



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
U.M.A.E. HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**EFFECTO DE UN SUPLEMENTO ORAL DE GLICINA  
SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FUNCIONAL  
RESPIRATORIA DE PACIENTES CON FIBROSIS  
QUÍSTICA. Resultados preliminares**

**TESIS DE POSGRADO**  
PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE  
**NEUMOLOGIA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**  
**DR. AMANDO LÓPEZ GARCÍA**

**TUTORES**  
MC Mario Humberto Vargas Becerra  
Dra. en CM. María Elena Yuriko Furuya Meguro

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**  
Dr. Rosangela del Razo Rodríguez  
Dr. José Luis Lezana Fernández  
Dr. Jaime Chávez Alderete  
Dr. Juan Carlos Marín Santana



Número de registro **R-2012-785-028.**

México DF, Febrero 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 MÉDICAS**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

02 de mayo del 2012

Ref. 09-B5-61-2800/201100/ 770

Dr. Vargas Becerra Mario Humberto  
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias  
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Evaluación de la capacidad de un suplemento oral de glicina para disminuir la inflamación bronquial en niños con fibrosis quística**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2012-785-028.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,

  
Dr. Fabio Salamanca Gómez  
Presidente  
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

 MMA/ iah. F-CNIC-2012-14

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06730. 56276900 ext 21210 comise@cis.gob.mx

## INDICE

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	4
Fibrosis quística e importancia de la inflamación bronquial .....	4
Glicina y su efecto antiinflamatorio.....	6
Usos diversos de glicina en seres humanos y efectos adversos.....	7
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	8
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	8
<b>OBJETIVOS</b> .....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9
<b>HIPÓTESIS</b> .....	9
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	9
TIPO DE ESTUDIO .....	9
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	10
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	11
Criterios de inclusión .....	11
Criterios de exclusión .....	12
Criterios de eliminación .....	12
VARIABLES.....	12
MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS .....	13
Glicina (presentación y dosificación) .....	13
Espirometría .....	14
Muestra de sangre periférica.....	14
Otras mediciones .....	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES.....	16
<b>RESULTADOS</b> .....	16
<b>DISCUSIÓN</b> .....	24
Mejoría de la función pulmonar.....	27
Mejoría de los datos clínicos.....	29
Efectos adversos.....	30
Limitantes potenciales del estudio.....	32
<b>CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>REFERENCIAS</b> .....	33
<b>ANEXOS</b> .....	39
ANEXO 1. Cuestionario de datos clínicos .....	39
ANEXO 2. Criterios de exacerbación de FQ.....	40
ANEXO 3. Carta de consentimiento informado .....	41
ANEXO 4. Asentimiento informado.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS

CFTR = Regulador de conductancia transmembranal de fibrosis quística

CMN SXXI = Centro Médico Nacional Siglo XXI

DNA = Ácido desoxirribonucleico

FEF<sub>25</sub> = Flujo espiratorio forzado al 25% de la capacidad vital forzada

FEF<sub>50</sub> = Flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital forzada

FEF<sub>75</sub> = Flujo espiratorio forzado al 75% de la capacidad vital forzada

FEFmax = Flujo espiratorio forzado máximo

FEV<sub>1</sub> = Volumen espiratorio forzado al primer segundo

FQ = Fibrosis quística

FVC = Capacidad vital forzada

GlyR = Receptor de glicina

IL = Interleucina

IMC = Índice de masa corporal

INER = Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

NFκB = Factor nuclear κB

PEF = Flujo espiratorio máximo

SpO<sub>2</sub> = Saturación periférica de oxígeno

TNF-α = Factor de necrosis tumoral alfa

USP = Farmacopea de los Estados Unidos de América

V'/Q' = Relación ventilación / perfusión

**EFFECTO DE UN SUPLEMENTO ORAL DE GLICINA SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FUNCIONAL RESPIRATORIA DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA. Resultados preliminares.** Amando López García, Rosangela Del Razo Rodríguez, Mario Humberto Vargas Becerra, María Elena Yuriko Furuya Meguro, José Luis Lezana Fernández, Jaime Chávez Alderete, Juan Carlos Marín Santana. *Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias y Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS; Servicio de Neumología y Fisiología Pulmonar, Clínica de Fibrosis Quística, Hospital Infantil de México; Asociación Mexicana de Fibrosis Quística AC; Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*

**Antecedentes.** La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen del *regulador de la conductancia transmembranal de la FQ* (CFTR), que afecta diversos órganos. En las vías aéreas la disfunción del CFTR provoca depleción del líquido periciliar y hace que el moco sea espeso y deshidratado, favoreciendo obstrucción luminal e infección bronquial. La inflamación pulmonar crónica resultante es la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El tratamiento es multidisciplinario e incluye tratar de disminuir la inflamación de las vías aéreas empleando corticosteroides, ibuprofeno o azitromicina, pero sus efectos adversos dificultan su uso. La glicina, además de ser un aminoácido constitutivo de proteínas, es agonista para receptores de glicina (GlyR) localizados en diferentes tipos celulares. En el sistema nervioso central es un neurotransmisor inhibitorio. En las células de Kupffer, macrófagos alveolares y neutrófilos actúa disminuyendo su sensibilidad a estímulos proinflamatorios y evita la producción de anión superóxido, TNF- $\alpha$  y otras citocinas, por lo que se le considera como un agente antiinflamatorio. En este estudio se evaluó su capacidad para mejorar los datos clínicos y funcionales respiratorios en pacientes con FQ. **Objetivo principal:** Determinar si un suplemento diario de 0.5 g/kg de glicina administrado por vía oral durante 8 semanas mejora el estado clínico y funcional respiratorio de pacientes con FQ. **Diseño del estudio.** Se realizó un estudio clínico controlado, aleatorizado, cegado, de tipo cruzado, de dos ramas (experimental y placebo). **Métodos:** Fue un estudio multicéntrico realizado en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y en el Hospital Infantil de México. Se incluyeron pacientes mayores de 5 años de edad, con diagnóstico de FQ, sin exacerbación ni modificaciones en el tratamiento en los últimos 30 días, y que sus padres o tutores firmaran una carta de consentimiento. Después de la evaluación basal se les asignó aleatoriamente a recibir glicina o placebo y se evaluaron 4 y 8 semanas después. Posterior a un periodo de lavado de 2 semanas, tuvieron otra evaluación basal, cambiaron al otro tratamiento y se evaluaron 4 y 8 semanas después. En cada visita se realizó espirometría, toma de muestra de sangre periférica y se aplicó un cuestionario. **Resultados:** Se incluyeron un total de 15 pacientes (9 mujeres) de entre 6.2 y 23.6 años de edad. La glicina fue bien tolerada por los pacientes. A las 8 semanas de tomar glicina los pacientes tuvieron mejoría en el puntaje total del cuestionario (82.4% vs placebo 99.2% del valor basal,  $p=0.035$ ), menor frecuencia respiratoria (88.0% vs placebo 110.6% del valor basal,  $p=0.019$ ) y mayor saturación periférica de oxígeno ( $SpO_2$ , 106.2% vs placebo 98.5%,  $p=0.017$ ). De igual forma, la glicina evitó el deterioro de la función pulmonar, con un

aumento significativo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>, 105.9% vs placebo 90.6% del valor basal, p=0.041), del flujo espiratorio forzado al 25% de la capacidad vital (FEF<sub>25</sub>, 131.7% vs placebo 86.1% del valor basal, p=0.012) y del flujo espiratorio forzado máximo (FEFmax, 115.5% vs placebo 90.4% del valor basal, p=0.009). En la biometría hemática encontramos que durante la ingestión de placebo hubo un incremento de la cantidad de eosinófilos, siendo mucho menor durante el periodo de glicina (130.9% vs placebo 226.7% del valor basal, p=0.034). El FEV<sub>1</sub> (% del predicho), mostró una asociación inversa con los leucocitos totales (r=-0.44, p=0.001), neutrófilos (r=-0.46, p=0.0009) y eosinófilos (r=-0.41, p=0.003) y una asociación positiva con la SpO<sub>2</sub> (r<sup>2</sup>=0.51). Un efecto inesperado fue que la ingestión de glicina se asoció con una menor ganancia de peso corporal (100.9% vs placebo 104.1% del valor basal, p=0.027).

**Conclusiones:** La ingestión de glicina por 8 semanas se asoció a una mejoría clínica y funcional respiratoria en pacientes con FQ, por lo que este aminoácido podría constituir una nueva herramienta terapéutica para el manejo de estos pacientes. La menor ganancia de peso asociada a la ingestión de glicina debe evaluarse con estudios a más largo plazo y ser considerada en el contexto de la relación riesgo/beneficio.

## ANTECEDENTES

### **Fibrosis quística e importancia de la inflamación bronquial**

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de carácter autosómico recesivo, originada como resultado de mutaciones en un gen del brazo largo del cromosoma 7 que codifica para una proteína llamada *regulador de conductancia transmembranal de fibrosis quística* (CFTR, por sus siglas en inglés), cuya disfunción provoca alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos [1,2]. El gen del CFTR tiene 250 kb y está compuesto de 27 exones y desde la identificación de este gen en 1989 se han encontrado ~1900 mutaciones asociadas a FQ [3]. La mayoría de las mutaciones involucran a tres o menos nucleótidos, ya sea como sustituciones, deleciones, empalmes o mutaciones [4]. La mutación más común y primera identificada es la delta F508, que es una deleción de pares de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 en la proteína CFTR y que ocurre en el 70% de los alelos de los pacientes blancos con FQ [5].

La FQ se encuentra en todos los grupos raciales y étnicos, aunque es más común en la raza caucásica con una incidencia estimada de 1 por cada 2,000 a 2,600 nacidos vivos [6]. Se estima que en todo el mundo existen aproximadamente 80,000 individuos con esta enfermedad [7]. En México no existen datos precisos sobre su incidencia. En 1980 López y col. documentaron 32 casos de FQ en 3,260 autopsias consecutivas de niños mexicanos, para dar una frecuencia del 0.98% [8].

Desde el punto de vista clínico la FQ afecta diversos órganos, pero los principales son a nivel digestivo (insuficiencia pancreática con esteatorrea y malabsorción) y pulmonar (obstrucción bronquial con o sin infección bronquial crónica). La inflamación pulmonar crónica resultante es la principal causa de morbilidad y responsable de ~85% de la mortalidad en estos pacientes. Gracias a los avances en el tratamiento se ha logrado alargar y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, alcanzando una esperanza de vida de 36.8 años en Estados Unidos [9] y de 41.4 años en el Reino Unido [10]. En México la esperanza de vida de los pacientes con FQ es mucho menor, siendo en promedio de 17.6 años [2].



En las vías aéreas la disfunción del CFTR provoca depleción del líquido periciliar (lo que a su vez origina disfunción de los cilios y disminución del transporte mucociliar) y hace que el moco de las vías aéreas sea espeso y deshidratado. Además, se han detectado neutrófilos y citocinas proinflamatorias como IL-8 en el lavado broncoalveolar de niños con FQ que no tienen infección bacteriana agregada, lo que sugiere que existe un proceso inflamatorio aséptico desde etapas tempranas de la vida [11-13]. Todo lo anterior tiende a provocar obstrucción bronquial, favoreciendo infecciones repetidas y la aparición de círculos viciosos que agravan la situación [14-16]: a) Las vías aéreas son colonizadas por bacterias, como *S. aureus*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*, que incrementan el proceso inflamatorio. b) La destrucción de células inflamatorias hace que el moco contenga abundante DNA, que altera su reología haciéndolo más viscoso. c) La inflamación persistente de las vías aéreas va ocasionando cambios irreversibles de la morfología bronquial, dando lugar a bronquiectasias. Las tres condiciones mencionadas originan deterioro adicional del mecanismo de limpieza mucociliar y favorecen más aún la sobreinfección bacteriana.

En la mayoría de los pacientes con FQ la inflamación de la vía aérea es predominantemente neutrofílica [14,17,18]. Los mediadores que promueven la afluencia de neutrófilos al pulmón incluyen IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1, factores quimiotácticos derivados del complemento y LTB<sub>4</sub> [14,19]. En la FQ la IL-8 producida por células epiteliales, macrófagos y neutrófilos, parece ser el principal agente quimiotáctico de neutrófilos [14,20].

Desde el punto de vista funcional el volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV<sub>1</sub>) es el marcador primario de progresión de la enfermedad, ya que suele tener un declive aproximado del 2% anual [21] y numerosos estudios epidemiológicos lo han identificado como predictor de supervivencia y deterioro del estado de salud [22]. Por lo anterior, el FEV<sub>1</sub> suele ser usado para definir la eficacia clínica de las nuevas modalidades terapéuticas en la FQ [23].

El tratamiento de la FQ se basa en mejorar el aspecto nutricional, fluidificar el moco (p.ej.: con inhalación de rhDNasa) y controlar las exacerbaciones [16,24]. Además, puesto que la inflamación desempeña un papel importante en el deterioro funcional respiratorio, un

enfoque adicional es tratar de disminuir la inflamación bronquial mediante el uso de corticosteroides, ibuprofeno o azitromicina [25-30]. Aunque se ha demostrado que el manejo antiinflamatorio evita parcialmente el deterioro funcional respiratorio [26,30], el uso de estos medicamentos es muy limitado, debido sobre todo a sus efectos secundarios (por ejemplo, retraso del crecimiento, cataratas e intolerancia a la glucosa con el uso de corticosteroides; dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal con el uso de ibuprofeno, y náusea, vómito y aumento de la resistencia bacteriana con el uso de azitromicina) [31]. En los Estados Unidos se calcula que sólo el 12% y 8% de los pacientes con FQ usan corticosteroides inhalados o ibuprofeno, respectivamente [27]. Por lo tanto, es necesario buscar alternativas terapéuticas que logren disminuir la inflamación bronquial sin que ocasionen efectos adversos.

### **Glicina y su efecto antiinflamatorio**

La glicina es el más simple de los aminoácidos, y es un polvo blanco de sabor dulce, soluble en agua y de costo accesible (~\$180 por kg). Además de su papel constitutivo en las proteínas, la glicina funciona como agonista para receptores específicos llamados GlyR que son canales de cloro que promueven la entrada de cloro a la célula y causan hiperpolarización de la membrana [32]. En neuronas la glicina funciona como neurotransmisor inhibitorio, mientras que en otras células como las de Kupffer, macrófagos alveolares y neutrófilos las vuelve menos sensibles a los estímulos proinflamatorios [33]. En 1996 Ikejima y col. demostraron que una dieta enriquecida con 5% de glicina disminuía las lesiones hepáticas y la mortalidad en un modelo de choque endotóxico en ratas y evitaba la elevación sérica de TNF- $\alpha$  [34]. En 2000 Wheeler y col. observaron en este mismo modelo que 4 semanas de administración también disminuía la inflamación pulmonar neutrofílica [35]. En México estudios publicados por Alarcón-Aguilar y col. en 2008 y Almanza-Pérez y col en 2010 encontraron que la glicina disminuye la expresión y los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 en tejido adiposo de ratones [36,37]. Estudios *in vitro* han corroborado que la glicina evita la producción de TNF- $\alpha$  y de anión superóxido en macrófagos alveolares estimulados con lipopolisacáridos [38], así como de TNF- $\alpha$  e IL-6 en células 3T3-L1 [39]. Este último efecto parece estar mediado por interferencia con la

activación del factor nuclear NFκ-B [40]. Además, otros estudios en modelos animales han encontrado que la glicina protege al intestino y al pulmón de la lesión por isquemia-reperfusión [41,42], que es un tipo de lesión donde se considera que los neutrófilos desempeñan un papel importante en la producción del daño endotelial [43]. Finalmente, se le ha adjudicado a la glicina un efecto citoprotector en órganos diversos como cerebro, corazón, intestino, hígado y riñón [44].

### **Usos diversos de glicina en seres humanos y efectos adversos**

En el humano la glicina por vía oral se ha utilizado como medida terapéutica empírica para miastenia gravis y distrofia muscular progresiva [45]. En México, Carvajal y col. emplearon por primera vez la glicina para el manejo adicional de la diabetes mellitus [46]. Posteriormente, Cruz y col. administraron 15 g diarios de glicina a 74 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el IMSS, y después de 3 meses encontraron una disminución significativa de los niveles séricos de TNF-R1 y de la hemoglobina glicosilada [47], sin mencionar efectos adversos. Entre 1996 y 1999 Heresco-Levy y col. estudiaron 33 pacientes con esquizofrenia a quienes administraron glicina por vía oral por 6 semanas a dosis de 0.8 g/kg/día y observaron una reducción de los síntomas psiquiátricos y sólo en un paciente hubo náuseas y vómitos que desaparecieron al suspender la glicina [48,49]. File y col. en 1998 estudiaron los efectos benéficos de la glicina (2 mg/kg/día por 7 días) sobre la memoria y atención de 30 adolescentes y adultos jóvenes [50]. Los autores encontraron una mejoría en la memoria y atención, sin efectos adversos.

Considerando que los pacientes con FQ cursan con un proceso inflamatorio intenso y multifactorial en sus vías aéreas y que la glicina tiene efectos antiinflamatorios, aparentemente sin efectos adversos de importancia, se propone el siguiente estudio para evaluar la capacidad de este aminoácido para mejorar las condiciones clínicas y de función pulmonar en estos pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN**

Aunque en los últimos años el tratamiento de la FQ ha avanzado notablemente, logrando una cada vez mayor sobrevida de estos pacientes, esta enfermedad suele acompañarse de un proceso inflamatorio bronquial con pérdida progresiva de la función pulmonar que lleva irremediablemente hacia la muerte. Esta inflamación ocurre en prácticamente todos los pacientes, incluso en aquellos de tan solo unas pocas semanas de nacidos y aun en aquellos que no tienen infección bronquial añadida [51,52]. Con el fin de tratar de disminuir la inflamación bronquial se han empleado fármacos con propiedades antiinflamatorias como corticosteroides, ibuprofeno o macrólidos, pero a pesar de su efecto benéfico tienen el inconveniente de sus efectos secundarios o su costo [7]. Por lo tanto, es importante identificar medidas adicionales que favorezcan la disminución de la inflamación de las vías aéreas, y con ello mejorar el estado clínico y funcional respiratorio de los pacientes con FQ. En el presente estudio se evaluó si la glicina puede lograr este propósito.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La FQ es una de las principales causas de neumopatía crónica en la edad pediátrica, y en nuestro país la esperanza de vida para estos pacientes es menor a lo reportado en la literatura anglosajona. Una de las causas de mayor morbimortalidad en estos pacientes es la inflamación crónica de las vías aéreas.

Pregunta de investigación:

¿Es más eficaz un suplemento oral de glicina para mejorar las condiciones clínicas y funcionales respiratorias de pacientes con FQ, en comparación con placebo?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar si un suplemento diario de 0.5 g/kg de glicina administrado por vía oral durante 8 semanas mejora el estado clínico y funcional respiratorio de pacientes con FQ.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar si en comparación con placebo un suplemento diario de 0.5 g/kg de glicina administrado por vía oral durante 8 semanas a pacientes con FQ mejora los síntomas y signos de FQ, evaluados éstos a través de un cuestionario usado por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística.
2. Determinar si en comparación con placebo un suplemento diario de 0.5 g/kg de glicina administrado por vía oral durante 8 semanas a pacientes con FQ mejora la función pulmonar, evaluada ésta a través de espirometría.

## **HIPÓTESIS**

Un suplemento diario de 0.5 g/kg de glicina, administrado por vía oral durante 8 semanas a pacientes con FQ, producirá mejoría clínica y funcional respiratoria en comparación con el placebo.

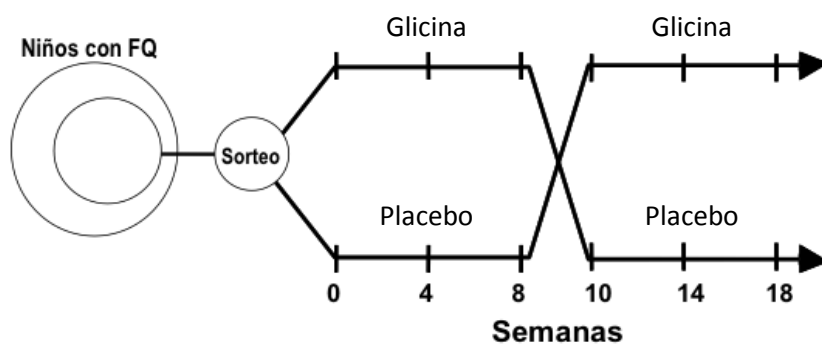
## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio clínico controlado, aleatorizado, cruzado, cegado (prospectivo, longitudinal, analítico, experimental).

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio clínico controlado de tipo cruzado (**Figura 1**), de dos ramas (experimental y placebo), cegado para el médico tratante y para el paciente y sus familiares. La fase inicial fue de 8 semanas, al término de las cuales se mantuvo un período de lavado de 2 semanas. Este período de lavado es el tiempo que ha sido usado en estudios previos [48,49]. Puesto que la vida media de la glicina es relativamente corta (de entre 26 y 245 min después de administrada por vía intravenosa), se consideró que 2 semanas es suficiente para que su concentración descienda a niveles basales. Posterior al período del lavado se realizó el cruce de las ramas y se continuó con una segunda fase de 8 semanas más.



**Figura 1. Diseño experimental del estudio.** Cada paciente tomó alternadamente glicina y placebo durante 8 semanas, con un período intermedio de lavado de 2 semanas

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Fue un estudio multicéntrico que se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Hospital Infantil de México. De entre los pacientes con FQ que regularmente asisten a estos centros se invitó a participar a aquellos que reunieran los criterios de inclusión. Como se muestra en la **Tabla 1**, en la visita inicial se obtuvo la firma del consentimiento informado de los tutores legales del paciente, si éste era mayor de 7 años también firmó una carta de asentimiento. Se asignó aleatoriamente a una de las dos ramas iniciales, y se le dotó de un bote con 500 g de glicina o con 500 g de placebo (azúcar glass). Todos los botes presentaron una apariencia similar. Se citó a visita de revisión a las 4, 8, 10, 14 y 18 semanas. En cada visitas se renovó la dotación de glicina o placebo, se

verificó el apego al tratamiento pesando el contenido sobrante del bote, se aplicó al familiar y/o paciente un cuestionario de síntomas y signos propios de FQ (*Anexo I*), se preguntó sobre posibles efectos adversos del tratamiento, en especial relacionados a trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito, meteorismo), se realizó espirometría y se tomó muestra de sangre periférica para biometría hemática. En estas visitas también se tomó muestra de expectoración, que se congeló inmediatamente, y una fracción de la muestra de sangre se procesó para separar el suero, mismo que se congeló. Estas muestras de expectoración y de suero serán usadas en el futuro para la determinación de marcadores de inflamación.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de inclusión

1. Pacientes de cualquier sexo, mayores de 5 años de edad. Esta edad mínima se escogió porque es la edad a la que los niños comienzan a ser lo suficientemente cooperadores para realizar la espirometría.
2. Con diagnóstico de FQ de acuerdo a los criterios internacionales, los cuales consisten en: *a)* Tener una característica fenotípica, y *b)* Demostrar alteración del CFTR. La característica fenotípica puede ser uno o más de los datos clínicos sugestivos de la enfermedad o el antecedente de un hermano con FQ o tener un tamizado neonatal positivo para FQ. La demostración de la alteración del CFTR puede ser por electrolitos en sudor con cloro >60 mEq/L en dos muestras separadas o identificación de mutación del CFTR en ambos alelos o demostración de diferencia de potencial nasal anormal.
3. Sin modificaciones en el tratamiento de la FQ en los últimos 30 días.

**Tabla 1. Procedimientos realizados en cada visita**

Procedimiento	Semana					
	0	4	8	10	14	18
Firma de Carta de Consentimiento informado	X					
Firma de Carta de Asentimiento (>7 años de edad)	X					
Asignación de grupo	X					
Dotación de glicina o placebo	X	X	X	X	X	X
Cuestionario	X	X	X	X	X	X
Espirometría	X	X	X	X	X	X
Muestra de sangre y expectoración	X	X	X	X	X	X

4. Sin exacerbación de la infección traqueobronquial en los últimos 30 días. (Los criterios para definir una exacerbación serán los mencionados por Lezana y col. [2] y que aparecen en el *Anexo 2*.)
5. Sin enfermedad respiratoria aguda del tipo de resfriado común en las últimos 15 días.
6. Que sus padres o tutores legales acepten la realización del estudio mediante su firma de una carta de consentimiento informado (*Anexo 3*) y con firma de carta de asentimiento si el paciente es mayor de 7 años (*Anexo 4*).

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con FQ que en los últimos 3 meses hayan participado en un protocolo de investigación que incluya la administración de antiinflamatorios y/o antibióticos.

### **Criterios de eliminación**

1. Presencia de efectos adversos serios atribuibles a la glicina, en cuyo caso el resultado será considerado como falla terapéutica en el análisis estadístico.
2. Pacientes que no completen el tiempo indicado de ingesta de la glicina o del placebo.

### **VARIABLES**

Las diferentes variables usadas en el estudio se caracterizan en la siguiente tabla (*Tabla 2*).

**Tabla 2. Variables empleadas en el estudio**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>INDICADORES O VALORES</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>				
<b>Suplemento de glicina</b>	Ración adicional de glicina, aminoácido que por su estructura química es la más simple de los aminoácidos y que en el cuerpo humano funciona como elemento constitutivo de las proteínas y como mediador químico en diversas células.	Suplemento que se dará a los pacientes durante 8 semanas en dosis diaria de 0.5 g/kg/día, y que se administrará por vía bucal dividida en tres tomas, disuelta en cualquier líquido.	Sí / No	Categórica, dicotómica
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>				
<b>Síntomas respiratorios</b>	Conjunto de manifestaciones clínicas percibidas por el paciente y atribuibles a desórdenes del aparato respiratorio.	Se detectarán mediante cuestionario estandarizado ( <i>anexo 1</i> ).	Graduación de cada respuesta.	Continua (puntaje obtenido en el cuestionario)



<b>Espirometría</b>	Medición de volúmenes y flujos exhalados por un sujeto durante una maniobra de espiración forzada desde capacidad pulmonar total hasta el volumen de reserva.	La misma que la conceptual (se considerarán en el análisis el volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV <sub>1</sub> ), la capacidad vital forzada (FVC), la relación FEV <sub>1</sub> /FVC, y los flujos espiratorios forzados al 25, 50 y 75% de la CVF (FEF <sub>25</sub> , FEF <sub>50</sub> , FEF <sub>75</sub> , respectivamente), así como el flujo entre el 25 y 50% de la CVF (FEF <sub>25-75</sub> ) y el flujo máximo (FEF <sub>max</sub> ).	Litros o % del predicho	Continua (litros y % del valor predicho)
<b>Biometría hemática</b>	Análisis de laboratorio en el que se determina la concentración de elementos formes de la sangre, así como de algunos parámetros bioquímicos relacionados a ellos.	La misma que la conceptual.	Concentración (elementos formes por mm <sup>3</sup> o g/dl)	Discreta (elementos formes), Continua (Hb)
<b>VARIABLES DE GRUPO</b>				
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Es la resta que resulta de la fecha del estudio menos la fecha de nacimiento.	Años	Continua
<b>Sexo</b>	Constitución orgánica que distingue entre macho y hembra.	Aspecto fenotípico que distingue a un sujeto en hombre o mujer.	Hombre o Mujer	Dicotómica
<b>Peso</b>	Fuerza resultante de la acción de la gravedad sobre un cuerpo.	Medición del paciente colocándolo sobre una báscula.	kg	Continua
<b>Estatura</b>	Es la medición de una persona desde los pies hasta la cabeza.	El valor que resulta de la medición con un estadímetro desde la cabeza hasta los pies, en posición supina o erecta.	cm	Continua

## MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

### Glicina (presentación y dosificación)

La glicina grado USP se compro directamente a una compañía dedicada a la venta de productos químicos (Droguería Cosmopolita, S.A. Av. Revolución #1080, México DF. Tel. 55939208), que a su vez la importa de los Estados Unidos. La dosis de glicina que se empleó fue de 0.5 g/kg/día por vía bucal, disuelta en cualquier líquido y repartida en tres tomas en el día. Esta dosis se basó en diversas consideraciones. En adultos mexicanos con diabetes la dosis empleada por Cruz y col. fue de 15 g/día [47], mientras que la empleada en el estudio de Carvajal y col. [46] fue de 20 g/día. Si se toma 60 kg como peso promedio de un adulto, estas dosis equivaldrían a 0.25 y 0.33 g/kg/día. Esto coincide con diversos estudios sobre esquizofrenia en adultos (comentados por Heresco y col. [48,49]), en donde se emplearon dosis de glicina que van de 5 a 30 g/día. En un estudio de estos últimos

autores [49] se demostró que una dosis de 0.8 g/kg/día producía un incremento estadísticamente significativo en la concentración de glicina sérica. En los estudio de Potkin y col. [53] y de Evins y col. [54] los pacientes adultos recibieron dosis de glicina de 30 y 60 g/día (equivalentes a 0.5 y 1 g/kg/día en sujetos de 60 kg de peso) por 12 y 8 semanas, respectivamente. Finalmente, Fries y col. [55] usaron 0.25 g/kg/día en el manejo de una niña de 8 años con acidemia isovalérica. Por lo anterior, en vista de que la dosis mínima ha sido de 0.25 g/kg y la dosis tope de 1 g/kg, se decidió seleccionar una dosis relativamente intermedia (0.5 g/kg/día).

### **Espirometría**

Los espirometros usados cumplen ampliamente los requerimientos estipulados por las principales organizaciones neumológicas internacionales [56] (en el IMSS se empleó un espirometro marca Jaeger, modelo Master Screen Body). Los equipos fueron calibrados diariamente y equipados con filtros antibacterianos desechables. En primer lugar se explicó detenidamente y se ejemplificó el procedimiento al paciente. Posteriormente, estando el sujeto sentado y usando una pinza nasal, realizó una inspiración máxima seguida inmediatamente de una espiración forzada sobre la boquilla del espirometro, animándolo a que realizara el mayor esfuerzo posible y durante el mayor tiempo posible. La maniobra se repitió por lo menos 3 veces, pero no más de 8 veces. Los equipos rechazan automáticamente aquellas maniobras que no cumplen los criterios de aceptabilidad propuestos por la *American Thoracic Society* [57], y seleccionan 3 curvas que cumplan los criterios de repetitividad, a partir de las cuales miden los parámetros que se evaluaron en este estudio: FEV<sub>1</sub>, FVC, relación FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>25-75</sub> y FEFmax. Estos parámetros espirométricos se expresaron tanto en valores absolutos como en porcentaje del ideal predicho para sexo, edad y estatura.

### **Muestra de sangre periférica**

Previa antisepsia de la región, se tomó una muestra de 5 ml de sangre mediante la punción de una vena periférica de una extremidad superior. La muestra se repartió en una alícuota de 0.5 ml en tubo MicroTainer® con anticoagulante para determinación de biometría

hemática en los Laboratorios Clínicos del INER o del IMSS. El resto de la muestra se centrifugó y el suero se congeló para determinación futura de marcadores de inflamación.

### **Otras mediciones**

En el Hospital de Pediatría del IMSS la saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) se midió mediante un oxímetro marca Nihon Kohden modelo Life Scope 9, BSM-8302J (EUA), empleando un sensor de pinza rígida modelo MU-832RJ que se colocó en alguno de los dedos de la mano. El peso y la estatura se midieron en una báscula-estadímetro marca Bame (México), modelo 420.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No encontramos estudios similares que nos hubieran permitido calcular un tamaño de muestra. De acuerdo a la población de pacientes con FQ que acuden a las instituciones involucradas, se propuso reclutar al menos una muestra de 30 pacientes, 15 de los cuales son los que se presentan en este reporte preliminar.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se corroboró mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov las variables de intervalo seguían una distribución normal, por lo que se empleó estadística paramétrica. Para resumir las variables de intervalo se utilizó promedio y error estándar, mientras que para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. Todos los cambios ocurridos durante el período de ingestión de glicina o de placebo fueron evaluados de acuerdo al porcentaje con respecto al valor inicial del respectivo período. Se utilizó la prueba t de Student no pareada o prueba chi cuadrada para realizar comparaciones entre los grupos experimental y control. Se empleó análisis de regresión y correlación (Pearson) para la evaluar la asociación de dos variables. Debido a que la relación entre FEV<sub>1</sub> y SpO<sub>2</sub> fue claramente no lineal, se utilizó ajuste curvilíneo empleando el programa CurvExpert v1.4 (Daniel Hyams, 2009) y coeficiente de determinación. La significancia estadística se fijó en un valor de  $p < 0.05$  a una cola.

## CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES

Los procedimientos en este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la Declaración de Helsinki vigente. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de la investigación fue mayor al mínimo y en gran parte se realizó en población vulnerable (menores de edad), por lo que se solicitó al paciente o a los padres o tutores legales la firma del consentimiento informado por escrito (**Anexo 3**). Se recabó también la firma de asentimiento del niño cuando éste era mayor de 7 años (**Anexo 4**). El beneficio del estudio para los participantes fue el posible efecto antiinflamatorio que se espera tenga la glicina. De ser comprobado dicho efecto, el beneficio para la población de enfermos con fibrosis quística es que contarán con un recurso adicional y de costo muy accesible (~\$180 pesos por un kilogramo) para disminuir la inflamación de las vías aéreas. No se han descrito efectos adversos relevantes de la glicina por vía oral, por lo que su relación riesgo-beneficio es aceptable.

El estudio fue autorizado por el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER con el número C39-11, así como por la Comisión Nacional de Investigación en salud del IMSS con el número de registro R-2012-785-028. El estudio fue registrado en la base de datos internacional ClinicalTrials.gov (NTC017481).

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 15 pacientes, 6 hombres y 9 mujeres, de entre 6.2 y 23.6 años de edad, cuyas características generales se señalan en la **Tabla 3**. A su ingreso al estudio 14 de los pacientes (86.7%) tenían colonización de las vías aéreas por microorganismos patógeno, casi todos por *Pseudomonas aeruginosa* excepto uno que lo fue por *Staphylococcus aureus*. De igual forma, todos los pacientes tenían como tratamientos de base enzimas pancreáticas y salbutamol nebulizado, mientras que 14 recibían vitamina E, 9 alfadornasa, 8 azitromicina, 6 nebulizaciones de solución salina fisiológica (al 0.9%), 5

**Tabla 3. Características generales de la población estudiada al inicio del estudio**

Variable	Promedio $\pm$ error estándar	Extremos
Sexo (M:F)	6 : 9	---
Edad (años)	12.8 $\pm$ 1.3 (15)	6.2 a 23.6
Peso (kg)	30.5 $\pm$ 2.3 (15)	18.2 a 50
Estatura (cm)	137.7 $\pm$ 4.3 (15)	108 a 170
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15.7 $\pm$ 0.4 (15)	13.7 a 18.5
Edad al diagnóstico (años)	3.6 $\pm$ 0.9 (15)	0.3 a 13
FVC (% del predicho)	82.7 $\pm$ 7.8 (14)	32 a 148
FEV <sub>1</sub> (% del predicho)	65.7 $\pm$ 9.1 (13)	20 a 144
FEV <sub>1</sub> /FVC (% del predicho)	79.4 $\pm$ 4.2 (13)	59 a 100

IMC=índice de masa corporal; FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado al primer segundo.

nebulizaciones de solución salina hipertónica (al 3%), y 5 ibuprofeno. Prácticamente todos los pacientes tenían algún grado de hipocratismo digital.

Todos los pacientes tuvieron excelente tolerancia al tratamiento, ya que en ninguno presentó efectos adversos atribuibles a la glicina o al placebo.

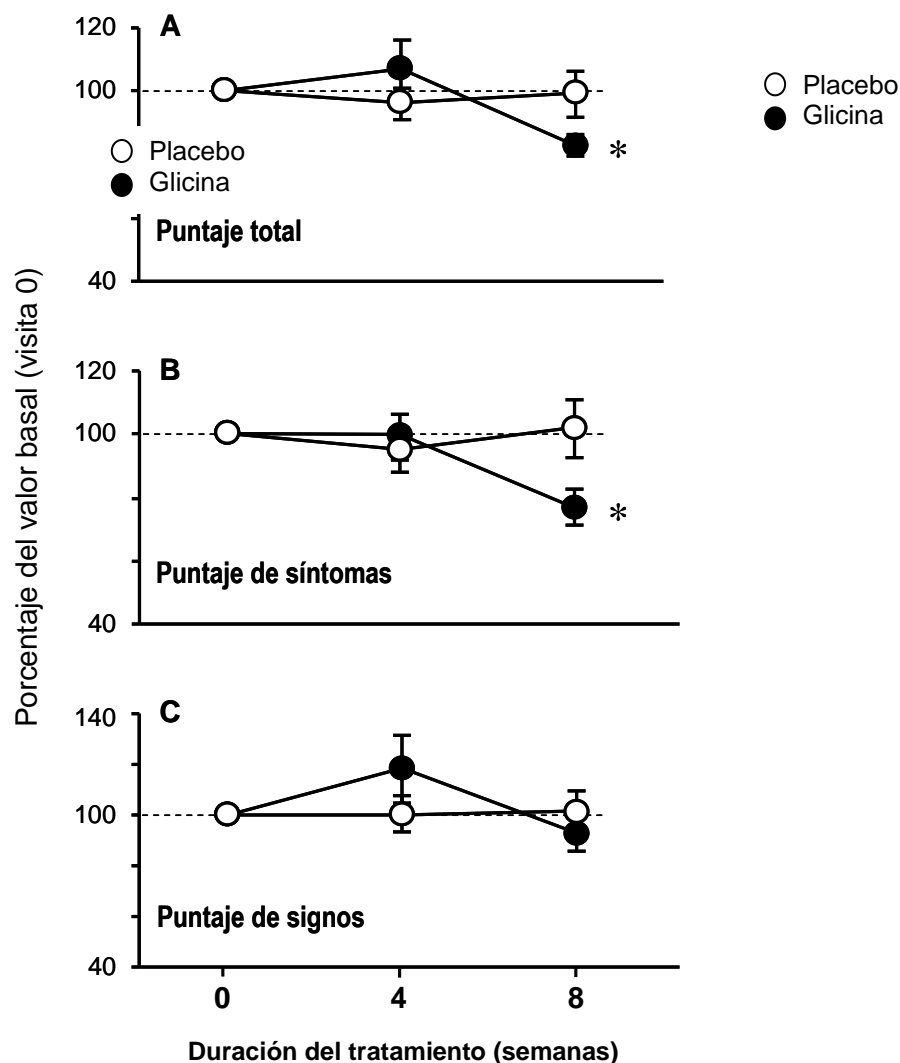
En relación al cuestionario de síntomas y signos, en términos generales hubo una tendencia a que cada una de las 10 variables individuales alcanzara puntajes más bajos (es decir, mayor mejoría) durante la ingestión de glicina, en comparación con el período de placebo. Por lo anterior, el puntaje total del cuestionario a los 8 semanas de tomar glicina fue significativamente menor (82.4% del valor basal) en comparación con el período de placebo (99.2% del valor basal,  $p=0.035$ , **Tabla 4, Figura 2A**). Esta mejoría fue debida principalmente a la mejoría en los síntomas (76.9% del valor basal, **Figura 2B**), sin que hubiera cambios notables en los signos (92.3% del valor basal, **Figura 2C**).

Con respecto a los cambios observados mediante exploración física, al parecer la glicina se asoció a una menor ganancia de peso, ya que a las 8 semanas los pacientes tenían en promedio 100.9% del valor basal, en comparación con la evolución del peso durante el placebo (104.1% del valor basal,  $p=0.027$ , **Tabla 5, Figura 3A**). Por otro lado, al terminar el período de glicina los pacientes tuvieron una menor frecuencia respiratoria (88.0% vs placebo 110.6% del valor basal,  $p=0.019$ , **Tabla 5**) y una significativamente mayor SpO<sub>2</sub> (106.2% vs placebo 98.5%,  $p=0.017$ , **Tabla 5, Figura 3F**).

Tabla 4. Puntaje obtenido en el cuestionario de síntomas y signos en las diferentes visitas, en niños con fibrosis quística que recibieron glicina o placebo

	BASAL		4 SEMANAS		8 SEMANAS	
	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina
Puntaje total del cuestionario	18.6 ± 1.3 (14) 100%	19.8 ± 1.2 (12) 100%	17.3 ± 1.5 (13) 96.1 ± 4.9%	20 ± 0.9 (10) 107 ± 9.2%	17.1 ± 1.8 (11) 99.2 ± 7.3%	15.7 ± 1 (9) <b>82.4 ± 3.6% *</b>
Suma de puntaje de síntomas	10.4 ± 0.8 (14) 100%	11.3 ± 0.9 (12) 100%	9.5 ± 1 (13) 94.6 ± 6.6%	10.6 ± 0.5 (10) 99.2 ± 7.4%	9.5 ± 0.9 (11) 101.8 ± 9.3%	8.2 ± 0.5 (9) <b>76.9 ± 5.5% *</b>
Tos	2.7 ± 0.3 (14) 100%	2.7 ± 0.2 (12) 100%	2.2 ± 0.2 (13) 94.9 ± 11.5%	2.4 ± 0.2 (11) 97.7 ± 11.2%	2.2 ± 0.3 (11) 87.1 ± 5.7%	1.8 ± 0.3 (9) 72.2 ± 11.4%
Expectoración	2.6 ± 0.3 (14) 100%	3 ± 0.3 (12) 100%	2.5 ± 0.3 (13) 102.6 ± 5.5%	2.6 ± 0.2 (11) 95.8 ± 11.8%	2.5 ± 0.3 (11) 108.3 ± 11.1%	2.2 ± 0.3 (9) <b>76.3 ± 7.7% *</b>
Apetito	1.6 ± 0.2 (14) 100%	1.9 ± 0.2 (12) 100%	1.5 ± 0.2 (13) 96.2 ± 11.2%	1.8 ± 0.2 (11) 98.5 ± 9.4%	1.8 ± 0.4 (11) 137.9 ± 29.8%	1.8 ± 0.3 (9) 92.6 ± 15.2%
Disnea	1.8 ± 0.2 (14) 100%	1.9 ± 0.4 (12) 100%	1.8 ± 0.3 (13) 115.4 ± 14.4%	1.7 ± 0.2 (11) 97.9 ± 11.7%	1.4 ± 0.2 (11) 95.5 ± 8.4%	1.1 ± 0.1 (9) 76.3 ± 10.2%
Energía	1.7 ± 0.2 (14) 100%	1.8 ± 0.2 (12) 100%	1.5 ± 0.2 (13) 100 ± 20.4%	1.9 ± 0.2 (11) 116.7 ± 19.5%	1.6 ± 0.2 (11) 113.6 ± 19.2%	1.3 ± 0.2 (9) 87 ± 8.7%
Suma de puntaje de signos	8.2 ± 0.7 (14) 100%	8.6 ± 0.6 (12) 100%	7.8 ± 0.7 (13) 100.5 ± 7%	9.4 ± 0.8 (10) 118.3 ± 13.1%	7.6 ± 0.9 (11) 100.6 ± 9%	7.4 ± 0.9 (9) 92.3 ± 6.3%
Temperatura	1.2 ± 0.2 (14) 100%	1 ± 0 (12) 100%	1.2 ± 0.1 (13) 109.6 ± 12.5%	1.2 ± 0.2 (11) 118.2 ± 18.2%	1 ± 0 (11) 93.2 ± 6.8%	1 ± 0 (9) 100 ± 0%
Peso	2.3 ± 0.3 (14) 100%	2.8 ± 0.3 (12) 100%	1.7 ± 0.3 (13) 83.3 ± 12.9%	2.8 ± 0.5 (11) 131.8 ± 39.5%	2.4 ± 0.4 (11) 131.1 ± 34.3%	2.6 ± 0.5 (9) 109.3 ± 21.4%
FR/Retracción costal	1 ± 0 (14) 100%	1.2 ± 0.2 (12) 100%	1.1 ± 0.1 (13) 107.7 ± 7.7%	1.2 ± 0.1 (11) 112.1 ± 14.4%	1 ± 0 (11) 100 ± 0%	1 ± 0 (9) 92.6 ± 7.4%
Hipoventilación/Sibilancias	2 ± 0.3 (14) 100%	1.4 ± 0.2 (12) 100%	1.9 ± 0.4 (13) 106.4 ± 10.8%	2 ± 0.2 (11) 156.1 ± 25.1% *	1.5 ± 0.3 (11) 103 ± 11.4%	1.3 ± 0.2 (9) 111.1 ± 18.2%
Estertores	1.7 ± 0.3 (14) 100%	2.3 ± 0.4 (12) 100%	1.9 ± 0.3 (13) 134.6 ± 17.3%	2.2 ± 0.2 (11) 115.2 ± 21.8%	1.7 ± 0.3 (11) 128.8 ± 27.7%	1.6 ± 0.3 (9) 83.3 ± 9.3%

Cada ítem recibe un puntaje que va de 1 (muy bien) a 5 (muy mal). Los datos corresponden a promedio ± error estándar (número de pacientes) y, en el renglón inferior, el porcentaje con respecto al valor basal. FR=frecuencia respiratoria; \*p<0.05 en comparación con el grupo Placebo.



**Figura 2. Puntajes del cuestionario en cada visita (menor puntaje equivale a mejoría) de 15 pacientes con fibrosis quística. A las 8 semanas de tomar glicina (círculos negros) el puntaje total y de síntomas eran significativamente menores que durante el placebo (círculos blancos). Los símbolos representan promedio  $\pm$  error estándar. \* $p < 0.05$ .**

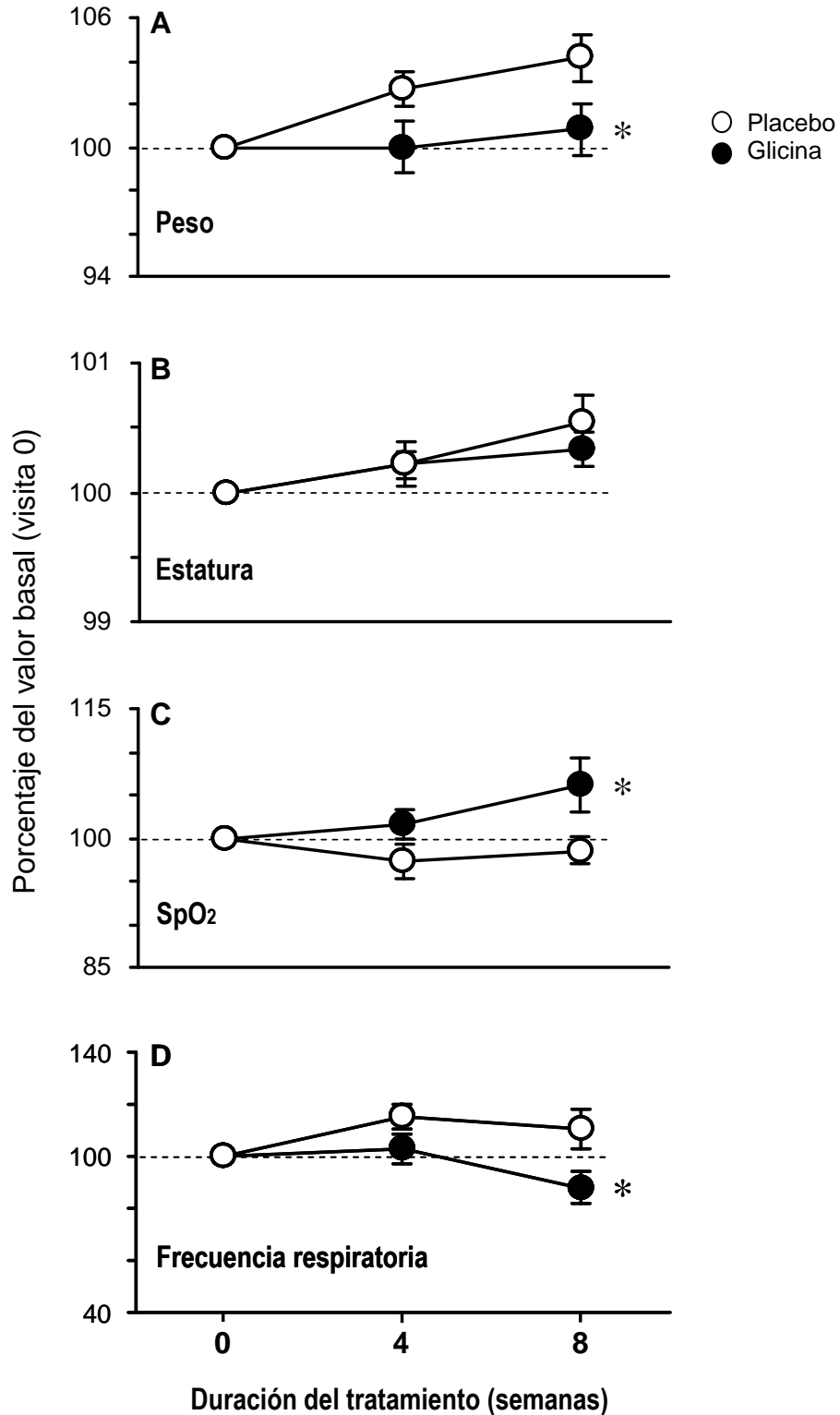
La espirometría mostró que la durante la fase placebo los pacientes tuvieron una tendencia a la disminución de los diferentes parámetros espiratorios. En este contexto, aparentemente la glicina logro evitar el deterioro en la mayoría de ellos. Así, cuando los pacientes tomaron glicina el FEV<sub>1</sub> aumentó a 105.9% del valor basal a las 8 semanas, en comparación con la fase placebo que disminuyó a 90.6% del valor basal ( $p=0.041$ , **Tabla 6**, **Figura 4B**). Cambios similares se observaron para el FEF<sub>25</sub> (131.7% vs placebo 86.1% del valor basal,  $p=0.012$ , **Tabla 6**) y el FEFmax (115.5% vs placebo 90.4% del valor basal,  $p=0.009$ , **Tabla 6**).

Tabla 5. Datos de la exploración física recabados durante las diferentes visitas de niños con fibrosis quística que recibieron glicina o placebo

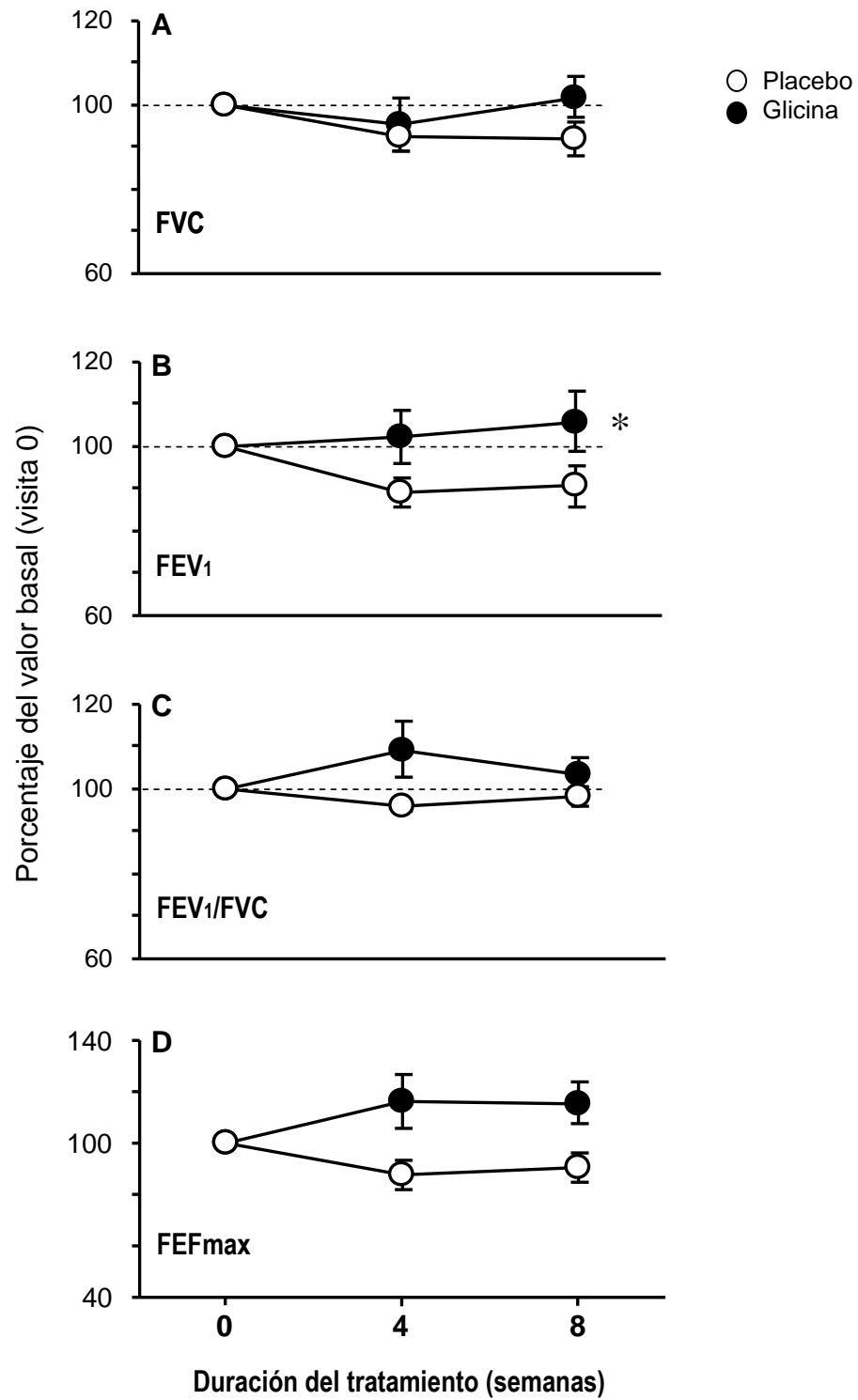
	BASAL		4 SEMANAS DESPUÉS		8 SEMANAS DESPUÉS	
	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina
Peso (kg)	30.3 ± 2.4 (14) 100%	31.1 ± 2.6 (12) 100%	32 ± 2.5 (13) 102.7 ± 0.8%	32.3 ± 2.6 (11) <b>100 ± 1.2% *</b>	32 ± 2.7 (11) 104.1 ± 1.1%	31.8 ± 3.1 (9) <b>100.9 ± 1.2% *</b>
Estatura (cm)	11 ± 9.6 (14) 100%	1.4 ± 0 (12) 100%	11.7 ± 10.3 (13) 100.2 ± 0.2%	1.4 ± 0 (11) 100.2 ± 0.1%	1.4 ± 0.1 (11) 100.5 ± 0.2%	1.4 ± 0 (9) 100.3 ± 0.1%
Frecuencia cardiaca (/min)	88.9 ± 2.6 (14) 100%	91.1 ± 4 (12) 100%	97.5 ± 2.8 (13) 110.6 ± 3.1%	93.2 ± 5.2 (11) 102.3 ± 5.2%	87 ± 3.1 (11) 97.1 ± 3.3%	88.7 ± 4.4 (9) 95.7 ± 7%
Frecuencia respiratoria (/min)	22.9 ± 0.9 (14) 100%	26 ± 1.4 (12) 100%	25.7 ± 1.3 (13) 115 ± 4.9%	26.5 ± 1.8 (11) 102.8 ± 5.7%	24.6 ± 1.9 (11) 110.6 ± 7.5%	23.4 ± 1.1 (9) <b>88.0 ± 6.5% *</b>
Temperatura (°C)	36.4 ± 0.1 (14) 100%	36.4 ± 0.1 (12) 100%	36.5 ± 0.2 (13) 100.4 ± 0.4%	36.6 ± 0.2 (11) 100.4 ± 0.6%	36.3 ± 0.1 (11) 100.0 ± 0.4%	36.5 ± 0.1 (9) 100.0 ± 0.4%
SpO <sub>2</sub> (%)	91.4 ± 1.5 (14) 100%	88.1 ± 2.3 (12) 100%	90.1 ± 1.6 (13) 97.3 ± 2%	88.5 ± 2.2 (11) 101.6 ± 1.8%	91.6 ± 1.5 (11) 98.5 ± 1.6%	92.4 ± 0.7 (9) <b>106.2 ± 3.2% *</b>

Los datos corresponden a promedio ± error estándar (número de pacientes) y, en el renglón inferior, el porcentaje con respecto al valor basal. SpO<sub>2</sub>=saturación periférica de oxígeno (oximetría de pulso); \*p<0.05 en comparación con el grupo Placebo.





**Figura 3. Cambios en la exploración física de 15 pacientes con fibrosis quística.** A las 8 semanas de tomar glicina (círculos negros) la SpO<sub>2</sub> se incrementó y la frecuencia respiratoria disminuyó, ambas de forma significativa con respecto a la fase de placebo (círculos blancos). Durante la fase de glicina hubo una menor ganancia de peso. \* $p < 0.05$ .



**Figura 4. Cambios en la espirometría en 15 pacientes con fibrosis quística.** La ingestión de glicina (círculos negros) durante 8 semanas evitó el deterioro de los diferentes parámetros espiratorios, en comparación con la fase de placebo (círculos blancos). \* $p < 0.05$ .

Tabla 6. Resultados de la espirometría obtenidos durante las diferentes visitas de niños con fibrosis quística

	BASAL		4 SEMANAS DESPUÉS		8 SEMANAS DESPUÉS	
	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina
FVC (L)	2 ± 0.2 (13) 100%	1.8 ± 0.2 (12) 100%	1.8 ± 0.2 (13) 92.6 ± 3.5%	1.8 ± 0.2 (11) 95.5 ± 6.5%	1.8 ± 0.2 (11) 92.1 ± 4.1%	1.9 ± 0.3 (9) 102 ± 4.9%
FEV <sub>1</sub> (L)	1.4 ± 0.2 (13) 100%	1.2 ± 0.2 (12) 100%	1.3 ± 0.2 (13) 89.1 ± 3.5%	1.2 ± 0.2 (11) <b>102.3 ± 6.3% *</b>	1.3 ± 0.2 (11) 90.6 ± 4.6%	1.2 ± 0.2 (9) <b>105.9 ± 7.4% *</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC	73.8 ± 3.9 (13) 100%	64.7 ± 3.9 (12) 100%	70.8 ± 3.9 (13) 95.9 ± 0.9%	67.3 ± 3.2 (11) <b>109.3 ± 6.7% *</b>	71 ± 4.5 (11) 98.4 ± 2.2%	65.8 ± 2.9 (9) 103.6 ± 4%
FEF <sub>25</sub> (L/s)	2.8 ± 0.3 (13) 100%	2 ± 0.4 (12) 100%	2.4 ± 0.4 (13) 82.9 ± 6.7%	2.1 ± 0.4 (11) <b>118.6 ± 12.6% **</b>	2.3 ± 0.4 (11) 86.1 ± 7.3%	2.4 ± 0.4 (9) <b>131.7 ± 18.6% *</b>
FEF <sub>50</sub> (L/s)	1.6 ± 0.3 (13) 100%	1.2 ± 0.2 (12) 100%	1.5 ± 0.2 (13) 90.3 ± 3.3%	1.2 ± 0.2 (11) 105.5 ± 9.4%	1.5 ± 0.3 (11) 95.6 ± 9.1%	1.3 ± 0.2 (9) 113.6 ± 13.7%
FEF <sub>75</sub> (L/s)	0.6 ± 0.1 (13) 100%	0.4 ± 0.1 (12) 100%	0.5 ± 0.1 (13) 113.9 ± 32.3%	0.3 ± 0.1 (11) 89.9 ± 12%	0.5 ± 0.1 (11) 115.5 ± 17.3%	0.3 ± 0 (9) 105.3 ± 15.7%
FEF <sub>25-75</sub> (L/s)	1.1 ± 0.2 (10) 100%	0.6 ± 0.1 (9) 100%	1 ± 0.2 (10) 80.2 ± 4.9%	0.8 ± 0.2 (9) <b>119.3 ± 11.4% **</b>	1 ± 0.2 (11) 86.9 ± 11.5%	0.5 ± 0.1 (5) 115.2 ± 10.9%
FEF <sub>max</sub> (L/s)	3.3 ± 0.4 (13) 100%	2.7 ± 0.4 (12) 100%	2.9 ± 0.5 (13) 87.4 ± 5.7%	3 ± 0.4 (11) <b>116 ± 10.5% *</b>	2.7 ± 0.4 (11) 90.4 ± 5.4%	2.9 ± 0.5 (9) <b>115.5 ± 8.4% **</b>

Los datos corresponden a promedio ± error estándar (número de pacientes) y, en el renglón inferior, el porcentaje con respecto al valor basal. \*p<0.05 y \*\*p<0.01 en comparación con el grupo Placebo. FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado al primer segundo; FEF<sub>25</sub>=flujo espiratorio forzado al 25% de la FVC; FEF<sub>50</sub>=flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC; FEF<sub>75</sub>=flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC; FEF<sub>25-75</sub>=flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC; FEF<sub>max</sub>=Flujo máximo.

Los padres de 4 pacientes no aceptaron que se tomara muestra de sangre. En el resto la biometría hemática tuvo un incremento progresivo de la cantidad de eosinófilos durante la ingestión de placebo, mientras que durante el período de glicina se mantuvo relativamente estable (130.9% vs placebo 226.7% del valor basal,  $p=0.034$ , **Tabla 7**). Los demás parámetros no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El FEV<sub>1</sub>, expresado como porcentaje del predicho ideal, mostró una asociación inversa con los leucocitos totales, neutrófilos y eosinófilos, tanto si se consideraban todas las mediciones individuales hechas a los pacientes ( $r$  de -0.41 a -0.46) como si se tomaban solamente los promedios de cada paciente ( $r$  de -0.50 a -0.65), tal como se observa en la **Figura 5**. Por otro lado, la disminución progresiva de la función pulmonar (evaluada por el FEV<sub>1</sub>) se acompañó de una cada vez menor SpO<sub>2</sub>, si bien la caída de esta última fue mucho más acentuada a partir de valores menores del 40% del predicho del FEV<sub>1</sub>. Este mismo patrón se pudo constatar independientemente de si se tomaban todas las mediciones o solo los promedios de cada paciente, y en ambos casos el mejor ajuste fue el hiperbólico, alcanzando coeficientes de determinación de  $r^2=0.51$  y  $r^2=0.87$  (**Figura 6**).

## DISCUSIÓN

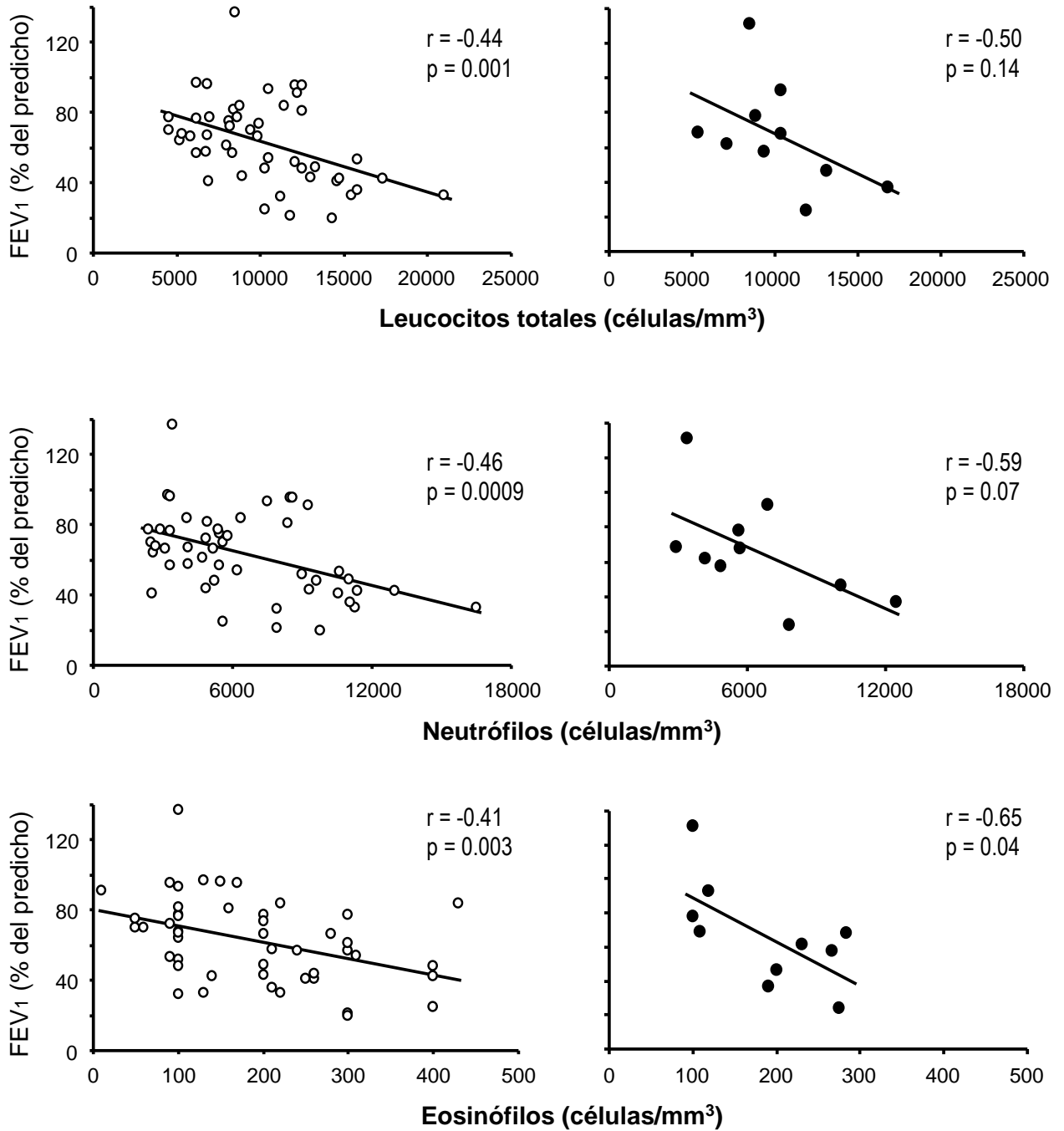
En los países desarrollados la aplicación efectiva de diferentes recursos diagnóstico-terapéuticos ha permitido que la esperanza de vida de los pacientes con FQ se incremente hasta más allá de los 30 años de edad [10,58]. Debido a que la inflamación de las vías aéreas es un factor causal relevante que lleva al deterioro funcional respiratorio, uno de los enfoques terapéuticos que actualmente se recomienda es el tratar de disminuir la inflamación bronquial mediante el empleo de diversos fármacos [25,28]. Entre los más evaluados han sido los corticosteroides, el ibuprofeno y la azitromicina.

En el presente estudio evaluamos si glicina, un aminoácido al que se le han reconocido potentes efectos antiinflamatorios en distintos modelos animales [33-40] tiene un efecto benéfico en el estado clínico de pacientes con FQ. Mediante la aplicación de un cuestionario de signos y síntomas encontramos que a las 8 semanas de la ingestión de glicina los pacientes presentaban una tendencia al descenso de cada una de las 10 variables

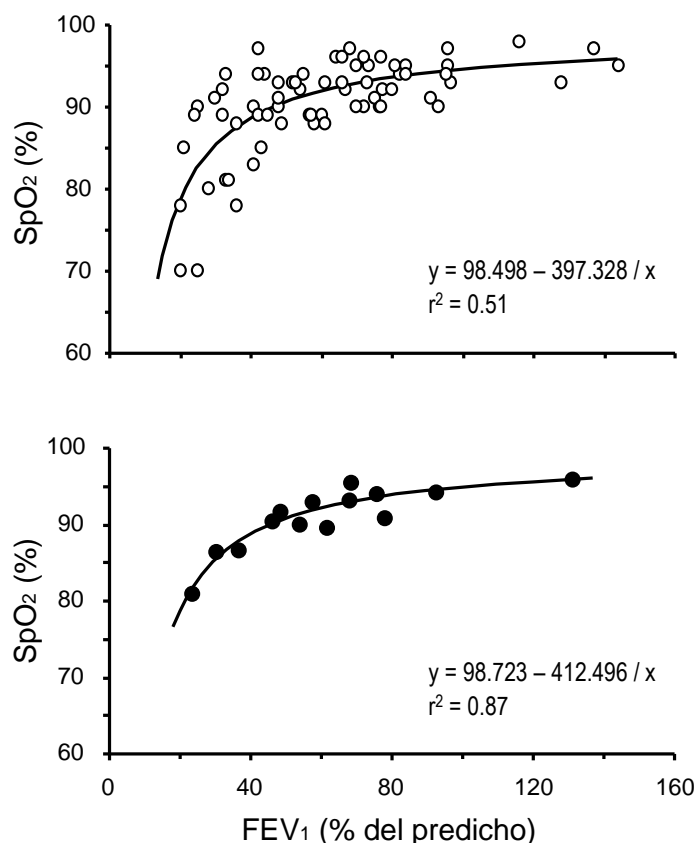
Tabla 7. Valores de la biometría obtenidos durante las diferentes visitas de niños con fibrosis quística.

	BASAL		4 SEMANAS DESPUÉS		8 SEMANAS DESPUÉS	
	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina	Placebo	Glicina
Hemoglobina (g/dl)	14.9 ± 0.5 (7) 100%	15.4 ± 0.6 (9) 100%	15 ± 0.3 (7) 103.6 ± 2.6%	14.8 ± 0.5 (8) 96 ± 4.4%	14.7 ± 0.3 (10) 100.2 ± 1.4%	15.2 ± 0.4 (8) 98.3 ± 2.8%
Hematocrito (%)	44.5 ± 1.5 (7) 100%	45.7 ± 1.8 (9) 100%	44.1 ± 0.8 (7) 102 ± 2.1%	44 ± 1.5 (8) 96.9 ± 4.5%	43.6 ± 1.2 (10) 99.9 ± 1.4%	45 ± 1.3 (8) 99 ± 2.6%
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	10594.3 ± 1508.5 (7) 100%	10564.4 ± 1611.3 (9) 100%	11230 ± 1492.2 (7) 116.4 ± 8%	9625 ± 1347.1 (8) 101.8 ± 14.7%	9798 ± 981.4 (10) 101.4 ± 9%	9180 ± 913 (8) 106.2 ± 15.5%
Neutrófilos (%)	64.3 ± 4.3 (7) 100%	62 ± 3 (9) 100%	63.9 ± 2.7 (7) 106.3 ± 6.8%	60.5 ± 5.5 (8) 99.1 ± 8.3%	58.8 ± 3.8 (10) 98.8 ± 7.1%	58.5 ± 4 (8) 98.2 ± 6.7%
Linfocitos (%)	25.8 ± 4.4 (7) 100%	28.9 ± 3.1 (9) 100%	26.6 ± 2.4 (7) 94.6 ± 9.6%	28.1 ± 4.7 (8) 97.7 ± 12.9%	31.2 ± 3.7 (10) 116.2 ± 14%	31.5 ± 3.4 (8) 104.6 ± 10.7%
Monocitos (%)	5.9 ± 1 (7) 100%	6.7 ± 0.5 (9) 100%	7.1 ± 0.4 (7) 97.3 ± 8.4%	7.9 ± 1.2 (8) 122.6 ± 23.9%	7 ± 0.8 (10) 242.4 ± 150%	7.1 ± 0.5 (8) 107.2 ± 9.5%
Eosinófilos (%)	1.2 ± 0.3 (7) 100%	1.8 ± 0.2 (9) 100%	1.8 ± 0.4 (7) 163.8 ± 46.5%	2.2 ± 0.6 (8) 126.6 ± 23.8%	2.4 ± 0.4 (10) 280.7 ± 104%	2.4 ± 0.5 (8) 127.2 ± 19.9%
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> )	7100 ± 1356.3 (7) 100%	6940 ± 1435 (9) 100%	7328.6 ± 1152.1 (7) 125.2 ± 14.8%	6227.5 ± 1317 (8) 107.9 ± 27%	6039 ± 959.9 (10) 103.6 ± 14.2%	5546.3 ± 855.9 (8) 110.1 ± 24.1%
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> )	2544.3 ± 259.4 (7) 100%	2710 ± 166.2 (9) 100%	2850.7 ± 308.7 (7) 107.7 ± 6.6%	2407.5 ± 340.2 (8) 90 ± 8.6%	2801 ± 250.6 (10) 103.9 ± 7.9%	2725 ± 252.5 (8) 100.8 ± 4.4%
Monocitos (células/ml)	754.3 ± 118.4 (7) 100%	716.7 ± 109.4 (9) 100%	807.1 ± 130.9 (7) 119.4 ± 21.3%	760 ± 146 (8) 136.9 ± 49.5%	669 ± 108.7 (10) 99.6 ± 22.8%	650 ± 84.1 (8) 116 ± 26.8%
Eosinófilos (células/mm <sup>3</sup> )	114.3 ± 30.5 (7) 100%	174.4 ± 27 (9) 100%	171.4 ± 20.6 (7) 130.1 ± 24.4%	186.3 ± 45.4 (8) 127.1 ± 31.9%	248 ± 36.3 (10) 226.7 ± 42.6%	211.3 ± 44.2 (8) <b>130.9 ± 26.5% *</b>
Plaquetas (x10)	349.6 ± 54.8 (7) 100%	329.2 ± 28.6 (9) 100%	322.1 ± 33.5 (7) 96.1 ± 9.8%	301.8 ± 32.6 (8) 92.3 ± 8.4%	283.1 ± 24.3 (10) 92.9 ± 6.6%	283.0 ± 19.3 (8) 93.6 ± 6.4%

Los datos corresponden a promedio ± error estándar (número de pacientes) y, en el renglón inferior, el porcentaje con respecto al valor basal. \*p<0.05 y \*\*p<0.01 en comparación con el grupo Placebo.



**Figura 5. Asociación del FEV<sub>1</sub> y algunos resultados de la biometría hemática en pacientes con fibrosis quística.** Los símbolos corresponden a los valores individuales registrados en todas las visitas (círculos izquierdos), o al promedio de los valores en cada paciente (círculos negros).



**Figura 6. Asociación FEV<sub>1</sub> (% del predicho) y la SpO<sub>2</sub> en pacientes con fibrosis quística.** Se encontró una correlación positiva (en una curva hiperbólica), tanto en el conjunto de las mediciones tomadas en cada visita (círculos blancos), como en el promedio de las mediciones de cada paciente (círculos negros). En los insertos se muestran la fórmula de la regresión curvilínea y su coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

individuales de que consta el cuestionario, es decir, tuvieron una mejoría clínica mayor en comparación con el período de ingestión de placebo. Más aún, encontramos que la glicina produjo un incremento significativo de la SpO<sub>2</sub>, una disminución de la frecuencia respiratoria y, desde el punto de vista funcional respiratorio, evitó el deterioro del FEV<sub>1</sub>.

### **Mejoría de la función pulmonar**

Se ha determinado que en los pacientes con FQ el FEV<sub>1</sub>, evaluado como porcentaje del predicho, tiene un declive progresivo de ~2% anual en los países desarrollados [21,23], por lo que este parámetro suele ser considerado como el marcador primario de progresión de la enfermedad, y numerosos estudios epidemiológicos han identificado a este declive como

predictor de supervivencia y deterioro del estado de salud [22]. Es por esta razón que uno de los resultados más alentadores de nuestro estudio fue que la glicina logró frenar el descenso del FEV<sub>1</sub>. Así, mientras que durante la fase placebo el FEV<sub>1</sub> tuvo una disminución cerca al 10%, durante la fase con glicina el FEV<sub>1</sub> se incrementó en alrededor del 6%. De igual forma, casi todos los demás parámetros espirométricos presentaron una tendencia a la mejoría durante la ingestión de glicina. Entre ellos cabe destacar la mejoría del FEFmax, también llamado *peak expiratory flow* (PEF), que en el asma es ampliamente usado para el seguimiento del grado de control de la enfermedad [59].

Esta mejoría del FEV<sub>1</sub> durante la ingestión de glicina podría contrastarse con lo que se ha encontrado con otros manejos antiinflamatorios. En una revisión Cochrane publicada en 2011 se evaluó el uso de corticosteroides en FQ. Solamente tres estudios llenaban los criterios para ser considerados, pero no pudieron combinarse debido a los diferentes enfoques. Uno de esos estudios (Eigen y col.[60]) fue un estudio multicéntrico donde los autores evaluaron 285 pacientes con FQ durante 4 años asignados aleatoriamente a recibir 1 mg/kg en días alternados por vía oral o placebo. Los pacientes que recibieron placebo tuvieron un decremento paulatino del FEV<sub>1</sub>, pasando de 79.21% del predicho al inicio del estudio a 73.84% del predicho al final del mismo (equivalente a una disminución de 1.3% anual). Los que recibieron corticosteroides tuvieron un incremento del FEV<sub>1</sub> (% del predicho) en los primeros 12 meses, pero después este parámetro comenzó a descender al mismo ritmo que en el grupo control. Como era previsible, el grupo que recibió corticosteroides tuvo un retraso del crecimiento que fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo control.

Konstan y col.[61] evaluaron 1365 pacientes con FQ que usaron ibuprofeno durante 2 a 7 años y los compararon con 8960 pacientes con el mismo grado de severidad de FQ y que no tomaron ese medicamento. Los autores encontraron que los pacientes que tomaban ibuprofeno tuvieron una menor tasa de deterioro del FEV<sub>1</sub> (% del predicho), con una caída del 1.60% anual en comparación con 2.08% anual en el grupo sin este tratamiento.

Tramper-Stranders y col.[29] evaluaron periódicamente a un grupo de 100 pacientes con FQ que recibieron tratamiento con azitromicina. Antes del estudio los pacientes tenían una caída del FEV<sub>1</sub> del 4.75% anual, que se revirtió en el primer año (aumento del 3.09%)



pero que volvió a presentarse en los dos años subsecuentes (disminución del 5.15% y 3.65%, respectivamente). El efecto benéfico sobre la función pulmonar se corrobora en un metaanálisis publicado en 2009 por Florescu y col. [62], en el que la evaluación combinada de 4 estudios mostró que la azitromicina se acompaña de un incremento del FEV<sub>1</sub> del 3.5%.

En nuestro estudio, cuando los pacientes tomaron glicina mostraron a las 8 semanas un incremento en el FEV<sub>1</sub> de alrededor del 6%, por lo que la glicina parece tener un efecto sobre el FEV<sub>1</sub> tan benéfico como los corticosteroides o la azitromicina, si bien se requieren estudios a más largo plazo para conocer si dicho efecto es persistente o solo temporal. Es muy probable que el efecto de la glicina sobre la función pulmonar haya sido debido a su capacidad de inhibir la quimiotaxis y activación de células inflamatorias, en especial neutrófilos y macrófagos [33-39]. Esto disminuiría el grosor de la pared bronquial y evitaría la liberación local de mediadores proinflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  o IL-6, que tienen la capacidad de causar producción excesiva de moco [63] (de hecho, en el cuestionario de síntomas la calidad de la expectoración fue el único parámetro que individualmente alcanzó significancia estadística). Lo anterior se refuerza por el hecho de que encontramos una clara asociación negativa entre la función pulmonar (evaluada por FEV<sub>1</sub>) y el número de leucocitos totales, neutrófilos y eosinófilos en sangre periférica.

Recientemente Yim y col. [64] demostraron claramente que el músculo liso de las vías aéreas expresa GlyR, y que la activación de este receptor provoca relajación, por lo que en nuestro estudio una disminución del tono broncomotor podría ser un mecanismo adicional que actúa paralelamente a la mejoría de la función pulmonar mediada por su efecto antiinflamatorio.

### **Mejoría de los datos clínicos**

En nuestro estudio la SpO<sub>2</sub> disminuyó progresivamente conforme la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) declinaba. Este hallazgo ha sido descrito previamente por Betancourt y col.[65], quienes estudiaron 100 niños con FQ y encontraron una correlación positiva entre ambos parámetros, con una  $r=0.5$ ,  $p<0.001$ , y un resultado similar fue encontrado por Van der Giessen y col.[66] en 25 niños con FQ, pero con respecto a SpO<sub>2</sub> nocturna. Se sabe que en pacientes con FQ la SpO<sub>2</sub> es uno de los mejores predictores del nivel de presión arterial

pulmonar sistólica, cuya evolución a largo plazo condiciona insuficiencia cardíaca derecha [67].

La disminución de la SpO<sub>2</sub> es esperable debido a que las alteraciones pulmonares encontradas en la FQ, en especial las regiones mal ventiladas, condicionan desequilibrio de la relación ventilación/perfusión (V'/Q') con aumento de los cortocircuitos. A esto se suman otras alteraciones como hiperinflación compensatoria, aumento de la retracción elástica y menor capacidad de los músculos ventilatorios debido a la desventaja mecánica y a las anormalidades metabólicas causadas por el compromiso nutricional. Casi con seguridad, en nuestro estudio el incremento de la SpO<sub>2</sub> fue un reflejo de la mejoría funcional respiratoria, pudiendo especularse que la disminución de la inflamación bronquial permitió mayor ventilación a regiones alveolares previamente hipoventiladas. Sin embargo, el otro elemento de la relación V'/Q' es la microcirculación, y aunque no se han demostrado receptores para glicina (GlyR) en el músculo liso vascular, sí se sabe que las células endoteliales los poseen y que al ser activados provocan su hiperpolarización [68]. Puesto que el endotelio es capaz de modular la contracción del músculo liso arteriolar [69], es posible que la glicina haya mejorado la circulación por zonas bien ventiladas y por lo tanto elevado la SpO<sub>2</sub>, aunque estas últimas especulaciones requieren mayor comprobación.

Al igual que ocurrió con la mejoría de la oxigenación, es muy probable que la disminución de la frecuencia respiratoria haya sido también un reflejo de la mejoría global de la mecánica respiratoria. Sin embargo, se sabe que en el sistema nervioso central la glicina es uno de los principales neurotransmisores inhibitorios que controlan el ritmo respiratorio [70] y que la estimulación de sus receptores aumenta los tiempos inspiratorio y espiratorio [71]. Por lo tanto, aunque menos probable, este mecanismo también podría ser parcialmente responsable de la disminución de la frecuencia respiratoria.

### **Efectos adversos**

Un inconveniente del uso prolongado de corticosteroides, ibuprofeno o azitromicina son sus potenciales efectos adversos. Así, en el estudio de Eigen y col.[60] se encontró que los pacientes con FQ que tomaron prednisona tuvieron retraso en el crecimiento y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, es bien sabido que los riesgos potenciales

del uso de corticosteroides son múltiples [72]. En el estudio de Konstan y col. [61] los pacientes tratados con ibuprofeno presentaron como efectos adversos úlceras gástricas, sangrado gastrointestinal y falla renal. Finalmente, en el estudio de Tramper-Stranders y col.[29] los efectos adversos asociados al tratamiento con azitromicina fueron náuseas y diarrea, aunados al desarrollo de resistencia a macrólidos por parte de *Staphylococcus aureus*. Contrastando notablemente con los efectos indeseables de los medicamentos anteriores, en nuestro estudio la glicina fue muy bien tolerada, ya que ningún paciente presentó síntomas o signos que pudieran atribuirse al tratamiento.

Un dato que llamó la atención es que los pacientes tuvieron menor ganancia de peso durante la ingestión de glicina, en comparación con el período de placebo. Este hallazgo es inesperado, ya que aparte de que la glicina como aminoácido debería haber dado mayor aporte nutricional, la notable mejoría clínica atribuida a la glicina (p.ej., mejor FEV<sub>1</sub> y SpO<sub>2</sub>, así como menor frecuencia respiratoria) debería haberse acompañarse de un menor gasto energético y, por lo tanto, de mayor ganancia de peso. La información al respecto en la literatura científica es un tanto discordante. En las aves de corral la glicina constituye un elemento indispensable para su buen crecimiento [73] y en cerdos es útil para una buena ganancia de peso [74]. En mujeres obesas sometidas a una dieta hipocalórica la suplementación con glicina (0.2 g/kg/día) durante 7 días no tuvo ningún impacto sobre el recambio proteínico [75]. Sin embargo, en un estudio en ratas recién destetadas se demostró que un suplemento de glicina (5% del total del alimento) durante 4 semanas causaba una desaceleración de la ganancia de peso [76]. El potencial efecto adverso de la glicina sobre la ganancia de peso que observamos en pacientes con FQ debe ser evaluado en estudios prospectivos a más largo plazo. Esto se justifica porque este efecto negativo podría ser solo temporal y no afectar el crecimiento y desarrollo final del sujeto, tal como ocurre en niños asmáticos tratados con corticosteroides, en quienes la menor ganancia de estatura es temporal y no evita que alcancen la estatura esperada al llegar a la adultez [59]. Finalmente, aun en caso de comprobarse una relativa deficiencia ponderal por la glicina, y ante el notable efecto benéfico que produjo este aminoácido, su empleo en pacientes con FQ debe ser ponderado en el contexto de la relación riesgo/beneficio.

### **Limitantes potenciales del estudio**

Van Ginderdeuren y col.[77] estudiaron 100 pacientes con FQ, la mitad de ellos con hipocratismo digital, y evaluaron la SpO<sub>2</sub> en tres sitios diferentes (dedo de la mano, lóbulo de la oreja y frente). Los autores encontraron que cuando los pacientes tienen hipocratismo digital tiende a haber una subestimación de los valores de SpO<sub>2</sub> medidos en un dedo de la mano, sobre todo a niveles bajos de saturación. En nuestro estudio todas las mediciones de SpO<sub>2</sub> fueron hechas en un dedo, por lo que es no podemos descartar que parte de la caída exponencial de la SpO<sub>2</sub> a saturaciones bajas haya sido influida por la presencia de hipocratismo digital.

## **CONCLUSIONES**

En el presente estudio podemos concluir que la administración de un suplemento oral de glicina a dosis de 0.5 g/kg diarios durante 8 semanas produjo una mejoría clínica y funcional respiratoria en pacientes con FQ. Esta conclusión se basa no solo en los datos subjetivos derivados del cuestionario de síntomas y signos, sino en datos objetivos como lo son el incremento significativo de la SpO<sub>2</sub>, la disminución de la frecuencia respiratoria y, desde el punto de vista funcional respiratorio, el menor deterioro del FEV<sub>1</sub> (logrando incluso un ligero incremento porcentual del mismo). Aunque la glicina se asoció con una menor ganancia de peso, se requieren estudios a más largo plazo para evaluar las potenciales repercusiones de este hallazgo y juzgarlo en el contexto de la relación riesgo/beneficio. Teniendo en cuenta que la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ es la inflamación crónica de las vías aéreas, que los medicamentos que se han empleado con este fin presentan diferentes efectos adversos, y que según los resultados de nuestro estudio la glicina produce una mejoría clínica y funcional respiratoria significativa (aunado a que es relativamente de bajo costo y bien tolerada), este aminoácido podría constituir una nueva herramienta terapéutica para esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. **Am J Respir Crit Care Med** 2007; 176:957-69.
2. Lezana-Fernández JL, editor. Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. México DF: Intersistemas Editores; 2008.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database [database on the Internet]. [cited March 15, 2012]. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
4. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. **Respiration** 2000; 67:117-33.
5. Worldwide survey of the delta F508 mutation--report from the cystic fibrosis genetic analysis consortium. **Am J Hum Genet** 1990; 47:354-9.
6. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, Nunes V, Casals T, Gimenez J, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (delta F508) in European populations. **Nat Genet** 1994; 7:169-75.
7. Cohen-Cymbarknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **Am J Respir Crit Care Med** 2011; 183:1463-71.
8. López CE, Ridaura SC, López CG. Fibrosis quística en niños mexicanos. Reporte de 32 casos en 3,260 autopsias consecutivas. **Patología** 1980; 18:167-81.
9. Cystic Fibrosis Foundation, editor. Patient registry annual data report 2010. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2011.
10. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Trust annual data report 2010. Bromley Kent: Cystic Fibrosis Trust,; 2011 [cited].
11. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. **Pediatr Pulmonol** 2002; 34:232-6.
12. Tabary O, Corvol H, Boncoeur E, Chadelat K, Fitting C, Cavaillon JM, et al. Adherence of airway neutrophils and inflammatory response are increased in CF airway epithelial cell-neutrophil interactions. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** 2006; 290:L588-96.
13. Tirouvanziam R, Khazaal I, Peault B. Primary inflammation in human cystic fibrosis small airways. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** 2002; 283:L445-51.

14. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. **Clin Rev Allergy Immunol** 2002; 23:5-27.
15. Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. **Respiration** 2000; 67:3-8.
16. Smyth R. Diagnosis and management of cystic fibrosis. **Arch Dis Child Educ Pract Ed** 2005:ep1-ep6.
17. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, Hilliard KA, Hilliard JB, Ghnaim H, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. **Am J Respir Crit Care Med** 1995; 152:2111-8.
18. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. **Am J Respir Crit Care Med** 1994; 150:448-54.
19. Durieu I, Peyrol S, Gindre D, Bellon G, Durand DV, Pacheco Y. Subepithelial fibrosis and degradation of the bronchial extracellular matrix in cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 158:580-8.
20. Tirouvanziam R, de Bentzmann S, Hubeau C, Hinnrasky J, Jacquot J, Peault B, et al. Inflammation and infection in naive human cystic fibrosis airway grafts. **Am J Respir Cell Mol Biol** 2000; 23:121-7.
21. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. **J Pediatr** 1994; 124:177-92.
22. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 2002; 34:91-100.
23. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. **Thorax** 2006; 61:155-7.
24. Robinson P. Cystic fibrosis. **Thorax** 2001; 56:237-41.
25. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. **Clin Chest Med** 2007; 28:331-46.
26. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. **N Engl J Med** 1995; 332:848-54.
27. Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis: trends and physician attitudes. **Chest** 1999; 115:1053-8.
28. Prescott WA, Jr., Johnson CE. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. **Pharmacotherapy** 2005; 25:555-73.

29. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Fleeer A, Kimpen JL, van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. **Pediatr Infect Dis J** 2007; 26:8-12.
30. Wojtczak HA, Kerby GS, Wagener JS, Copenhagen SC, Gotlin RW, Riches DW, et al. Beclomethasone dipropionate reduced airway inflammation without adrenal suppression in young children with cystic fibrosis: a pilot study. **Pediatr Pulmonol** 2001; 32:293-302.
31. Taylor-Cousar JL, Von Kessel KA, Young R, Nichols DP. Potential of anti-inflammatory treatment for cystic fibrosis lung disease. **J Inflamm Res** 2010; 3:61-74.
32. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. **Physiol Rev** 2002; 82:503-68.
33. Wheeler MD, Ikejima K, Enomoto N, Stacklewitz RF, Seabra V, Zhong Z, et al. Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. **Cell Mol Life Sci** 1999; 56:843-56.
34. Ikejima K, Iimuro Y, Forman DT, Thurman RG. A diet containing glycine improves survival in endotoxin shock in the rat. **Am J Physiol** 1996; 271:G97-103.
35. Wheeler MD, Rose ML, Yamashima S, Enomoto N, Seabra V, Madren J, et al. Dietary glycine blunts lung inflammatory cell influx following acute endotoxin. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** 2000; 279:L390-8.
36. Alarcon-Aguilar FJ, Almanza-Perez J, Blancas G, Angeles S, Garcia-Macedo R, Roman R, et al. Glycine regulates the production of pro-inflammatory cytokines in lean and monosodium glutamate-obese mice. **Eur J Pharmacol** 2008; 599:152-8.
37. Almanza-Perez JC, Alarcon-Aguilar FJ, Blancas-Flores G, Campos-Sepulveda AE, Roman-Ramos R, Garcia-Macedo R, et al. Glycine regulates inflammatory markers modifying the energetic balance through PPAR and UCP-2. **Biomed Pharmacother** 2010; 64:534-40.
38. Wheeler MD, Thurman RG. Production of superoxide and TNF-alpha from alveolar macrophages is blunted by glycine. **Am J Physiol** 1999; 277:L952-9.
39. Garcia-Macedo R, Sanchez-Munoz F, Almanza-Perez JC, Duran-Reyes G, Alarcon-Aguilar F, Cruz M. Glycine increases mRNA adiponectin and diminishes pro-inflammatory adipokines expression in 3T3-L1 cells. **Eur J Pharmacol** 2008; 587:317-21.
40. Blancas-Flores G, Alarcon-Aguilar FJ, Garcia-Macedo R, Almanza-Perez JC, Flores-Saenz JL, Roman-Ramos R, et al. Glycine suppresses TNF-alpha-induced activation of NF-kappaB in differentiated 3T3-L1 adipocytes. **Eur J Pharmacol** 2012; 689:270-7.
41. Iijima S, Shou J, Naama H, Calvano SE, Daly JM. Beneficial effect of enteral glycine in intestinal ischemia/reperfusion injury. **J Gastrointest Surg** 1997; 1:61-7; discussion 7-8.

42. Omasa M, Fukuse T, Toyokuni S, Mizutani Y, Yoshida H, Ikeyama K, et al. Glycine ameliorates lung reperfusion injury after cold preservation in an ex vivo rat lung model. **Transplantation** 2003; 75:591-8.
43. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. **J Leukoc Biol** 1997; 61:647-53.
44. Gundersen RY, Vaagenes P, Breivik T, Fonnum F, Opstad PK. Glycine--an important neurotransmitter and cytoprotective agent. **Acta Anaesthesiol Scand** 2005; 49:1108-16.
45. New and nonofficial remedies. **J Am Med Assoc** 1935; 104:1241.
46. Carvajal G, Juárez E, Ramos G, Carvajal ME. Inhibición de la glicosilación no enzimática de la hemoglobina en la diabetes mellitus **Rev Inst Nal Enf Resp** 1995; 8:185-8.
47. Cruz M, Maldonado-Bernal C, Mondragon-Gonzalez R, Sanchez-Barrera R, Wachter NH, Carvajal-Sandoval G, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon-gamma in patients with type 2 diabetes. **J Endocrinol Invest** 2008; 31:694-9.
48. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. **Br J Psychiatry** 1996; 169:610-7.
49. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry** 1999; 56:29-36.
50. File SE, Fluck E, Fernandes C. Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle-aged adults. **J Clin Psychopharmacol** 1999; 19:506-12.
51. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 2001; 32:356-66.
52. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1995; 151:1075-82.
53. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. **Am J Psychiatry** 1999; 156:145-7.
54. Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. **Am J Psychiatry** 2000; 157:826-8.



55. Fries MH, Rinaldo P, Schmidt-Sommerfeld E, Jurecki E, Packman S. Isovaleric acidemia: response to a leucine load after three weeks of supplementation with glycine, L-carnitine, and combined glycine-carnitine therapy. **J Pediatr** 1996; 129:449-52.
56. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J** 2005; 26:319-38.
57. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. **Am J Respir Crit Care Med** 1995; 152:1107-36.
58. Cystic Fibrosis Foundation, editor. Patient registry annual data report 2011. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2012.
59. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2012 update). WHO/NHLBI.; 2012.
60. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. **J Pediatr** 1995; 126:515-23.
61. Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of Ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med** 2007; 176:1084-9.
62. Florescu DF, Murphy PJ, Kalil AC. Effects of prolonged use of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a meta-analysis. **Pulm Pharmacol Ther** 2009; 22:467-72.
63. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. **Chest** 2009; 135:505-12.
64. Yim PD, Gallos G, Xu D, Zhang Y, Emala CW. Novel expression of a functional glycine receptor chloride channel that attenuates contraction in airway smooth muscle. **FASEB J** 2011; 25:1706-17.
65. Betancourt M, Slade G, Dinwiddie R. Oxygen saturation in cystic fibrosis. **Arch Dis Child** 1991; 66:1075-6.
66. van der Giessen L, Bakker M, Joosten K, Hop W, Tiddens H. Nocturnal oxygen saturation in children with stable cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 2012; 47:1123-30.
67. Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Rampon G, Pinotti AF, de Tarso Roth Dalcin P, et al. Doppler echocardiogram, oxygen saturation and submaximum capacity of exercise in patients with cystic fibrosis. **J Cyst Fibros** 2007; 6:277-83.
68. Yamashina S, Konno A, Wheeler MD, Rusyn I, Rusyn EV, Cox AD, et al. Endothelial cells contain a glycine-gated chloride channel. **Nutr Cancer** 2001; 40:197-204.
69. Dora KA. Coordination of vasomotor responses by the endothelium. **Circ J** 2010; 74:226-32.

70. Bonham AC. Neurotransmitters in the CNS control of breathing. **Respir Physiol** 1995; 101:219-30.
71. Schmid K, Bohmer G, Gebauer K. Glycine receptor-mediated fast synaptic inhibition in the brainstem respiratory system. **Respir Physiol** 1991; 84:351-61.
72. Barnes PJ. Glucocorticosteroids. In: Spina D, Page CP, Metzger WJ, O'Connor BJ, editors. *Drugs or the treatment of respiratory diseases*. New York: Cambridge University Press; 2003.
73. Corzo A, Kidd MT, Burnham DJ, Kerr BJ. Dietary glycine needs of broiler chicks. **Poult Sci** 2004; 83:1382-4.
74. Powell S, Bidner TD, Payne RL, Southern LL. Growth performance of 20- to 50-kilogram pigs fed low-crude-protein diets supplemented with histidine, cystine, glycine, glutamic acid, or arginine. **J Anim Sci** 2011; 89:3643-50.
75. Marchini JS, Lambertini CR, Ferriolli E, Dutra de Oliveira JE. Obese women on a low energy rice and bean diet: effects of leucine, arginine or glycine supplementation on protein turnover. **Braz J Med Biol Res** 2001; 34:1277-83.
76. Wertz JM, Seward CR, Hove EL, Adkins JS. Interrelationship of dietary glycine, methionine and vitamin E in the rat. **J Nutr** 1968; 94:129-37.
77. Van Ginderdeuren F, Van Cauwelaert K, Malfroot A. Influence of digital clubbing on oxygen saturation measurements by pulse-oximetry in cystic fibrosis patients. **J Cyst Fibros** 2006; 5:125-8.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Cuestionario de datos clínicos

*Instrucciones:* Este cuestionario está hecho para ayudarnos a saber mucho más sobre los problemas respiratorios de su hijo(a) y cómo afectan su vida. Por favor, lea atentamente las instrucciones y pregúntame lo que no entienda. No se entretenga demasiado en decidir las respuestas. Conteste cada una señalando con una cruz el cuadro correspondiente a la respuesta que elija. Toda la información será confidencial.

Puntaje					
	1	2	3	4	5
<b>DATOS CLÍNICOS (SINTOMAS)</b>					
<b>Durante el último mes su hijo ha presentado....</b>					
<b>Tos</b>	No	Con ejercicio o terapia	Frecuente durante el día	Día/noche	Día/noche y con dolor de pecho
<b>Espujo (flema)</b>	No	Ocasional, con la terapia	Poca cantidad, ligero	Aumentado, oscuro, espeso	Copioso, muy abundante, con rastros de sangre
<b>Apetito</b>	Excelente	Bueno	Usual	Disminuido	Pobre
<b>Disnea (falta de aire)</b>	No	Con ejercicio	Al subir escaleras	Con actividad rutinaria	En reposo
<b>Energía</b>	Excelente	Buena	Pobre	Muy pobre	Letargo

(Esta sección la llenará el médico)

DATOS CLÍNICOS (SIGNOS)					
<b>Temperatura</b>	≤37.1°C	37.2 a 37.9°C	38.0 a 38.3°C	38.4 a 38.8°C	≥38.9°C
<b>Peso en kg</b>	Aumento >1 del basal	Aumento de 0.4 a 1 del basal	Igual (±0.39 del basal)	Disminución de 0.4 a 1 del basal	Disminución >1 del basal
<b>Frecuencia respiratoria y retracciones</b>	Normal y ausentes	+ 2 desviaciones estándar y ausentes	+ 3 desviaciones estándar y leves	+ 4 desviaciones estándar y moderadas	+ 5 desviaciones estándar y graves
<b>Hipoventilación o sibilancias (número de lóbulos)</b>	No	1	2	3-4	>4
<b>Estertores (número de lóbulos)</b>	No	1	2	3-4	>4

## ANEXO 2. Criterios de exacerbación de FQ

Se considera exacerbación de la fibrosis quística cuando cumple al menos tres de los siguientes criterios:

- Incremento de la tos
- Aumento en la producción de esputo y/o cambios en la apariencia del mismo
- Fiebre (inconstante)
- Pérdida de peso mayor de 5% asociada a anorexia o disminución en la ingesta calórica o falla nutricional
- Polipnea o incremento en el trabajo respiratorio
- Postración
- Nuevos hallazgos en la exploración del tórax
- Disminución en la tolerancia al ejercicio
- Descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) igual o mayor de 5% con respecto al valor previo
- Disminución en la saturación de oxígeno mayor de 10%
- Nuevos hallazgos en la radiografía de tórax

La exacerbación puede ser clasificada a criterio médico como leve, moderada o grave en base a:

*Leve:* con tres criterios y disminución de 5% en el FEV<sub>1</sub>

*Moderada:* cuatro criterios o más con disminución de 5 a 10% en el FEV<sub>1</sub>

*Grave:* cuatro criterios o más con disminución mayor de 10% en el FEV<sub>1</sub>

### ANEXO 3. Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Evaluación de la capacidad de un suplemento oral de glicina para disminuir la inflamación bronquial en niños con fibrosis quística

Nombre del estudio:

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

México DF, a            de            de 2012

Número de registro:

**R-2012-785-028.**

Justificación y objetivo del estudio:

La fibrosis quística se acompaña de una inflamación en los bronquios que causa pérdida progresiva de la función pulmonar, y para tratar de disminuir esta inflamación se usan algunas medicinas, pero tienen el inconveniente de que pueden causar otros daños o que son muy costosas.

En algunos estudios se ha visto que una sustancia que forma parte de las proteínas que comemos en nuestra dieta normal, y que se llama **glicina**, puede disminuir la inflamación en otras enfermedades, y además es bien tolerada y es relativamente barata.

El objetivo de este estudio es conocer si la glicina puede disminuir la inflamación de los bronquios en niños con fibrosis quística, y para saberlo se comparará su efecto con una sustancia que no tiene ningún efecto y que se llama **placebo** (en este estudio será azúcar glass).

Procedimientos:

Si acepta que su hijo(a) participe en el estudio, tendrá que tomar glicina por 8 semanas y placebo por otras 8 semanas, aunque ustedes no sabrán cuál está tomando primero y cuál después porque la glicina y el placebo se parecen mucho en su aspecto (polvo blanco) y sabor (dulce). Tanto la glicina como el placebo se tomarán tres veces al día disueltas en cualquier líquido. Además, tendrá que traer a su hijo(a) a este hospital un total de seis veces (aproximadamente cada 4 semanas), y que en cada visita ocurrirá lo siguiente:

- Se le preguntará cómo ha estado su hijo(a) (cuestionario de síntomas).
- Se le pedirá a su hijo(a) que sople varias veces sobre un aparato llamado "espirómetro" y que mide la función de los pulmones.
- Se le tomarán a su hijo(a) 2 ml de sangre de una vena de su antebrazo (donde se dobla el codo).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se le tomará una muestra de expectoración (flema o gargajo).</li> <li>• Se le dará a usted un bote con medio kilo de glicina o placebo que durará hasta la siguiente visita.</li> </ul>		
Posibles riesgos y molestias:	La glicina no causa efectos dañinos a la dosis que se administrará y por lo tanto se espera su hijo(a) no tendrá ninguna molestia cuando la tome. Sin embargo, hace algunos años hubo un estudio donde 33 pacientes adultos tomaron glicina durante varias semanas y uno de ellos tuvo náusea y vómito, por lo que hay una pequeña posibilidad de que su hijo(a) tenga algo de náuseas, vómitos o sentir gases en la panza. Si acaso ocurre esto y usted piensa que es debido a la glicina, le rogamos que nos avise y si usted lo decide puede retirar a su hijo(a) del estudio, sin que nadie se vaya a enojar por esto y sin que afecte la atención médica que recibe. Otra cosa que pudiera pasar es que al picar la vena para obtener la muestra de sangre puede quedar un pequeño moretón que desaparecerá con el paso de los días.		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El posible beneficio que podrá tener su hijo(a) al participar en el estudio sería la disminución de la inflamación bronquial, si es que se comprueba que la glicina hace esto. Además, ustedes conocerán cómo está la función pulmonar de su hijo(a) medida con las espirometrías.		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Toda la información que obtengamos se comenzará a analizar hasta que el estudio haya terminado y si usted lo desea podremos entonces comunicarle los resultados que corresponden a su hijo(a) y de si la glicina funciona o no.		
Participación o retiro:	La participación de su hijo(a) es totalmente voluntaria, y conserva el derecho de retirarlo del estudio en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y esto no afectará la atención médica que recibe del hospital.		
Privacidad y confidencialidad:	No se identificará a su hijo(a) por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y todos los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.		
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</p> </td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</p>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</p>		
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):			
Beneficios al término del estudio:	Un beneficio directo para su hijo(a) es que con las pruebas llamadas espirometrías ustedes sabrán cómo está actualmente su función pulmonar. Pero además, si se demuestra que la glicina disminuye la inflamación de los bronquios, esta sustancia podría representar una nueva forma de tratamiento para todos los niños con fibrosis quística.		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigador Responsable:	Dr. Mario Humberto Vargas Becerra Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital		

de Pediatría,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS  
Tel 56276900 ext 22288

Colaboradores: Dr. Amando López García  
Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS  
Tel 56276900 ext 22289. Teléfono celular (044-55)31572983  
correo electrónico: [loving\\_ped@hotmail.com](mailto:loving_ped@hotmail.com).

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)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o  
tutores o representante legal

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**



## ANEXO 4. Asentimiento informado

### CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Nombre del estudio:** Evaluación de la capacidad de un suplemento oral de glicina para disminuir la inflamación bronquial en niños con fibrosis quística

**Número de registro en la Comisión Nacional de Investigación en Salud:** \_\_\_\_\_

México DF, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

**¿Por qué te pedimos que leas esto?** Porque queremos platicarte de un estudio que estamos haciendo en niños que, como tú, tienen una enfermedad llamada fibrosis quística. Queremos saber si quieres participar en este estudio y en esta hoja te diremos de qué se trata. Si algo no entiendes, puedes preguntar lo que quieras a nosotros o a tu mamá o papá. Hemos discutido esta investigación con tus papás y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aun cuando tus padres lo hayan aceptado. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

**¿Por qué se está haciendo este estudio?** En este estudio queremos saber si un polvo que se usa para tratar enfermedades inflamatorias puede ayudarte a sentirte mejor y para averiguarlo tenemos que probarlo. Estamos probando este medicamento en niños de tu edad, entre los 5 y los 16 años, que tienen fibrosis quística.

**¿De qué se trata el estudio?** Si deseas participar en el estudio harás lo siguiente:

1. El estudio durará más o menos 4 meses.
2. Habrá dos tipos de polvos: uno con el medicamento que estamos probando llamado **glicina** y otro con una sustancia que no tiene medicamento y que por eso se llama **placebo**. a razón por la que se usan los dos polvos es para poder saber si el medicamento ayuda a mejorar los síntomas de la fibrosis quística. Primero tomarás uno de los polvos por 8 semanas y luego cambiarás al otro polvo por otras 8 semanas, pero tú ni tus papás sabrán cuál de los dos polvos estás tomando.
3. Todos los días tomarás el polvo que te tocó, disuelto en alguna bebida, además de los medicamentos que usas para la fibrosis quística.
4. Tendrás que venir al hospital seis veces, aproximadamente cada mes, para revisarte y para que nos digas cómo te sientes y contestar cualquier pregunta que tengas sobre el estudio.



5. Cada que vengas al hospital pasará lo siguiente:
- Te daremos un cuestionario que tardarás máximo 10 minutos en llenarlo y en él te preguntaremos como te sientes de la fibrosis quística.
  - Te haremos un estudio llamado "espirometría", que consiste en soplar muy fuerte varias veces en un aparato y así sabremos cuanto aire cabe en tus pulmones y que tan rápido puedes sacar el aire.
  - Te tomaremos una muestra de 2 mililitros de sangre para poder medir sustancias que nos servirán para saber qué tanto efecto está teniendo la glicina.
  - Te pediremos que eches algo de flema (gargajo) en un frasquito. Si no puedes sacarla por ti mismo, podemos ayudarte al ponerte a respirar en nube de agua salada a través de una mascarilla, y algunos minutos después deberás escupir la flema.
6. Además, en tu casa, junto con tu mamá o papá, llenarás un diario en el que anotarás como están las molestias de la fibrosis quística y cuando vengas a tus visitas al hospital sabremos cómo te has sentido.

**¿Me causará dolor participar en el estudio?** La toma de muestra de sangre te causará un poco de dolor ya que será necesario tomarla con una jeringa y una aguja, este dolor pasará pronto. Puede quedarte un pequeño moretón en el lugar donde se toma la muestra, pero desaparecerá en pocos días y no causará dolor. Las dosis del polvo que probaremos, se han usado en otros estudios y no han dado otras molestias, pero si sientes algo diferente o extraño, deberás decirle a tus papás y a los doctores cuando acudas a las visitas al hospital.

**¿Te sentirás mejor si participas en el estudio?** Este estudio puede no hacerte sentir mejor, pero los doctores podrán encontrar algo que puede ayudar a otros niños como tú después.

**¿Tienes alguna pregunta?** Puedes preguntar cualquier cosa en cualquier momento, ahora o después. Puedes preguntar a los doctores, a tus padres o a quien tú quieras.

**¿Quién sabrá que participaste en el estudio?** Cualquier información que proporciones y se obtenga en el estudio será privada (secreta). Tu nombre no aparecerá en ningún papel del estudio, sólo los doctores y tu familia sabrán que estás participando en el estudio.

**¿Tienes que participar en el estudio?** No tienes que participar en el estudio, si no lo deseas. No pasará nada malo si decides no participar. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. También les preguntaremos a tus padres si desean que tú participes en el estudio. Aun cuando tus padres decidan que puedes participar tú puedes decir que no. Aun cuando digas que sí, podrás cambiar de opinión después, al igual que si dices que no y después deseas participar.

**¿Tienes alguna duda o pregunta?**

---

---

---

---

---

**Asentimiento**

**Deseo participar en este estudio, sé que puedo cambiar de opinión en cualquier momento.**

**Nombre del niño(a)** \_\_\_\_\_

**Edad** \_\_\_\_\_

**Firma del niño** \_\_\_\_\_

**Asentimiento verbal** Sí \_\_\_ No \_\_\_

**Confirmando que he explicado el estudio al participante y el participante ha aceptado participar en el estudio.**

---

**Nombre y firma de quien  
obtuvo el asentimiento**

---

**Nombre y firma de un testigo**

Si requiere mayor información sobre el estudio o avisar de cualquier incidente que ocurra durante el desarrollo del mismo, puede comunicarse directamente con: Dr. Amando López García a los teléfonos: (044-55)31572983, correo electrónico: loving\_ped@hotmail.com