

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina



**“La relación entre la proporción de masa  
grasa corporal y la función pulmonar en  
pacientes con Fibrosis Quística.”**

Tesis Doctoral

Línea de Investigación: Endocrinología y Nutrición

**Presentada por:**

Anick Nadezhda Baca Yépez

**Dirigida por:**

Dr. Carlos Morillas Ariño

Dra. Amparo Solé Jover

Dr. Juan Francisco Merino Torres

**Fecha de depósito:**

23 de Octubre 2021

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Morillas Ariño Carlos N.I.F. 73542934C, Departamento/Instituto: Servicio de Endocrinología Centro: Hospital Universitario Dr.Peset

2.- Apellidos y nombre: Solé Jover Amparo N.I.F. 19837033Q, Departamento/Instituto: Unidad de Adultos de Fibrosis Quística Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

3.- Apellidos y nombre: Merino Torres Juan Francisco N.I.F. 19100122W, Departamento/Instituto: Servicio de Endocrinología y Nutrición Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: .N.I.F. , Departamento/Instituto: Centro:

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "La relación entre la proporción de masa grasa corporal y la función pulmonar en pacientes con Fibrosis Quística"

de D/Dña. Anick Nadezhda Baca Yépez ,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable (favorable/desfavorable) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 18 de Octubre de 2021

Fdo.:

Firmado por  
CARLOS  
MORILLAS CON  
DNI 73542934C  
EL 17-10-2021

Director/a  
Carlos Morillas Ariño

Fdo.:

Amparo Solé  
Firmado digitalmente por Amparo Solé  
Fecha: 2021.10.18 07:57:54 +02'00'

Director/a  
Amparo Solé Jover

Fdo.:

JUAN FRANCISCO OJMERINO TORRES  
Firmado digitalmente por JUAN FRANCISCO MERINO TORRES  
Fecha: 2021.10.20 13:30:59 +02'00'

Director/a  
Juan Francisco Merino Torres

Fdo.:

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

# AGRADECIMIENTOS

A mi compañero de vida, por ser inspiración, por su apoyo y paciencia, sin él este camino seguramente habría sido más pedregoso.

A mis niños, pues en los días más difíciles un abrazo suyo basta para darme fuerzas para continuar.

A mi madre, quien a pesar de la distancia me transmite su calor y soporte.

A la Dra. Solé, pues además de compartir su sabiduría conmigo, sabe ser amiga y consejera.

Al Dr. Morillas y al Dr. Merino, por su paciencia y enseñanzas.

A Inés, por su paciencia y su amistad.

A Toni, por su ayuda y compartir sus conocimientos.

Al personal del laboratorio, por su apoyo y consejos.

A los pacientes y demás participantes en el estudio, sin ellos este trabajo no habría sido posible.

Muchas gracias.

# ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE GENERAL	5
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	10
GLOSARIO DE ABREVIATURA	12
1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1. LA FIBROSIS QUÍSTICA.....	15
1.1.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA .....	18
1.1.2. LA NUTRICIÓN EN LA FIBROSIS QUÍSTICA.....	19
1.1.2.1. Patogenia .....	22
1.1.2.2. El páncreas exocrino .....	24
1.1.2.3. El páncreas endocrino.....	25
1.1.2.4. El hígado .....	27
1.1.2.5. Otras afectaciones en tracto gastrointestinal ....	28
1.1.3. LA VALORACIÓN NUTRICIONAL.....	29
1.1.3.1. Anamnesis.....	29
1.1.3.2. Exploración física y antropometría .....	30
1.1.3.3. Valoración de laboratorio.....	40
1.1.3.4. Suplementación con enzimas pancreáticas.....	44
1.1.4. LA FUNCIÓN PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA.....	45
1.1.4.1. La respuesta inflamatoria y las exacerbaciones pulmonares.....	47
1.1.4.2. Las colonizaciones pulmonares en la FQ.....	50
1.1.4.3. La valoración de la función pulmonar mediante espirometría.....	52
1.1.5. LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS) Y EL CUESTIONARIO eCFQR-14+ .....	55
2. HIPÓTESIS .....	58
2. JUSTIFICACIÓN .....	60
3. OBJETIVOS .....	62

4.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	64
4.1.	<i>CENTRO DE ESTUDIO, DURACIÓN</i> .....	65
4.2.	<i>SUJETOS DE ESTUDIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</i> .....	65
4.3.	<i>FLUJO DE TRABAJO</i> .....	67
4.4.	<i>METODOLOGÍA</i> .....	68
4.4.1.	CUESTIONARIO VALIDADO DE CALIDAD DE VIDA EN FQ .....	68
4.4.2.	MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS .....	70
4.4.3.	EXÁMENES DE LABORATORIO .....	73
4.4.4.	ESTIMACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL .....	77
4.4.5.	EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR .....	79
4.5.	<i>METODOLOGÍA ESTADÍSTICA</i> .....	83
4.5.1.	CÁLCULO MUESTRAL .....	83
4.5.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	83
5.	RESULTADOS .....	85
5.1.	<i>CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE GLOBAL</i> .....	86
5.1.1.	PACIENTES .....	86
5.1.2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON FQ .....	89
5.1.3.	RESULTADOS DEL ANÁLISIS NUTRICIONAL EN RELACIÓN CON LA FUNCIÓN PULMONAR .....	94
5.1.3.1.	El IMC y el FEV <sub>1</sub> .....	94
5.1.3.2.	La MG y el FEV <sub>1</sub> .....	95
5.1.3.3.	La MM y el FEV <sub>1</sub> .....	96
5.1.3.4.	La MM, la MG y el FEV <sub>1</sub> en los pacientes con FQ .....	97
5.1.3.5.	Correlación lineal entre variables .....	100
5.1.3.6.	Colonizaciones bacterianas y su relación con la MG y la MM .....	102
5.1.3.7.	Datos del cuestionario eCFQR-14+, MG y MM .....	103
5.1.4.	CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS CON REEVALUACIÓN .....	114

5.1.4.1. Cambio Nutricional en los pacientes FQ reevaluados .....	114
5.1.4.2. El papel de las colonizaciones en la falta de cambios post-intervención en los pacientes FQ reevaluados .....	116
6. DISCUSIÓN.....	117
7. CONCLUSIONES.....	133
8. BIBLIOGRAFÍA.....	136
9. ANEXOS.....	146

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de las mutaciones FQ.....	17
Tabla 2. Mutaciones del gen CFTR más frecuentes de España .....	18
Tabla 3. Puntos de corte para intensificar el soporte nutricional en pacientes FQ.....	31
Tabla 4. Resumen de técnicas de evaluación de la composición corporal no invasiva disponibles en la práctica clínica .....	38
Tabla 5. Suplementación de vitaminas para pacientes FQ.....	44
Tabla 6. Grados de calidad de la espirometría forzada.....	54
Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión de sujetos de estudio.....	67
Tabla 8. Estudios Realizados.....	82
Tabla 9. Características de los participantes.....	88
Tabla 10. Descriptivo de las mutaciones de los pacientes con FQ incluidos en el estudio.....	89
Tabla 11. Genética y colonizaciones bacterianas en pacientes con FQ .....	92
Tabla 12. Puntuación por dominios obtenida en cuestionario eCFQR- 14+ en pacientes FQ.....	93
Tabla 13. MM en pacientes FQ según colonización/infección crónica bacteriana.....	102
Tabla 14. MG en pacientes FQ según colonización bacteriana .....	103
Tabla 15. Dominio Physical Functioning y la MM y la MG en pacientes FQ.....	104
Tabla 16. Dominio Role y la MM y la MG en pacientes FQ .....	105
Tabla 17. Dominio Vitality y la MM y la MG en pacientes FQ .....	105
Tabla 18. Dominio Emotional Functioning y la MM y la MG en pacientes FQ.....	106
Tabla 19. Dominio Social y la MM y la MG en pacientes FQ.....	107

Tabla 20. Dominio Body Image y la MM y la MG en pacientes FQ..	107
Tabla 21. Dominio Eating Disturbances y la MM y la MG en pacientes FQ.....	108
Tabla 22. Dominio Treatment Burden y la MM y la MG en pacientes FQ.....	109
Tabla 23. Dominio Health Perceptions y la MM y la MG en pacientes FQ.....	109
Tabla 24. Dominio Weight y la MM y la MG en pacientes FQ .....	110
Tabla 25. Dominio Respiratory Symptoms y la MM y la MG en pacientes FQ.....	111
Tabla 26. Dominio Digestive Symptoms y la MM y la MG en pacientes FQ.....	111
Tabla 27. Cambio del FEV <sub>1</sub> posterior a la intervención nutricional en pacientes FQ.....	114
Tabla 28. Cambio de la MG posterior a la intervención nutricional en pacientes FQ.....	115
Tabla 29. Cambio de la MM posterior a la intervención nutricional FQ .....	115
Tabla 30. Impacto de las colonizaciones en la MM posterior a la intervención nutricional en pacientes FQ .....	116
Tabla 31. Modelo FEV <sub>1</sub> en relación al grupo y al sexo .....	147
Tabla 32. Modelo FEV <sub>1</sub> con relación al IMC .....	148

# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de mutaciones de la FQ .....	17
Figura 2. Patogenia de la malnutrición en la FQ .....	24
Figura 3. Patogénesis de la inflamación de la vía aérea en la FQ ....	49
Figura 4. Capturas de pantalla: Preguntas de sección II del cuestionario eCFQR-14+.....	69
Figura 5. Captura de pantalla: Ítems de dominio Physical, respuestas y puntuación final, cuestionario eCFQR-14+.....	69
Figura 6. Cinta métrica inextensible .....	71
Figura 7. Medición de la circunferencia braquial (CB).....	71
Figura 8. Calibrador de pliegues cutáneos de la marca Holtain® .....	72
Figura 9. Medición del pliegue tricipital (PT) .....	72
Figura 10. Analizador XN-9000 de la marca SYSMEX® .....	75
Figura 11. Equipos analizadores Roche/Hitachi Cobas c® (c701/c702) .....	75
Figura 12. Equipo de nefelometría BNII de SIEMENS®.....	76
Figura 13. Equipo HLC-723 G11 de la marca Sysmex® .....	76
Figura 14. Equipo de Medición de Bioimpedancia Eléctrica (BIA) de la marca InBody 770®.....	78
Figura 15. Equipo de medición de espirometría de la marca JAEGER® .....	80
Figura 16. Equipo de medición de espirometría de la marca JAEGER® conectada al ordenador.....	80
Figura 17. Boquilla y pinzas nasales usadas para realizar la espirometría .....	81
Figura 18. Genética de los pacientes FQ según la mutación F508del .....	90
Figura 19. MG y MM en pacientes FQ .....	91
Figura 20. Valores previstos de FEV <sub>1</sub> según IMC .....	94
Figura 21. Valores previstos de FEV <sub>1</sub> según MG .....	95

Figura 22. Valores previstos de FEV <sub>1</sub> según MM.....	96
Figura 23. Valores previstos de FEV <sub>1</sub> según MG y según genética del paciente (mutación F508del y otras) .....	98
Figura 24. Valores previstos de FEV <sub>1</sub> según MM y según genética del paciente (mutación F508del y otras) .....	99
Figura 25. Matriz de correlación entre variables.....	101
Figura 26. Correlación entre los dominios del cuestionario eCFQR-14+ y la MM y MG .....	113

# GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**ACT:** Agua corporal total

**ADA:** Asociación Americana de Diabetes

**AEC:** Agua extracelular

**AIC:** agua intracelular

**BIA:** Bioimpedancia eléctrica

**CFQR-14+:** Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in Adolescents and Adults

**CFTR:** Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

**CMB:** Circunferencia muscular braquial

**CMO:** Contenido mineral óseo

**CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud

**DEXA:** Absorciometría dual de rayos X

**DHA:** Ácido docosahexanoico

**DRFQ:** Diabetes relacionada con la fibrosis quística.

**eCFQR-14+:** Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in Adolescents and Adults (Versión electrónica)

**ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay

**FEV<sub>1</sub>:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**FQ:** Fibrosis quística

**FVC:** Capacidad vital forzada

**GEB:** Gasto energético basal

**HPLC:** Cromatografía líquida de alta eficacia

**ICA:** Índice creatinina altura

**IMC:** Índice de masa corporal

**IPE:** Insuficiencia pancreática exocrina

**MG:** Masa grasa

**MLG:** Masa libre de grasa

**MM:** Masa muscular

**OMS:** Organización mundial de la salud

**PIVKA:** Proteína inducida por ausencia de vitamina K

**PRO:** Patient-Reported outcomes

**PT:** Pliegue tricipital

**RGE:** Reflujo gastroesofágico

**RM:** Resonancia magnética

**SOG:** Sobrecarga oral de glucosa

**SOID:** Síndrome de obstrucción intestinal distal

# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1. LA FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. La prevalencia media en Europa es de 8 por cada 100 000 habitantes (1), en España el 61 % de los pacientes ha sido diagnosticado antes del año de vida y un 29,88 % fueron diagnosticados gracias al cribado neonatal, así antes de los 5 años, son diagnosticados hasta un 92,55 % de pacientes (2).

Está causada por mutaciones del gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. Esta proteína se comporta como un canal de cloro regulado por AMPc y las mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y de las glándulas sudoríparas, resultando en el aclaramiento mucociliar alterado y acúmulo de moco en diferentes órganos, lo cual ocasiona enfermedad crónica de la vía aérea, insuficiencia pancreática, malabsorción, cirrosis biliar e infertilidad (1,3). Se han identificado más de 2000 mutaciones que afectan al gen CFTR (4) las cuales están clasificadas en seis grupos, según sea el mecanismo molecular que ocasiona la disfunción (Figura 1).

- Clase I: Se caracteriza por la ausencia de la síntesis de la proteína.
- Clase II: Las mutaciones modifican la estructura de la proteína e impiden su correcto procesamiento, por ello la mayoría de las moléculas no alcanzan la membrana epitelial.

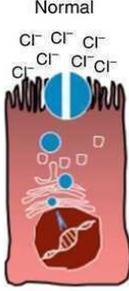
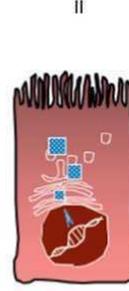
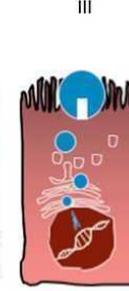
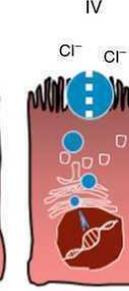
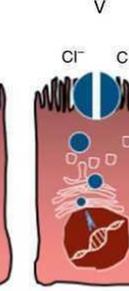
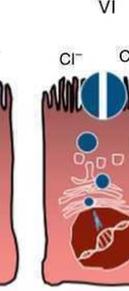
- Clase III: La proteína alcanza la membrana celular pero la regulación es insuficiente para la apertura del canal. Este grupo incluye mutaciones graves y leves.
- Clase IV: Las mutaciones determinan un flujo reducido de iones, se trata de mutaciones leves.
- Clase V: Las mutaciones afectan a la síntesis y se crean señales alternativas de splicing que producen moléculas normales y otras de distinto tamaño por la pérdida o ganancia de un exón.
- Clase VI: Las mutaciones alteran la función transportadora por un descenso en la estabilidad de la proteína.

Algunas mutaciones pueden pertenecer a más de un grupo, las mutaciones de clase I y II suelen asociarse con insuficiencia pancreática, mientras que las de clase III, IV y V presentan una gran variabilidad.

CLASE DE MUTACIÓN						
	I	II	III	IV	V	VI
<b>DEFECTO MOLECULAR</b>	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Reducción de vida media
<b>ALTERACIÓN FUNCIONAL</b>	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura de canal	Defecto de transporte de iones	Descenso de síntesis de proteína	Descenso de vida media de proteína
<b>PRINCIPALES MUTACIONES</b>	Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	F 508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delT C Gln1412X 4279insA

**Tabla 1 Clasificación de las mutaciones FQ**

Modificado de (1).

Clase de mutación						
Normal	I	II	III	IV	V	VI
						
Defecto molecular	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iones	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones	Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delT C Gln1412X 4279insA

Arch Bronconeumol. 2014;50:146-50

**Figura 1. Tipos de mutaciones de la FQ**

Modificado de (5).

La mutación más frecuente es F508del, representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo (6). En España, se encuentra en aproximadamente el 50% de los cromosomas FQ y se ha observado en una frecuencia superior en el norte de la península (País Vasco, Asturias). En España se han identificado un centenar de mutaciones, de las cuales sólo 10 presentan una frecuencia superior al 1% (7) (Tabla 2).

MUTACIONES DEL GEN CFTR MÁS FRECUENTES DE ESPAÑA				
P.f508del	p.G542X	p.N1303K	c.1811+1,6kbA>G	p.R334W
p.L206W	c.711+1G>T	p.Q890X	p.R1162X	c.2789+5G>A
p.R1066C	p.I507del	c.1609delCA	c.712-1G>T	c.3272-26A>G
c.2183AA>G	p.G85E	c.2869insG	p.W128X	p.V232D
p.A1006E	c.2184insA	p.K710X	---	----

**Tabla 2. Mutaciones del gen CFTR más frecuentes de España**

Modificado de (1).

El aumento de las expectativas de vida de estos pacientes es gracias al manejo e investigación multidisciplinar de las unidades de FQ que han logrado mejorar el seguimiento y tratamiento de este colectivo (3,4,7-12).

### **1.1.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La FQ es una enfermedad multisistémica, las principales anomalías clínicas que presenta se pueden clasificar dentro de estas categorías:

- Alteración del aparato digestivo, caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina y/o endocrina, que conduce a malabsorción y desnutrición.
- Alteración respiratoria, caracterizada por infecciones recurrentes con progresión a enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia respiratoria en casos avanzados.
- Alteración electrolítica, producida por la pérdida excesiva de sal por sudoración que origina deshidratación hiponatrémica.

En el curso de la enfermedad, se pueden desarrollar otras complicaciones como la intolerancia a la glucosa, diabetes, enfermedad hepática, osteoporosis, etc.

Así mismo se conoce que debido a la ausencia de vasos deferentes al nacer o su obstrucción, la infertilidad en el sexo masculino es prácticamente universal, existiendo además cierto grado de infertilidad femenina a causa de la alteración de las propiedades fisiológicas del moco cervical en las pacientes más estables y en el caso de las pacientes con enfermedad pulmonar avanzada es debida a la anovulación secundaria a la malnutrición asociada a la enfermedad grave (1,3-4,9,13-14).

### ***1.1.2. LA NUTRICIÓN EN LA FIBROSIS QUÍSTICA***

Hasta hace pocos años se consideraba que la FQ coexistió con la desnutrición debido a que prácticamente siempre estaba presente en el momento del diagnóstico y a que la gran mayoría de los pacientes sufrían un deterioro por déficit de su estado nutricional y

fallecían muy desnutridos. Actualmente, la prevalencia ha disminuido notablemente, aunque siguen comunicándose cifras cercanas al 25% (1), en cambio, en los últimos años y gracias al diagnóstico y tratamiento tempranos, se ha observado una notable mejoría en el estado nutricional, con evidencia de pacientes con sobrepeso e incluso obesidad.

Es conocido que la desnutrición afecta a la musculatura respiratoria con el consiguiente deterioro de la función pulmonar, disminuyendo así la tolerancia al ejercicio y favoreciendo alteraciones inmunológicas. La desnutrición es por sí misma un factor de riesgo predictor de morbimortalidad y deterioro en la calidad de vida. La intervención nutricional, además de mejorar los parámetros nutricionales, es capaz de enlentecer el empeoramiento progresivo de la función pulmonar. Por lo que se considera que existe interrelación entre desnutrición y deterioro de la función pulmonar, así como con la colonización crónica por *Pseudomonas spp*, acentuada con la edad (1,11,15-17).

Los esfuerzos en mejorar la nutrición en pacientes con FQ se han visto favorecidos por estrategias como la dieta hipercalórica, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, suplementación de vitaminas liposolubles y más recientemente por la terapia moduladora del gen CFTR, estas estrategias han reducido significativamente la prevalencia de desnutrición, aunque al mismo tiempo se ha visto incrementado el número de pacientes FQ con sobrepeso y obesidad (3,12,18-20).

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en problemas de importancia a nivel global, puesto que en los últimos 20 años su prevalencia se ha duplicado (13), principalmente debido a causas exógenas como el incremento de calorías en la dieta combinadas con

el sedentarismo. Esta tendencia no es exclusiva de la población en general, pues afecta también a pacientes con FQ, quizás con mayor intensidad (1,4,7-10,13,21). Se ha visto incremento del riesgo de hiperlipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La enfermedad aterosclerótica es rara en los pacientes con FQ y sus niveles de colesterol tienden a ser bajos, aún no está claro si la población FQ con sobrepeso u obesidad están expuestos a los mismos riesgos que la población en general (1,4,7-10,12-13,18-23).

Así mismo, se ha descrito exceso de peso en pacientes con FQ con fenotipos de gravedad intermedia (13).

Se ha demostrado, *in vitro*, que tanto la inflamación como un ambiente oxidativo contribuyen a la adipogénesis. Por tanto, es posible que en la FQ exista una tendencia a la ganancia de materia grasa debido al ambiente inflamatorio propio de la enfermedad y/o el desbalance redox, se debe considerar además el estado catabólico crónico en el que estos enfermos se encuentran, que predispone a la depleción de la masa muscular (10,24). El estado inflamatorio constante, la terapia de corticosteroides, nivel reducido de factor de crecimiento similar a la insulina, resistencia de insulina y defectos en su secreción (comunes en la FQ), además de la mayor demanda de energía debido al aumento del trabajo respiratorio contribuyen a la malnutrición y pueden inducir la pérdida muscular en la FQ, por tanto, es necesario considerar que la desnutrición es un problema clave, pero no siempre se manifiesta por un bajo IMC (7).

Las Guías de Práctica Clínica de la Cystic Fibrosis Foundation, el Subcomité de Crecimiento y Nutrición, y el consenso europeo de FQ recomiendan como objetivo para los pacientes adultos, alcanzar un índice de masa corporal (IMC) de 22 kg/m<sup>2</sup> o más en las mujeres y 23

kg/m<sup>2</sup> o más en los hombres, lo cual está correlacionado con un Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) > 60% en rango de afectación moderada. De momento no existe evidencia suficiente de que un IMC mayor al recomendado mejore la función pulmonar (9).

Aún se resta importancia a la estimación de la composición corporal y los porcentajes de masa grasa y masa magra saludables para cada individuo (3,9).

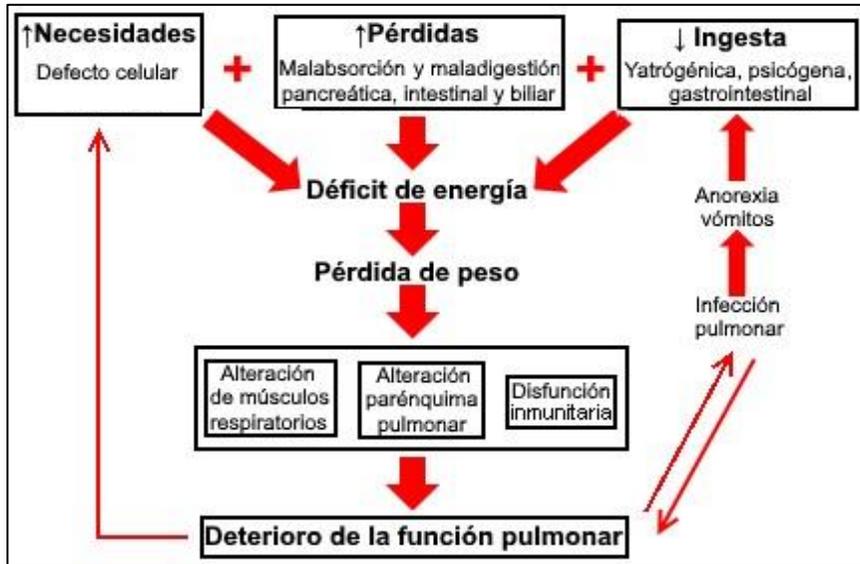
En los informes anuales de la Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry se ha evidenciado una considerable diferencia en cuanto a la media del IMC de los pacientes al clasificarlos en dos grupos: aquellos cuyas mutaciones sean de la clase I, II y III (que determinan enfermedad de tipo grave) y aquellos cuyas mutaciones estén en los otros grupos. En las primeras, se ha visto que la media del IMC está por debajo de la meta, mientras en el segundo grupo está por encima, inclusive se ha visto una proporción significativa de sobrepeso (IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) (1,7,10). Al no existir en España un registro nacional de pacientes con FQ que hagan hincapié en dichas características surge la siguiente interrogante ¿Cómo está afectando el ambiente obesogénico español a este grupo de pacientes?

#### 1.1.2.1. Patogenia

La Patogenia de la desnutrición en la FQ se explica por el desequilibrio entre el consumo energético y el gasto calórico (Figura 2), el cual está determinado por (1,17,21,25):

- **Incremento de pérdidas energéticas:** La afectación exocrina del páncreas y de otros órganos del tracto gastrointestinal, originan la pérdida de nutrientes debido a la mala digestión y malabsorción. A su vez, la malabsorción se ve afectada por alteraciones en el pH intestinal, secreción inadecuada de sales biliares o interferencias con el moco intestinal. La diabetes relacionada a la fibrosis Quística (DRFQ) al presentarse con glucosuria, puede favorecer la pérdida calórica. Se debe mencionar que tanto la resección colónica como la de íleon terminal ocasionan déficits de vitamina K y de vitamina B12, respectivamente.
- **Ingesta:** La esofagitis por reflujo, el síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), la colopatía fibrosante, las alteraciones de la vía biliar extrahepática, la colestasis y la enfermedad hepática avanzada están relacionados con el déficit de consumo calórico. Las reagudizaciones respiratorias producen usualmente restricción dietética por anorexia, ocasionando pérdida de peso aguda. En estadios finales de la enfermedad pulmonar, la anorexia crónica es muy común.
- **Gasto energético y metabolismo:** El gasto energético basal (GEB) se encuentra incrementado, aún existe controversia sobre la causa. Se ha sugerido que el genotipo tiene influencia directa y lo incrementa, principalmente en pacientes homocigotos para F508del (1,9,25). La inflamación crónica propia de la enfermedad pulmonar, la liberación de citoquinas, las reagudizaciones y el aumento del trabajo respiratorio también aumentan el GEB (1,25). Las infecciones respiratorias con el consiguiente incremento de necesidad

energética y trabajo respiratorio sumada a la disminución del apetito también contribuyen a la malnutrición (14,17,25).



**Figura 2. Patogenia de la malnutrición en la FQ**

Modificado de (1).

### 1.1.2.2. El páncreas exocrino

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se desarrolla en aproximadamente el 80-90% de los pacientes en las poblaciones de raza blanca. Las mutaciones de clases I y II se asocian a IPE de inicio temprano.

En los casos más graves, la afectación pancreática comienza en el útero, con la detención del desarrollo de los acinos pancreáticos, de tal manera que al año de edad ya se ha producido su destrucción y

sustitución por tejido fibroso y grasa. Posteriormente desaparecen completamente los conductillos, los lóbulos e islotes pancreáticos siendo sustituidos por zonas atróficas.

Se reduce la secreción de agua, de bicarbonato y enzimas, además de una obstrucción de los conductos, originando así mala digestión de grasas y proteínas, que es la causa de diarrea crónica con esteatorrea, creatorrea y disminución en la absorción de vitaminas liposolubles.

Aunque la correlación entre genotipo y fenotipo es muy clara para la presencia de IPE, existen otros muchos factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad como la respuesta inflamatoria del individuo, agentes ambientales y otros genes, distintos del CFTR, que pueden actuar como moduladores.

En el diagnóstico de la IPE, la valoración de la necesidad de tratamiento enzimático y en su monitorización se deben tener en cuenta la elastasa fecal que no debe ser menor de 200 µg/g, la cuantificación de grasa en heces en muestras de 72 horas y la presencia de esteatorrea. Se recomienda la evaluación anual de la función pancreática exocrina (1,9,14,21,25).

En los pacientes con función exocrina intacta, o parcialmente afectada, se han descrito casos de pancreatitis aguda recurrente (hasta un 15%) y pancreatitis crónica con una incidencia baja (1,9,25).

### 1.1.2.3. El páncreas endocrino

La alteración de la función endocrina pancreática es una manifestación tardía y suele presentarse en pacientes con IPE, sobre

todo en portadores de mutaciones graves como la F508del. La diabetes mellitus en la FQ no corresponde a los tipos 1 y 2, y al ser una entidad diferente se denomina DRFQ. Esta no suele producir cetoacidosis y es asintomática al diagnóstico en dos tercios de los pacientes.

El gold estándar para su diagnóstico es el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG), pero por su variabilidad se utiliza la HbA1c como método de cribado (valores menores de 5,8% no la requerirían). Aún existe gran controversia en este aspecto y el consenso sigue recomendando la SOG (1,9,21,26). La asociación Americana de Diabetes (ADA) sugiere como criterios diagnósticos: Glucemia basal en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, glucemia a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dL, HbA1c  $\geq 6,5\%$ , glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl acompañado por sintomatología sugerente (14,26).

La prevalencia de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en la FQ (TMHC-FQ) se incrementa de forma proporcional al aumento en la supervivencia, siendo la edad de presentación más frecuente entre los 18 y 21 años, con predominio en el sexo femenino. Se produce por la asociación de disminución de la secreción de la insulina junto a un grado variable de resistencia a esta.

Tanto la DRFQ y la TMHC-FQ se relacionan con fibrosis progresiva e infiltración grasa del páncreas exocrino y endocrino, que destruye la arquitectura de los islotes y origina la pérdida de las células de secreción endocrina. A su vez, estas dos entidades se asocian a un deterioro de la función pulmonar y aumento en la morbimortalidad en la FQ y suponen un marcador más de progresión de enfermedad.

Se ha visto en varios estudios que el deterioro de la función pulmonar y de parámetros antropométricos podría producirse entre 2 y 4 años

antes del diagnóstico de estas alteraciones, pérdidas de peso rápidas en el tiempo, o descensos en la función pulmonar no explicadas por exacerbaciones respiratorias pueden indicar la presencia de diabetes.

Al igual que en la diabetes mellitus de tipo 1 y 2, en la DRFQ también conviene monitorizar las complicaciones crónicas asociadas a esta, como la retinopatía, nefropatía y neuropatía (1,14,21,26).

#### 1.1.2.4. El hígado

La afectación hepática es menos prevalente. La insuficiencia hepática grave suele aparecer en la niñez tardía hasta la adolescencia, su aparición después de los 18 años es rara. Aparece típicamente cirrosis biliar focal que, al progresar, puede desarrollar cirrosis biliar multilobular e hipertensión portal. La esteatosis hepática se ha descrito hasta en más del 50% de los pacientes, va generalmente asociada a desnutrición grave o déficits nutricionales de ácidos grasos esenciales, carnitina o colina. La litiasis biliar también es frecuente y en muchos casos asintomática.

Para monitorizar la función hepatobiliar, además del examen físico, se recomienda medir las transaminasas anualmente y realizar una ecografía anual abdominal. Se sospecha de hepatopatía cuando se detecta la elevación de transaminasas de forma persistente en tres determinaciones consecutivas durante 1 año, habiendo excluido otras causas de enfermedad hepática (14,21,27).

Al establecerse la cirrosis hepática en los pacientes FQ, se evalúa la posibilidad de trasplante, definiéndose como criterios: disfunción hepática progresiva con albúmina menor a 30 g/l y/o aumento de coagulopatía no corregida con vitamina K, ascitis, várices no

controladas, desnutrición severa, deterioro de la función pulmonar FEV<sub>1</sub>/FVC menor a 50%, síndrome hepatopulmonar o portopulmonar y deterioro de la calidad de vida por la afectación hepática (1,17,27-30).

#### 1.1.2.5. Otras afectaciones en tracto gastrointestinal

Entre otros trastornos del tracto gastrointestinal a ser tomados en cuenta en la vida del adulto están (1,27):

- Reflujo gastroesofágico (RGE): Con una prevalencia entre el 35-80%, la mayoría de estos pacientes precisan tratamiento antirreflujo.
- SOID: Es una forma de obstrucción intestinal parcial, crónica y recurrente, es casi exclusiva de pacientes con IPE. Se debe a la obstrucción de la luz intestinal por contenido intestinal mucofecaloides viscoso en íleon terminal y colon proximal, la incidencia en adultos es cercana al 20%. En el examen físico se evidencia una masa palpable en hipocondrio derecho (por acúmulo de materia fecal), el paciente presenta síntomas como dolor abdominal, distensión y alteración de la evacuación. La radiografía y ecografía de abdomen resultan útiles en el diagnóstico (17,31-34).
- Colopatía fibrosante: Raro en la vida adulta, parece asociarse a la ingesta de dosis elevadas de enzimas pancreáticas (> 10.000 UI/kg/día) y, especialmente, con el excipiente

Eudragit. El colon fibrosado sufre de crisis oclusivas o suboclusivas que, en ocasiones, requiere tratamiento quirúrgico (27).

- Otras afectaciones: Existe mayor prevalencia de colonización por *Clostridium difficile*, sobrecrecimiento bacteriano, tumores malignos de tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia al gluten e intolerancia a la lactosa (27).

### **1.1.3. LA VALORACIÓN NUTRICIONAL**

Se recomienda evaluar el estado nutricional de estos pacientes mínimamente una vez al año, esta se compondrá de: Anamnesis, exploración física, antropometría y análisis complementarios (1,25,35).

#### **1.1.3.1. Anamnesis**

Se recogen de manera detallada los antecedentes personales y familiares del paciente, así como los de su situación actual, teniendo en cuenta el estado de la función pulmonar y número de exacerbaciones pulmonares recientes, síntomas digestivos, tratamiento prescrito y grado de cumplimiento, etc. Se evalúa además el hábito dietético, recabando los alimentos que suele consumir en el día teniendo en cuenta las características de los alimentos, tipo y cantidades para poder adaptar de manera personalizada las recomendaciones dietéticas (14,35).

### 1.1.3.2. Exploración física y antropometría

Se valorará el estado general del paciente, estimando la presencia de edema y/o visceromegalia, así como también la pérdida de masa grasa y la calidad de la masa muscular.

#### 1.1.3.2.1. *El IMC y el estudio de la composición corporal*

La Cystic Fibrosis Foundation recomienda utilizar el IMC en los pacientes adultos para clasificar el estado nutricional, y poder tomar así las medidas dietéticas correspondientes según sea el caso. Como ya se mencionó se recomienda como objetivo para los pacientes adultos, alcanzar un IMC de 22 kg/m<sup>2</sup> o más en las mujeres y 23 kg/m<sup>2</sup> o más en los hombres, valor relacionado con un (FEV<sub>1</sub>) > 60% en rango de afectación moderada.

ESTADO NUTRICIONAL	ADULTOS >18 AÑOS	MEDIDA
<b>ESTADO NUTRICIONAL NORMAL</b>	IMC 18,5 a 22 kg/m <sup>2</sup> en mujeres y 18,5 a 23 en varones.  No pérdida de peso.	Solo recomendaciones dietéticas preventivas
<b>ESTADO NUTRICIONAL ALTERADO</b>	IMC <18,5 o pérdida de >5% en dos meses.	Modificación de la dieta y/o suplementos nutricionales orales
<b>DESNUTRICIÓN PERSISTENTE</b>	IMC <18,5 mantenido en el tiempo, pérdida de peso continuada (>5%) y fallo de crecimiento.	Nutrición enteral por sonda

**Tabla 3. Puntos de corte para intensificar el soporte nutricional en pacientes FQ**

Modificado de (1).

Aunque la relación entre el IMC y la función pulmonar en los pacientes FQ está bien establecida, el uso aislado del IMC como indicador nutricional puede resultar engañoso, pues a menudo se encuentra elevado en casos de desnutrición, no identifica la composición corporal como masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG), y puede esconder el déficit de masa magra en el contexto de sobrepeso y obesidad (1,4,7-10,21,24). La pérdida de MLG característica de la desnutrición está asociada con el deterioro de la función pulmonar, pérdida de musculatura respiratoria, menor grosor del diafragma y el incremento del estado inflamatorio crónico en los pacientes con FQ (1,3,4,7,10,15,21,35-37), por esta razón es importante la estimación de la composición corporal además del IMC. En pacientes que presenten una reducción de la función pulmonar en 1- 3% de su línea basal, se recomienda el estudio de la composición corporal para evaluar la existencia de la disminución de MLG

(15,21,24,38-43), pues desde el punto de vista nutricional es el parámetro mejor asociado con la función pulmonar (13,21,35,42-43).

La composición corporal se puede subdividir en diferentes compartimentos basados en los componentes anatómicos, moleculares y celulares que se evalúan. El modelo más básico es el de dos compartimentos que categoriza los componentes del cuerpo como Masa Grasa (MG) y Masa libre de grasa (MLG). En los modelos de tres y 4 compartimentos, la MLG se divide en Masa muscular (MM), contenido mineral óseo (CMO) y/o agua corporal total (ACT) que comprende el agua intra y extracelular (15,21).

Las tres técnicas no invasivas para la evaluación de la composición corporal incluyen la Bioimpedancia eléctrica (BIA), resonancia magnética (RM) y absorciometría dual de rayos X (DEXA). Es importante remarcar que las 3 técnicas no son intercambiables y cada resultado debe ser interpretado de acuerdo con los estándares específicos de la técnica y en el caso de seguimiento en el tiempo, los resultados solo se pueden comparar si se utiliza siempre la misma técnica para cada paciente, de esta manera se permite apreciar mejor las modificaciones inducidas por exacerbaciones, el curso evolutivo de la enfermedad y la efectividad de las intervenciones nutricionales (44).

### **La Bioimpedancia Eléctrica (BIA)**

La BIA es un método indirecto de estimación de la composición corporal que nos ayuda a conocer la composición corporal en diversos estados clínicos y nutricionales.

Se basa en la impedancia que es la capacidad de los tejidos de presentar una resistencia al paso de la corriente eléctrica, esta oposición va a depender de la concentración de agua de los tejidos corporales y la dimensión que estos posean (40,45), es así que se verá modificada según la composición corporal y el estado de maduración, el nivel de hidratación, la edad, el sexo, la raza y la condición física que en suma son parte de las diferencias interindividuales de estimación corporal mediante BIA (39,45,46).

Los aparatos de BIA introducen en el cuerpo una corriente alterna de amperaje muy bajo y por tanto imperceptible, que discurre por el cuerpo siendo conducida por el agua corporal. La resistencia que ofrece el fluido al paso de esa corriente es medida por el impedanciómetro. La reactancia está causada por la resistencia ofrecida por las membranas celulares, los distintos tejidos de sostén y los tejidos no-iónicos que retardan el paso de la corriente. Los flujos eléctricos de corriente atraviesan de forma diferente tanto los líquidos extracelulares, como los intracelulares, y son dependientes de la frecuencia de la corriente. Ya que los electrolitos en el agua corporal son los mejores conductores de corriente eléctrica, la BIA es capaz de estimar con mayor precisión los volúmenes de líquido, constituyendo así un método eficaz para estimar la MM, gracias a que a que los músculos poseen una gran cantidad de agua intracelular (40-41,47), en contraste con el tejido graso y el hueso (41-47)

Es una técnica simple, rápida y no invasiva que permite la estimación del agua corporal total y, por cálculos basados en las constantes de hidratación de los tejidos, se obtiene la MLG basada en la suposición de que es 73% agua y mediante la ecuación:  $MLG \text{ kg} = \text{peso total kg} - MG \text{ kg}$ , de esta manera asigna valores cuantitativos a los distintos componentes corporales cuya suma es igual al peso del paciente (39-41,45-46).

El análisis de los datos obtenidos se basa en el modelo de cuatro compartimentos que asume que el cuerpo está constituido por agua, proteínas, minerales y grasa, determinando la proporción de cada componente en el organismo.

La BIA presenta una serie de ventajas para poder ser usada en estudios de estimación de la composición corporal, entre estas podemos resaltar las siguientes:

- Es una técnica segura, aunque se debe tener en cuenta que podría afectar a los usuarios portadores de marcapasos y desfibriladores, en tales circunstancias se limita su uso o bien se podría realizar un control electrocardiográfico paralelo (39,45-46).

-Es rápida, la estimación de la composición corporal en el equipo se realiza en aproximadamente 1 minuto.

-Constituye una técnica más precisa para estimar los cambios de la composición corporal en cuanto a MG y MM que los cambios de peso, o IMC.

-Tiene una fiabilidad mayor que la toma de pliegues cutáneos, pues los datos obtenidos no dependen del explorador ni de la técnica o precisión de este.

-No necesita entrenamiento para poder ser aplicada.

Para su realización es necesario el cumplimiento de una serie de normas, las cuales son de vital importancia para la obtención de resultados fiables, entre ellas están:

- No haber realizado ejercicio físico intenso 24 horas antes.
- No haber realizado la ingesta de alimentos un mínimo de 2 horas antes de la realización de la prueba

- Vaciar la vejiga antes de las mediciones.
- Medir el peso y la talla en cada evaluación.
- Instauración previa de un tiempo de 8-10 minutos en posición de decúbito supino.
- Correcta posición de los electrodos.
- Los brazos y las piernas deben estar ligeramente separados del tronco.
- Retirar elementos metálicos (colgantes, relojes, etc).
- Consignar situaciones como obesidad abdominal marcada, masa muscular, pérdidas de peso, ciclo menstrual y menopausia (38,45-46).
- En el caso de pacientes portadores de dispositivos tipo desfibriladores o marcapasos portátiles, se recomienda prudencia pues estos dispositivos podrían responder de manera impredecible.

Existen diversos tipos de instrumentos de bioimpedancia:

- BIA Monofrecuencia: Operan a una monofrecuencia de 50 Khz, con electrodos dispuestos en la mano y en el pie o bien dispositivos pie-pie o mano-mano. Permite estimar el ACT y la MLG, pero no permite diferenciar el agua intracelular del agua extracelular.
- BIA multifrecuencia: Utilizan modelos de regresión lineal a diferentes frecuencias para estimar el ACT, agua extracelular (AEC) y el agua intracelular (AIC) y por derivación la MLG. Se ha descrito una mejor precisión y menor sesgo con respecto a los aparatos de BIA de tipo monofrecuencia.
- Espectroscopía bioeléctrica: Utiliza un modelo matemático y ecuaciones para generar relaciones entre los diferentes compartimentos de fluidos y derivar de forma empírica ecuaciones de predicción.

- Bioimpedancia eléctrica segmental: Necesita además dos electrodos adicionales (muñeca y tobillo opuestos o bien sobre muñeca, hombro, espina iliaca superior y tobillo), gracias a ello divide el cuerpo en 5 segmentos (extremidades y tronco) y obtiene la impedancia de cada segmento de forma independiente.

### **La resonancia magnética (RM)**

La RM evalúa la composición corporal utilizando el modelo de 2 compartimentos, pero proporciona una estimación del volumen de grasa en lugar de MG. Debido a su alto costo, el riesgo de que el paciente experimente claustrofobia, y la necesidad de software especializado y entrenamiento del personal para interpretar los resultados, se utiliza con más frecuencia para evaluar la composición corporal en el ámbito de la investigación en lugar de en la práctica clínica (21).

### **La absorciometría dual de rayos X (DEXA)**

La DEXA evalúa la composición corporal utilizando el modelo de 3 compartimentos (Contenido mineral óseo, MLG sin huesos y MG) y utiliza 2 energías de rayos X diferentes. Puede ser utilizada en niños desde los 4 años pues solo involucra una pequeña cantidad de exposición a radiación, lo cual la convierte en una técnica común para identificar la composición corporal en el entorno clínico (21). La recopilación de datos de composición corporal de 3 compartimentos estimados por DEXA puede ayudar al médico durante la evaluación nutricional de un paciente con FQ y hasta podría considerarse el gold-estándar al alcance de los clínicos (pues está validado en FQ) (1,21).

La DEXA está incorporada en la práctica clínica como parte del cribado de la salud ósea midiendo la densidad mineral ósea en pacientes FQ que lo necesiten y es durante este procedimiento que se podrían recopilar datos de composición o realizarla únicamente con el propósito de estimar la composición corporal. Los consensos recomiendan realizar DEXA a todos los pacientes a partir de los 8-10 años de edad y repetirlo de manera individualizada cada 1-5 años si se ha instaurado tratamiento y/o valorando la presencia de factores de riesgo para desarrollar osteoporosis. En pacientes menores de 20 años se recomienda realizar densidad mineral ósea total y de columna lumbar y en mayores de esta edad, columna lumbar y cadera (1).

Técnica	Beneficios	Limitaciones
<b>BIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ecuación específica para población pediátrica FQ y cálculo de agua corporal.</li> <li>-Sin radiación.</li> <li>-Puede ser completada al pie de cama.</li> <li>-Relativamente barata en comparación con otras técnicas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Provee la estimación de la composición corporal.</li> <li>-La precisión basada en las ecuaciones es variable.</li> <li>-Estima la MLG basada en el AC, asumiendo que la MLG es 73% agua.</li> <li>-Los resultados pueden encontrarse alterados basados en el estado de hidratación</li> <li>-Requiere experiencia en la colocación de los electrodos</li> <li>-No recomendada en usuarios de marcapasos</li> </ul>
<b>DEXA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Puede ser usada desde los 4 años.</li> <li>-Radiación muy pequeña en comparación con una placa de rayos X de tórax</li> <li>-Usada para el screening de la salud ósea en ciertos pacientes con FQ.</li> <li>-Exactitud y reproducibilidad de los resultados.</li> <li>-Fácil de usar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Los algoritmos para calcular la MG y la MLG son específicos</li> <li>- Falta de estandarización de datos de referencia al comparar mediciones de MG y MLG</li> <li>-Las medidas pueden verse sesgadas por el tamaño corporal</li> <li>-Las medidas más precisas son las de las extremidades</li> <li>-La medición de la MG es directa y la de la MLG es indirecta</li> <li>.-El sesgo en MG y MLG puede variar según el sexo, edad y tamaño del cuerpo</li> </ul>
<b>RM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Capaz de proporcionar medidas de alta calidad</li> <li>-No radiación</li> <li>-Cuantifica la distribución de la grasa (visceral y subcutánea)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Provee un volumen estimado, no masa o tejido graso</li> <li>-Costo relativamente más alto</li> <li>-No puede ser usado en pacientes con claustrofobia</li> </ul>

**Tabla 4. Resumen de técnicas de evaluación de la composición corporal no invasiva disponibles en la práctica clínica**

Traducido y modificado de (21).

#### 1.1.3.2.2. *El pliegue tricipital, la circunferencia braquial y la circunferencia muscular braquial*

Para valorar la MG mediante la evaluación antropométrica, se miden los pliegues cutáneos. El pliegue tricipital (PT) se considera el más representativo para la evaluación del depósito de grasa subcutánea independientemente de la edad y el sexo, pues se correlaciona positivamente de manera muy significativa con el peso (44).

El pániculo adiposo de la zona tricipital es el sitio más comúnmente medido, el sitio de medición está en la cara posterior del brazo, sobre el músculo tríceps, en el punto medio entre la proyección lateral del acromion y el margen inferior del olécranon, deben tomarse como mínimo 2 mediciones con una diferencia mínima de 15 segundos, para permitir que el sitio de la medición del pliegue se normalice, si las mediciones consecutivas varían en más de 1 mm, se realiza una tercera o más mediciones hasta que exista consistencia.

La medida de la circunferencia braquial (CB) es un indicador de la disminución de la reserva proteica tisular relacionada con el peso corporal, es de medición fácil y se usa generalmente en conjunto con los pliegues tricipital y bicipital, de esta manera aporta información de la reserva calórica-proteica del paciente de forma completa. Su medición se realiza en el punto medio entre el acromion y el olécranon.

La circunferencia muscular braquial (CMB) valora el estado nutricional proteico mediante la estimación de las reservas proteicas del brazo, se obtiene a partir de CB a la que se le resta el tejido adiposo,

incluyendo fracción ósea, se calcula con la fórmula:  $CMB=CB-3.1416 \times PT$ .

### 1.1.3.3. Valoración de laboratorio

Se recomienda monitorizar la analítica de los pacientes FQ estables por lo menos una vez al año y siempre que su estado de salud lo precise.

- **Albúmina:** Es un buen predictor de morbimortalidad, aunque es poco sensible a modificaciones recientes del estado nutricional. Su descenso refleja la disminución de la proteína corporal o de la ingesta proteica. Tiene una vida media de 2-3 semanas por lo que no es un marcador de los cambios tempranos nutricionales. Su concentración se ve afectada por enfermedad hepática, hipotiroidismo, cirugía, sepsis, pérdidas aumentadas por vía cutánea, renal o intestinal y alteraciones del estado de hidratación del paciente (48).
- **Prealbúmina:** Funciona como una molécula transportadora de hormonas tiroideas, tiene alta sensibilidad para detectar de forma precoz la malnutrición proteica. Sus valores aumentan en situación de enfermedad renal crónica y disminuye en enfermedades hepáticas y situaciones de estrés catabólico agudo (14,35,48).
- **Transferrina:** Es una betaglobulina encargada de realizar el transporte de hierro hacia la médula ósea. Disminuye en casos de malnutrición calórico-proteica, es así que

situaciones como la uremia, los estados catabólicos y la enteropatía pierden proteínas influyen en su disminución, mientras que el embarazo y la ferropenia la incrementan (48).

- Proteína fijadora de retinol (PFR): Es un buen indicador de la ingesta reciente, varía de manera precoz tanto con el deterioro como con la recuperación del estado nutricional. Se incrementa en caso de enfermedad renal crónica y disminuye en el déficit de vitamina A, hipertiroidismo y catabolismo intenso (48).
- Zinc: Se indica su monitorización en pacientes con malabsorción clara, el mejor marcador es el zinc contenido en los glóbulos rojos.
- Metabolismo del hierro: Se evalúa mediante la medición del hierro sérico, ferritina, la capacidad total de fijación del hierro o el porcentaje de saturación de transferrina, de esta manera se podrá diferenciar entre anemia por trastorno crónico y anemia ferropénica.
- Vitaminas liposolubles (A, D, E y K): Su monitorización está indicada en caso de cambios en la suplementación de vitaminas o en el de IPE. Para la monitorización de la vitamina K se puede utilizar el tiempo de protrombina, pero se considera que el método más sensible es el de la proteína inducida por el déficit de vitamina K (PIVKA) (Tabla 5).
- Vitaminas hidrosolubles: Se monitoriza principalmente la vitamina B12 en caso de resección intestinal en especial del íleon terminal.
- Ácidos grasos esenciales: Como el ácido linoleico y el docosahexanoico (DHA), cuyos niveles se encuentran

disminuidos de manera más pronunciada en pacientes FQ con fenotipos más graves, su determinación se ha propuesto para el diagnóstico de la enfermedad en casos dudosos.

- Evaluación de la IPE: Conviene establecer la necesidad de tratamiento enzimático, así como monitorizar el mismo, para ello se realiza la determinación de grasas y nitrógeno en heces de tres días (si el coeficiente de absorción es <93% se define como esteatorrea), se determina la elastasa 1 mediante la técnica de Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) que define la IPE si se obtienen valores menores del punto de corte (100 µg/g de grasa).
- Evaluación del estado óseo: Se asocian a fenotipos graves. Como factores de riesgo para la alteración de la mineralización del hueso se mencionan la desnutrición, IPE, malabsorción, uso de corticoides, déficit de vitamina D y calcio, hipogonadismo, diabetes, infección crónica. Se recomienda realizar DEXA a partir de los 8-10 años, en menores de 20 años evaluar la densidad ósea total y de columna lumbar, y en mayores evaluarla de columna lumbar y cadera. Se considera baja densidad mineral ósea relacionada con FQ valorando el Z-score por debajo de -2SDS en mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años, en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años se considera por debajo de -2,5 SDS.
- El análisis de orina: Se solicitará para poder determinar si el balance nitrogenado es positivo (indica que el aporte de energía y/o proteínas es adecuado) o negativo (aporte inadecuado o estrés catabólico), se puede solicitar la determinación de excreción de nitrógeno en orina junto con el

aporte proteico en 24 horas (14). La estimación del índice creatinina altura (ICA) es útil para valorar el compartimento proteico somático, está basado en que la creatinina producida en el metabolismo muscular se excreta en la orina, en una cantidad diaria relativamente constante y es proporcional a la masa muscular del individuo, un ICA < 80% se considera indicativo de malnutrición proteica. El ICA carece de utilidad si el filtrado glomerular es < 50 % (48).

- Recuento de linfocitos totales: La malnutrición favorece el estado inflamatorio y el desarrollo de infecciones, ya que altera la función del sistema inmune. La inmunidad celular es la que más se afecta en situaciones de carencia nutricional y de manera más precoz e intensa (48).

Vitamina	Pacientes candidatos	Dosis inicial	Control
<b>A</b>	IPE	Retinol 4 000-10 000UI/día (máximo 50 mg/día) 12 semanas y luego mantener como máximo 10 mg/día	Nivel sérico de Retinol
<b>D</b>	IPE y En baja exposición solar	800 – 4000 UI/día > 10 años	Nivel sérico de 25-OH-D
<b>E</b>	Todos los pacientes	100-400 UI/día resto	Nivel sérico de Alfa-tocoferol corregidos por colesterol >5.4mg/g
<b>K</b>	IPE no controlada, hepatopatía, resección colónica, antibioterapia prolongada	1 – 10 mg día	Clínica, tiempo de protrombina, PIVKA-II, osteocalcina infracarboxilada.
<b>B12</b>	Resección ileal	100 µg IM/mes	Nivel sérico de B12

Factores de conversión: UI a mg:

Vitamina A: UI x 0,3 - µg

Vitamina D: UI/40- µg

Vitamina E: acetato de all-rac-tocoferol: UI-mg

Vitamina E: RRR-alfa-tocoferol: UI/1,49-mg

### Tabla 5. Suplementación de vitaminas para pacientes FQ

Modificado de (1).

#### 1.1.3.4. Suplementación con enzimas pancreáticas

Necesarios en pacientes con IPE, permitiendo alcanzar de entre 85-95% de absorción de la ingesta de grasas. Las enzimas pancreáticas se deben tomar con las comidas que contengan grasas, la dosis es individualizada y flexible con relación a la ingesta. La dosis que se suele aportar está entre 500 a 4 000UI de lipasa por gramos de

grasa, sin sobrepasar la dosis de 10000 UI de lipasa/kg de peso/día o las 2 500 U de lipasa/kg/dosis. La dosis se ajusta según la clínica, frecuencia y características organolépticas de las heces. En aquellos casos en los que la absorción de grasas no sea adecuada se puede intentar mejorarla disminuyendo el pH gastrointestinal mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones o anti H2.

Para la toma de los preparados de enzimas pancreáticas se recomienda:

- Administrar la mayor proporción o proporción entera antes de la toma de las comidas.
- No mezclarlos con lácteos ni antiácidos.
- No masticarlas ni machacarlas.
- La dosis será individualizada entre 500 y 4 000 UI de lipasa por gramo de grasa comenzando por la mínima dosis recomendada e ir subiendo progresivamente.

#### **1.1.4. LA FUNCIÓN PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA**

La FQ es una enfermedad caracterizada por un declive progresivo de la función pulmonar, factores como la infección bronquial cónica, exacerbaciones pulmonares y estado nutricional pobre pueden resultar en su deterioro y a su vez traer consigo complicaciones que causen la muerte en estos pacientes.

La función pulmonar se evalúa mediante la espirometría, la medida más comúnmente usada es el FEV<sub>1</sub>, que evalúa el grado de

obstrucción bronquial tras una maniobra forzada. La gravedad de la enfermedad se clasifica usando esta medida:

- Función pulmonar normal: FEV<sub>1</sub> alrededor del 90% del estimado para su edad y sexo.
- Función pulmonar con deterioro leve: FEV<sub>1</sub> alrededor del 70%.
- Función pulmonar con deterioro moderado: FEV<sub>1</sub> 40 - 69 %
- Función pulmonar con deterioro grave: FEV<sub>1</sub> < 40%.

El deterioro del estado nutricional está asociado a una función pulmonar reducida medida por el FEV<sub>1</sub> haciendo que cobre notable importancia para estos pacientes.

Como ya se mencionó, en esta población se establecieron como metas para los pacientes el alcanzar un determinado IMC, ya que están relacionado con valores aceptables que denotan una función pulmonar aceptable (22 kg/m<sup>2</sup> para mujeres y 23 kg/m<sup>2</sup> para varones, independientemente de su raza o etnia (17,21,25).

A diferencia de la población general, los pacientes FQ con sobrepeso u obesidad tienen una buena función pulmonar, pero no es mejor que la de los pacientes con nutrición buena o deficiente, además que los efectos nocivos del exceso de peso a nivel cardiovascular aún son desconocidos en esta población (12-13,15-16,18-20).

#### 1.1.4.1. La respuesta inflamatoria y las exacerbaciones pulmonares

En los pulmones de pacientes sanos, la respuesta inflamatoria es proporcional al estímulo infeccioso, se eliminan los agentes patógenos y la infección se resuelve completamente. En los pulmones de un paciente FQ, debido a la anormalidad de las secreciones bronquiales, la infección bacteriana se hace crónica, se perpetúa la secreción de mediadores inmunológicos y atracción de células proinflamatorias, originando así una respuesta desproporcionada y continua a la infección (35) (Figura 3).

Las células epiteliales de las vías aéreas de los pacientes FQ muestran una mayor producción de IL-8, marcada reducción de la apoptosis y aumento de la replicación vírica tras la infección existe además un estado de inflamación excesivo producido por alteración del control inflamatorio, de forma que la respuesta de la vía aérea es persistente. Diversos estudios han sugerido que el epitelio de la vía aérea de pacientes FQ podría tener características proinflamatorias inherentes (35).

La afectación de la vía respiratoria se ve alterada además por el espesamiento de las secreciones bronquiales, que conduce a la obstrucción y contribuye a la inflamación e infecciones crónicas. A lo largo de la vida del paciente se presentan numerosas exacerbaciones o sobreinfecciones agudas que afectan de manera importante el funcionamiento pulmonar quizás debido al incremento de la carga bacteriana usual entre las crisis y la respuesta del paciente. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado repercuten directamente en la mejora de la calidad de vida del paciente y en la ralentización de la velocidad de su deterioro global. Entre los criterios clínicos para

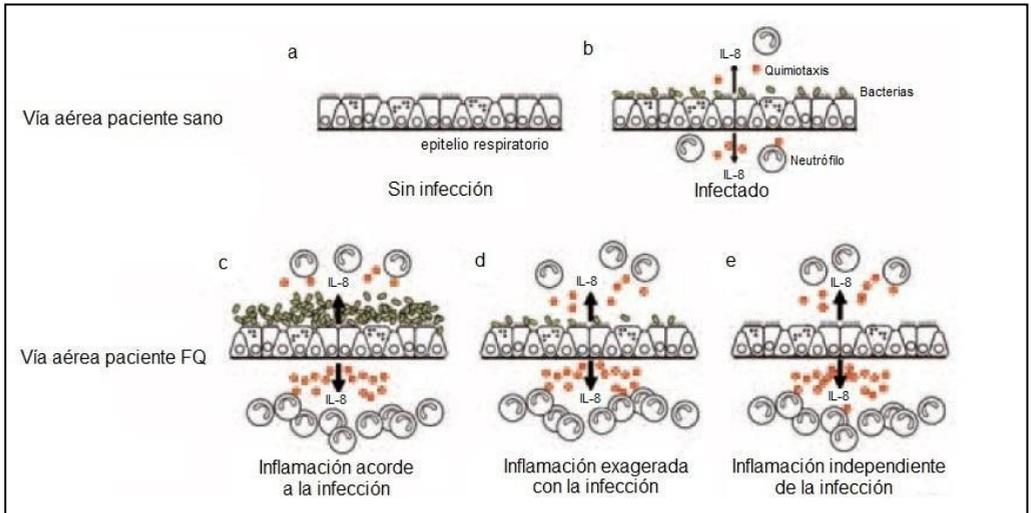
definir una exacerbación están el aumento de la intensidad o características de la tos aumento del volumen y cambios en las características del esputo, aumento o aparición de disnea, disminución de apetito y pérdida de peso, disminución de la tolerancia al ejercicio, disminución de la frecuencia respiratoria basal y cambios en la auscultación pulmonar habitual, así como también se considera la disminución de al menos un 10 % en el FEV<sub>1</sub> respecto al valor anterior, aparición de nuevos infiltrados pulmonares en las placas de Rx de tórax, aumento de VSG o PCR, alteración en la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia y la valoración de crecimiento bacteriano en el cultivo de esputo, entre otros.

El control de las exacerbaciones se realiza habitualmente con antibióticos dirigidos a tratar las bacterias que colonizan habitualmente al enfermo, aun así, existen casos en los que se da una mala respuesta al tratamiento así como dificultad para la recuperación del FEV<sub>1</sub> previo, por ello es importante identificar factores de riesgo como sexo femenino, malnutrición, insuficiencia pancreática, infección persistente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus meticilin-resistente*, *Burkholderia cepacia complex*, aspergilosis broncopulmonar alérgica, tiempo prolongado desde el último control pulmonar y gran descenso del FEV<sub>1</sub>.

La exacerbación se puede clasificar como sigue:

- Exacerbación leve: Modificación leve de la sintomatología habitual del paciente sin afectación importante en la función pulmonar, ni en su estado general ni tolerancia al ejercicio.
- Exacerbación moderada: Presencia de signos claros de exacerbación respiratoria acompañada de fiebre, afectación del estado general y/o disminución moderada de la función pulmonar o tolerancia al ejercicio.

- Exacerbación grave: Importante afectación del estado general acompañada de signos de insuficiencia respiratoria o subaguda con hipoxia, hipercapnia y alteración importante de la función pulmonar (35).



- Epitelio respiratorio en pacientes sanos
- Producción de citoquinas y quimiocinas como IL-8, el principal quimioatrayente de neutrófilos en el pulmón ante un estímulo infeccioso
- Vía aérea de un paciente FQ, la producción de IL-8 y la inflamación neutrofílica son mucho mayores debido al mayor estímulo bacteriano
- Respuesta inflamatoria desproporcionada en relación con el estímulo
- Inflamación inherente que se produce independientemente de la presencia de infección.

**Figura 3. Patogénesis de la inflamación de la vía aérea en la FQ**

Modificado de (35).

#### 1.1.4.2. Las colonizaciones pulmonares en la FQ

La colonización en el árbol respiratorio se produce por el sobrecrecimiento de microorganismos en una superficie mucosa y la patogénesis se desarrolla por la liberación de los exoproductos de la colonia y el efecto de inflamación local que estos producen. En la FQ el efecto patogénico se produce por unos pocos microorganismos capaces de desarrollarse en la vía aérea y que se distribuyen de acuerdo con la edad del paciente y a la gravedad en la que se encuentre la enfermedad, depende además de las características de cada microorganismo en concreto, así como de su capacidad de producir biopelículas y de mutar (35,49).

En las primeras etapas de vida en un paciente FQ, las infecciones virales propias de la infancia pueden provocar la denudación del epitelio pulmonar, favoreciendo de esta manera la colonización bacteriana recurrente y el estado de inflamación local crónica (35,50), así mismo se ha visto que infecciones por adenovirus y coronavirus estimulan el sistema fagocítico, benefician la descamación del epitelio y la quimioatracción de los neutrófilos (35,51), colaboran así al incremento de la respuesta inflamatoria ya presente en el tracto respiratorio.

La primera colonización bacteriana suele estar causada por *Staphylococcus aureus* seguida por *Haemophilus influenzae*. *Staphylococcus aureus* es el patógeno que más frecuentemente inicia la colonización crónica. Conforme avanza la edad del paciente y progresa la enfermedad se incrementa el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, el cual es el patógeno más frecuente en la edad adulta. *Haemophilus influenzae* aparece con menor frecuencia junto con otras especies como *Burkholderia cepacia*, colonización que

conlleva un importante y rápido deterioro de la función pulmonar (35,49).

Es importante resaltar que en hasta 70% de los pacientes con FQ la colonización no se da por un único microorganismo, y pueden coexistir diferentes patógenos, en aproximadamente la mitad de ellos suelen estar presentes simultáneamente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, solos o en asociación con *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae* (17,49).

La colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, al ser la que se asocia más claramente con el deterioro de la función pulmonar es la mejor estudiada, esquemáticamente se distinguen distintos tipos de colonización (17,35):

- Colonización inicial: Ocurre cuando ha sido detectado el primer cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, se caracteriza por tratarse de colonias de poca diversidad y buena sensibilidad antibiótica. No se observan signos clínicos de infección ni respuesta inmunológica.
- Colonización esporádica o intermitente: Se detectan cultivos positivos y negativos para *Pseudomonas aeruginosa* de manera intermitente y tras la colonización inicial. En este tipo aparecen especies mucosas, no se observan signos clínicos de infección ni de respuesta inmunológica.
- Colonización crónica: Se observan cultivos positivos persistentes para *Pseudomonas aeruginosa*. En este tipo aparecen colonias mucosas y otros subtipos, es habitual de estadios de gravedad avanzada de FQ. En este tipo no se observan signos clínicos de infección ni respuesta inmunológica aparente.

- Exacerbación: Se caracteriza por presentar cultivos positivos persistentes de *Pseudomonas aeruginosa* además de signos clínicos de exacerbación o con respuesta inmunológica incrementada durante la colonización crónica.

#### 1.1.4.3. La valoración de la función pulmonar mediante espirometría

La espirometría es la principal prueba para evaluar la función pulmonar y como tal es de suma importancia en el seguimiento de las enfermedades respiratorias, así como para monitorizar el impacto de enfermedades de otros sistemas sobre la función pulmonar.

En general es una prueba bien tolerada pues en la práctica existen pocas limitaciones para su realización. Se han establecido principalmente dos tipos de contraindicaciones (52-53):

- Absolutas:
  - ✓ Inestabilidad hemodinámica
  - ✓ Embolismo pulmonar sin coagulación adecuada
  - ✓ Neumotórax reciente de hasta 2 semanas tras la re-expansión
  - ✓ Hemoptisis aguda
  - ✓ Infecciones respiratorias agudas
  - ✓ Infarto de miocardio de menos de 7 días de evolución
  - ✓ Angina inestable
  - ✓ Aneurisma de la aorta torácica mayor a 6 cm
  - ✓ Hipertensión intracraneal
  - ✓ Desprendimiento de retina agudo

- Relativas:
  - ✓ Niños menores de 5 años
  - ✓ Pacientes en estado de confusión o demencia
  - ✓ Cirugía abdominal o torácica reciente
  - ✓ Cirugía cerebral, ocular u otorrinolaringológica reciente
  - ✓ Crisis hipertensiva
  - ✓ Problemas bucodentales o de otro tipo que dificulten la colocación y sujeción de la boquilla.

Las principales variables para tener en cuenta son:

- Capacidad vital forzada (FVC): Representa el volumen máximo de aire exhalado en una espiración máxima iniciada tras una inspiración máxima y es expresada en litros.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>): Es el volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la FVC y expresado en litros.
- Cociente FEV<sub>1</sub>/FVC: Muestra la relación entre ambos parámetros.

Para poder obtener resultados fiables se debe tener en cuenta el cumplimiento de los criterios de aceptabilidad (52-53) (Tabla 6):

- Inicio rápido y sin vacilaciones, el principal criterio de inicio adecuado exige un volumen de extrapolación retrógrada inferior a 0,151 o al 5% de la FVC.
- La espiración debe ser continua sin artefactos ni tos que pudiera afectar al FEV<sub>1</sub>.

- La finalización de la maniobra no debe tener una interrupción temprana ni abrupta de la espiración, esta no debe ser inferior a 6 segundos.

La repetibilidad también es importante para evaluar la calidad de los resultados de la espirometría. Se calcula la diferencia entre los 2 mejores FEV<sub>1</sub> y FVC que debe ser inferior a 0,15 l. Se debe realizar un mínimo de 3 maniobras aceptables y máximo 8, dejando entre estas el tiempo necesario de descanso para que el participante pueda recuperarse del esfuerzo.

La mayoría de instrumentos desarrollados se componen de una serie de ítems en formato pregunta y unas opciones de respuesta, los ítems se agrupan para medir diversos aspectos de la salud como son las funciones física, mental y social.

Grado	Descripción
A	Tres maniobras aceptables (sin errores) y entre los dos mejores FVC y FEV <sub>1</sub> una diferencia igual o < 0,15 l
B	<b>Tres maniobras aceptables (sin errores) y entre los dos mejores FVC y FEV<sub>1</sub> una diferencia igual o &lt; 0,2 l</b>
C	Dos maniobras aceptables (sin errores) y entre los dos mejores FVC y FEV <sub>1</sub> una diferencia igual o < 0,2 l
D	<b>Dos o tres maniobras aceptables (sin errores) y entre los dos mejores FVC y FEV<sub>1</sub> una diferencia igual o &lt; 0,25 l</b>
E	Una maniobra aceptable (sin errores)

A y B: Buena calidad

C: Calidad suficiente.

D, E y F: No válidas para interpretación

### Tabla 6. Grados de calidad de la espirometría forzada

### **1.1.5. LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS) Y EL CUESTIONARIO eCFQR-14+**

La CVRS es definida por la Organización mundial de la salud (OMS) como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente como la ausencia de enfermedad.

Numerosas investigaciones científicas usan el concepto de CVRS para definir la apreciación del paciente con respecto a su enfermedad o de las implicancias del tratamiento que le es administrado en los diversos ámbitos de su vida y de las consecuencias de éste en su bienestar físico, emocional y social; es así que la medida de la CVRS se ha transformado en un instrumento importante para evaluar el impacto de los cuidados médicos, lo cual cobra importancia ya que estos se centran en mejorar la calidad de vida del paciente y no sólo en la cantidad de vida (54-57).

En los pacientes con FQ, la medición de la CVRS es importante pues permite evaluar al paciente más allá de sus valores clínicos (FEV<sub>1</sub>, IMC, etc) (36,54-58), mostrando la variabilidad inter individual entre pacientes con enfermedad de gravedad similar y la afectación que esta significa en sus actividades diarias y calidad de vida, además por tratarse de una enfermedad crónica, es requisito el evaluar el tratamiento desde una perspectiva que manifieste claramente sus efectos beneficiosos en el bienestar del paciente (56-58).

En los últimos años se están incorporando tanto en ensayos clínicos como en la asistencia los Patient-Reported Outcomes (PRO) o traducido al español como "resultados informados por el paciente", lo cual se define como una medición del estado de salud de la paciente

obtenida directamente de este, que evalúa sus sensaciones y funcionamiento con respecto a su estado de salud.

Teniendo presente estos aspectos, se debe entender que la medición de los PRO mediante los cuestionarios de CVRS proporciona una forma válida y confiable de medir los beneficios y limitaciones de un tratamiento específico. Además, algunos dominios del cuestionario específico para FQ, el Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in Adolescents and Adults (CFQR-14) o en español Cuestionario Revisado de Calidad de Vida de la Fibrosis Quística en Adolescentes y Adultos, son predictores independientes de la supervivencia (59-60).

El cuestionario eCFQR-14+, es la versión electrónica validada (54) de un cuestionario de CVRS diseñado específicamente para pacientes con FQ (el CFQR-14+) y adaptado para población española, que fue inicialmente desarrollado en Francia y posteriormente traducido y validado en diferentes idiomas y adecuado para diferentes edades (36,54).

Éste consiste en 50 ítems organizados en 12 dominios divididos a su vez en 6: capacidad física o Physical Functioning (8 ítems), limitaciones de rol o Role (4 ítems), vitalidad o Vitality (4 ítems), percepción de la salud o Health Perceptions (3 ítems), estado emocional o Emotional Functioning (5 ítems) y aislamiento social o Social (6 ítems) además de 6 dominios que valoran aspectos específicos de la enfermedad: imagen corporal o Body Image(3 ítems), problemas con la alimentación o Eating Disturbances (3 ítems), carga del tratamiento o Treatment Burden (3 ítems), problemas de peso o Weight (1 ítem), síntomas respiratorios o Respiratory Symptoms (7 ítems) y síntomas digestivos o Digestive Symptoms (3 ítems) (36,54,56).

La puntuación varía de 0–100, así a mayor puntuación se corresponde una mejora en la CVRS (36,54,56).

## **2. HIPÓTESIS**

¿El exceso de masa grasa corporal puede repercutir en la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística e IMC normal?

Existe un exceso de masa grasa corporal en algunos pacientes con Fibrosis Quística que tienen un IMC normal, esto podría condicionar un déficit de masa muscular. Ambos índices al ser mejorados podrían contribuir a mejorar la función pulmonar y posiblemente la calidad de vida del paciente a través de la implantación de mejoras en sus hábitos nutricionales, enfocándonos de esta manera no sólo en su IMC sino en los resultados de la estimación de la composición corporal del paciente y haciendo seguimiento nutricional a través de estos.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Hasta el momento para el seguimiento nutricional de un paciente adulto con Fibrosis Quística, se le ha dado mayor importancia al IMC, es así como las múltiples guías recomiendan como IMC objetivo para mujeres adultas  $22 \text{ kg/m}^2$  o más y  $23 \text{ kg/m}^2$  o más para los varones adultos, pues este valor está relacionado con un  $\text{FEV}_1 > 60\%$ . Sin embargo, no se considera la estimación de la MG y la MM en el seguimiento rutinario de un paciente con FQ, aunque se sospecha la existencia de pacientes con IMC catalogado como normal y exceso de MG, déficit de MM o coexistencia de ambas condiciones.

Este trabajo busca analizar la composición corporal y la relación que esta guarda con la función pulmonar, para evaluar en qué medida se pueda mejorar la función pulmonar al optimizar los valores de MG y de MM.

Este enfoque nutricional podría dar lugar a seguir investigando en esta línea y hasta quizás aportar nuevas herramientas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos son:

- Conocer el estado nutricional de los pacientes con FQ con IMC normal.
- Estimar la composición corporal de los pacientes con FQ, prestando la debida atención a los porcentajes de masa grasa y masa muscular.
- Relacionar el estimado de la composición corporal de cada paciente, los porcentajes de masa grasa y masa muscular con la función pulmonar.
- Conocer los hábitos de vida y de alimentación, así como de características particulares que influyan en los resultados de la estimación de la composición corporal y la función pulmonar.
- Indagar sobre la relación genotipo-fenotipo en cuanto a la composición corporal y función pulmonar en estos pacientes.
- Proponer mejoras, en caso necesitarse, para los protocolos de actuación y así ofrecer la personalización de las pautas de nutrición de acuerdo con el fenotipo de cada paciente y llevarlos a cabo.
- Evaluar los resultados finales luego de la aplicación de las mejoras propuestas.
- Conocer la calidad de vida de las personas con FQ y evaluar si el estado nutricional tiene algún efecto sobre algunos de los múltiples dominios o esferas de la misma.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **4.1. CENTRO DE ESTUDIO, DURACIÓN**

El estudio se realizó en la unidad de Fibrosis Quística de adultos del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

La valoración clínica y recogida de los datos inició en Febrero de 2019 y concluyó en Diciembre de 2020.

#### **4.2. SUJETOS DE ESTUDIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se reclutaron 60 pacientes con FQ atendidos en la Unidad de Adultos de Fibrosis Quística del Hospital Universitari i Politècnic La Fe y 60 controles sanos (según cálculo muestral, ver apartado de Metodología Estadística), según criterios de inclusión y exclusión (Tabla 7), constituyendo así una muestra igual a 120. Cada sujeto del estudio fue informado sobre la investigación para así evaluar y juzgar su participación voluntaria en el estudio, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos de los exámenes y análisis a los que iba a ser sometido y firmó un consentimiento informado redactado de acuerdo a las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki y aprobadas por el comité ético del Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Nº de Registro: 2017/0068), así mismo se tuvo en cuenta la confidencialidad de sus datos personales según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (L.O.P.D.).

Los pacientes con FQ tuvieron el diagnóstico de la enfermedad confirmado genéticamente con lo cual se les pudo clasificar en dos grupos con fines prácticos: a) homocigotos para la mutación F508del y b) heterocigotos para F508del y otras mutaciones.

La edad mínima de cada participante fue de 18 años. En el caso de los pacientes con FQ se requería que el diagnóstico fuera confirmado. En ambos grupos de pacientes el IMC mínimo debía ser de 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

Se descartaron participantes de ambos grupos en estado de gestación, aquellos con algún otro padecimiento crónico, infección activa, traumatismo reciente y aquellos tratados recientemente con corticoides.

Los participantes de ambos grupos fueron similares en características tipo edad, sexo y talla.

CRITERIOS	CARACTERÍSTICAS	PACIENTE	CONTROL
INCLUSIÓN	Edad	≥ 18 años	≥ 18 años
	Diagnóstico de FQ	Confirmada	-
	IMC	≥ 18,5 kg/m <sup>2</sup>	≥ 18,5 kg/m <sup>2</sup>
EXCLUSIÓN	Embarazo	Si	Si
	Tratamiento reciente con corticoides	Si	Si
	Otra enfermedad crónica con medicación	Si	Si
	Traumatismos recientes	Si	Si
	Infecciones recientes	Si	Si

**Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión de sujetos de estudio**

### 4.3. FLUJO DE TRABAJO

Se organizó el estudio en dos fases:

- Pre-estudio: En esta etapa se llevó a cabo el primer contacto con los participantes, se realizó la extracción de sangre y la entrega de la muestra de orina de 24 horas para ser analizada. A su vez se recogieron los datos obtenidos por antropometría, BIA y espirometría. Los pacientes con FQ completaron el cuestionario eCFQR-14+.

Los resultados obtenidos fueron analizados, y de encontrarse situaciones nutricionales que requirieran intervención y manejo nutricional según los resultados y características individuales, estos participantes pasaron a la siguiente fase: Post-estudio.

- Post-estudio: Esta etapa se realizó al cabo de 6 meses de la recepción de las recomendaciones nutricionales. Se repitió la extracción de sangre, el análisis de la muestra de orina de 24 horas y la recogida de datos de antropometría, BIA y espirometría.

Finalmente se realizó un análisis de los datos en conjunto y se extrajeron las conclusiones del estudio.

#### **4.4. METODOLOGÍA**

##### **4.4.1. CUESTIONARIO VALIDADO DE CALIDAD DE VIDA EN FQ**

Los pacientes con FQ complementaron el cuestionario electrónico eCFQR-14+ (36,54,61-63) para medir la CVRS. Este está disponible en la dirección web: <http://www.ecfqr.com/>., para garantizar la privacidad y la seguridad de los datos de cada paciente el acceso está permitido solo para personal autorizado.

El tiempo medio para el llenado del cuestionario fue de 10–15 min, la puntuación varió de 0–100, así a mayor puntuación se correspondió una mejor CVRS (36,54,57,61-63).

**Sección II.**

Durante las últimas **dos semanas**  
¿cuanta dificultad ha tenido cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas?

Mucha Dificultad

**Alguna Dificultad**

Un poco de Dificultad

Nada de Dificultad

---

**Sección II.**

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:  
¿Hasta qué punto tiene dificultad al caminar?

Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse

Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa

No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente

Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho

**Figura 4. Capturas de pantalla: Preguntas de sección II del cuestionario eCFQR-14+**

⊖ Physical->**12.5**

Pregunta	Respuesta
Durante las últimas <b>dos semanas</b> ¿cuanta dificultad ha tenido Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte?	Siempre
Durante las últimas <b>dos semanas</b> ¿cuanta dificultad ha tenido caminando tan rápido como los demás?	Siempre
Durante las últimas <b>dos semanas</b> ¿cuanta dificultad ha tenido cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas?	Siempre
Durante las últimas <b>dos semanas</b> ¿cuanta dificultad ha tenido subiendo escaleras?	A menudo

**Figura 5. Captura de pantalla: Ítems del dominio Physical Functioning, respuestas y puntuación final, cuestionario eCFQR-14+**

#### 4.4.2. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Se tomaron las siguientes medidas antropométricas:

- Peso
- Talla
- Circunferencia braquial (CB)
- Pliegue tricipital (PT)
- Circunferencia muscular del brazo (CMB), mediante la fórmula  $CMB = CB \text{ (cm)} - [3,14 \times PTC \text{ (cm)}]$

Estas mediciones se realizaron al inicio del estudio y al final de este según el caso.

Los parámetros se estimaron en el hemicuerpo izquierdo en los participantes diestros y el derecho en los zurdos. La CB se recogió con una cinta métrica inextensible (Figura 6), obteniéndose las medidas en centímetros. Su medición se realizó con el participante de pie con el brazo relajado y ligeramente separado del cuerpo, colocando la cinta métrica en el punto medio entre el borde inferior del acromion y el pico del olécranon, manteniendo ésta en todo momento en contacto con la piel sin ejercer presión sobre las partes blandas que pudiera originar errores en la obtención de resultados de medición (Figura 7).

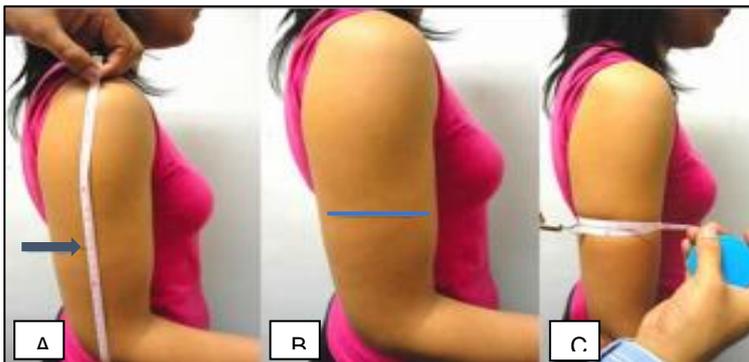
El PT se midió con un calibrador de pliegues cutáneos de presión constante tipo Holtain Skinfold Caliper® (Figura 8), con apreciaciones de 0,2 mm. La medición se realizó estando el participante de pie con el brazo relajado y la palma de la mano hacia el cuerpo, cogiendo un “pellizco” de piel y tejido celular subcutáneo, cerciorándose de no coger músculo ni fascia. Esta medida se efectuó en el punto medio entre la parte más saliente del olécranon y el acromion, aplicando el

calibrador a presión constante por debajo de los dedos que mantenían el pliegue (Figura 9), esta medida se realizó tres veces para luego obtener un valor promedio.

Todas las medidas se realizaron por la misma persona, previamente entrenada, de acuerdo con las normas estandarizadas aceptadas y estandarizadas.



**Figura 6. Cinta métrica inextensible**



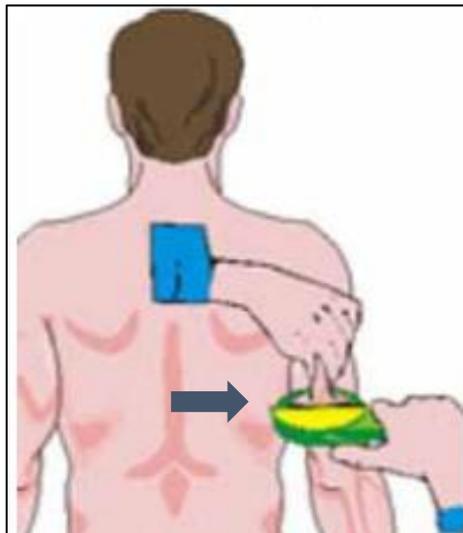
- A. Ubicación del punto medio entre la distancia del
- B. . acromion y el olecranon.
- C. Zona donde se debe realizar la medición.
- D. Toma de la circunferencia

**Figura 7. Medición de la circunferencia braquial (CB)**

Modificado de (64).



**Figura 8. Calibrador de pliegues cutáneos de la marca Holtain ®**



Medida efectuada entre el punto medio entre el olécranon y el acromion. Teniendo cuidado de no pinzar músculo ni fascia.

**Figura 9. Medición del pliegue tricaptal (PT)**

Modificado de (65).

Para el IMC se consideraron los siguientes grupos:

- <18.5: Bajo Peso
- 18,5-24,9: Normal
- 25-29.9: Sobrepeso
- >30: Obesidad

#### **4.4.3. EXÁMENES DE LABORATORIO**

Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio para evaluar la proteína muscular:

- Creatinina en orina de 24 horas
- Índice creatinina altura (ICA), calculada según la altura del paciente a partir de la creatinina en orina de 24 horas.

Los resultados se compararon con los valores de referencia según talla y edad.

Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio para evaluar la proteína visceral:

- Albúmina
- Transferrina
- Proteína fijadora del retinol (PFR)
- Prealbúmina.

Se realizó además un recuento de linfocitos, determinación de hemoglobina glicosilada, glucosa y triglicéridos. Todos los análisis

de laboratorio se realizaron antes del estudio y después según el caso.

Los valores obtenidos fueron clasificados teniendo los intervalos del propio laboratorio y clasificados en tres grupos: bajo, normal y alto.

Las muestras de sangre fueron extraídas en dos tubos:

- Uno de tapón morado con EDTA K2 para realizar el recuento de linfocitos y la hemoglobina glicosilada.
- Uno de tapón rojo con gelosa para realizar la determinación de la albúmina, transferrina, PFR, prealbúmina, triglicéridos y glucosa.

La orina de 24 horas fue recolectada en botes específicos y luego trasvasada a tubos de tapón color verde pistacho sin aditivos para calcular la creatinina en orina de 24 horas.

El recuento de linfocitos se realizó por citometría de flujo con láser semiconductor en el equipo XN 9000 NEW de Sysmex® (Figura 10). En el equipo Roche/Hitachi Cobas c® (c701/c702) (Figura 11) se realizaron por colorimetría la determinación de creatinina en orina de 24 horas y de albúmina, por inmunoturbidimetría se realizaron las determinaciones de prealbúmina y de transferrina, por test enzimático colorimétrico se determinó el valor de los triglicéridos y por test de radiación ultravioleta se determinó la glucosa. El PFR se realizó por nefelometría en el equipo BNII de SIEMENS® (Figura 12). La hemoglobina glicosilada se determinó por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) por el equipo HLC-723 G11 de Sysmex® (Figura 13).

Todos los exámenes de laboratorio se realizaron en el Área de Análisis Clínicos del Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia.



**Figura 10. Analizador XN-9000 de la marca SYSMEX®**

Modificado de (66).



**Figura 11. Equipos analizadores Roche/Hitachi Cobas c ® (c701/c702)**

Modificado de (67).



**Figura 12. Equipo de nefelometría BNII de SIEMENS®**

Modificado de (68).



**Figura 13. Equipo HLC-723 G11 de la marca Sysmex®**

Modificado de (69).

#### **4.4.4. ESTIMACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL**

Esta se realizó haciendo un estudio de bioimpedancia eléctrica (BIA) en el área de Técnicas de Endocrinología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, para estimar la MG, MLG y MM, al inicio y al final del estudio según el caso.

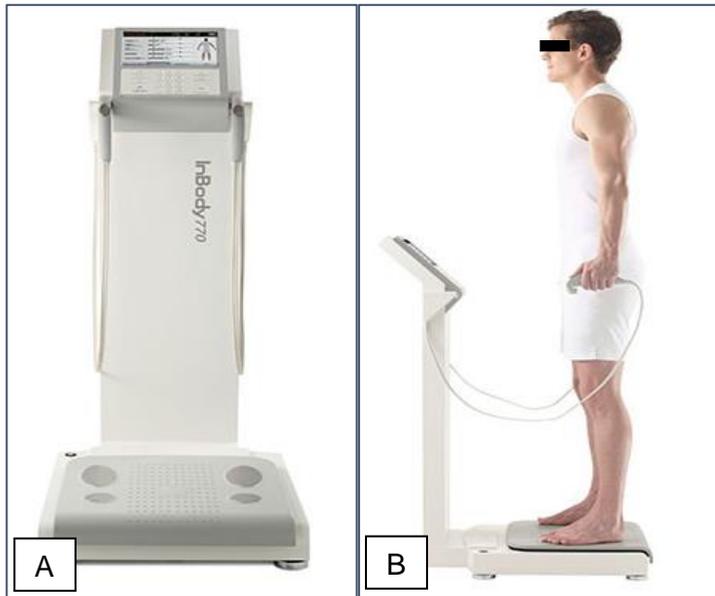
Se usó el equipo InBody 770® (Figura 14) con tecnología Bioimpedancia Multi-frecuencia Segmental Directa que divide el cuerpo en cinco segmentos considerando las extremidades y tronco, de tal manera que estima las mediciones de forma independiente. En este equipo las mediciones se obtienen mediante un sistema de sensores de electrodos de 8 puntos táctiles ubicados en manos y pies.

Los datos estimados por BIA y tomados en cuenta para el estudio fueron los porcentajes de MG, MM y el área de grasa visceral, así mismo estos se caracterizaron en bajo, normal y alto según sexo, edad, peso y talla.

Para la realización del análisis, los participantes siguieron una serie de pasos:

- Vaciaron la vejiga
- Se desinfectaron las manos con gel hidroalcohólico
- Se despojaron de objetos metálicos y de las prendas de vestir más exteriores
- Se les midió la talla
- Se humedecieron con suero fisiológico la palma de las manos y la planta de los pies para permitir el paso de la corriente de bioimpedancia a través del cuerpo

- Ubicados en el equipo mantuvieron los brazos ligeramente separados del cuerpo mientras se realizaba el análisis (aproximadamente 1 minuto).



- A. Vista frontal del equipo de BIA
- B. Posicionamiento del paciente durante la evaluación de la composición corporal

**Figura 14. Equipo de Medición de Bioimpedancia Eléctrica (BIA) de la marca InBody 770®**

Modificado de (55).

#### 4.4.5. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

La evaluación de la función pulmonar se realizó por espirometría al inicio del estudio y al final del estudio.

Los datos de la función pulmonar se catalogaron según el FEV<sub>1</sub> en normal, deterioro leve, deterioro moderado y deterioro grave.

La evaluación se realizó con un espirómetro de tipo hospitalario de la marca Jaeger ® (Figura 15) en el área de Pruebas Funcionales Respiratorias del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Antes de realizar la prueba se verificó que los participantes no presentaran contraindicaciones, se abstuvieran de fumar, no usaran medicación broncodilatadora y no realizaran ejercicio físico previo.

Previos a la realización de la prueba se les midió la talla y el peso, y se les ajustó el equipo según su altura, de manera que permanecieran sentados y cómodos, erguidos y sin cruzar las piernas. Se les explicó la maniobra a realizar con instrucciones precisas y concisas y se les colocó la pinza nasal y la boquilla. Para cada participante se usaron boquillas desechables y pinzas nasales individuales.

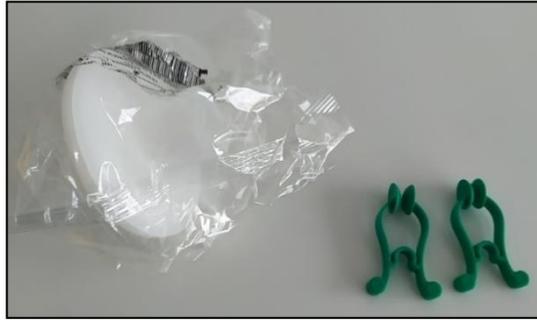
Antes de empezar se comprobó que no existieran fugas entre la boquilla y la boca, ni que el participante obstruyera la boquilla. La instrucción fue: *“Inspire todo el aire que pueda y realice una pausa y cuando le indique sople rápido y fuerte y prolongue la espiración seguido y sin parar hasta que se le indique”*. Se procuró que los resultados obtenidos sean de grados A y B según la normativa SEPAR (52,53) (Tabla 6) para dotarlos de la calidad adecuada.



**Figura 15. Equipo de medición de espirometría de la marca JAEGER®**



**Figura 16. Equipo de medición de espirometría de la marca JAEGER®  
conectada al ordenador**



**Figura 17. Boquilla y pinzas nasales usadas para realizar la espirometría**

Con los datos obtenidos por antropometría, bioimpedancia y análisis de laboratorio se comparó el estado nutricional de los pacientes y los sujetos control.

Así mismo se realizó el análisis de la función pulmonar con respecto al estado nutricional de cada sujeto. En aquellos casos en los que se hallaron porcentajes mayores de masa grasa que los recomendados, se implementaron medidas nutricionales para reducirla, y de encontrarse porcentajes de masa muscular inferiores a lo recomendado, se implementaron medidas nutricionales para aumentarla, al cabo de 6 meses se analizó nuevamente la función pulmonar para valorar cambios y posibles mejoras.

<b>CUESTIONARIOS</b>	Diario de alimentos de 3 días*
	Cuestionario eCFQR-14+**
<b>ANTROPOMETRÍA</b>	Peso
	Talla
	IMC
	Pliegue tricípital (PT)
	Circunferencia braquial (CB)
	Circunferencia muscular del brazo CMB: $CB (cm) - (3,1 \times PTC (cm))$
<b>ESTIMACIÓN DE COMPOSICIÓN CORPORAL</b>	Bioimpedancia eléctrica (BIA)
<b>EXÁMENES DE LABORATORIO EN ORINA</b>	Creatinina en orina 24 horas
	Índice creatinina altura (ICA)
<b>EXÁMENES DE LABORATORIO EN SANGRE</b>	Albúmina
	Transferrina
	Proteína fijadora de retinol (PFR)
	Prealbúmina
	Recuento de linfocitos
<b>EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA</b>	Espirometría

\*Recogido en participantes que fueran a someterse a la intervención nutricional.

\*\*Realizado únicamente por pacientes con FQ.

**Tabla 8. Estudios Realizados**

## **4.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA**

### **4.5.1. CÁLCULO MUESTRAL**

A partir de datos de bibliografía (10), se asumió un valor medio para la MG de 15.9 con una desviación de 5.7. Basándonos en estos datos y asumiendo una asociación entre los niveles de MG y FEV<sub>1</sub> con un efecto de 1.86 (medido como pendiente de la recta de regresión) y un error residual de 25 unidades de FEV<sub>1</sub>, se ha determinado mediante simulación de Monte Carlo que serían necesarios 60 individuos para alcanzar una potencia estadística del 80% con un nivel de significación de  $\alpha=0.05$ . Dado que se quiere analizar el efecto tanto en pacientes con FQ como en sanos, el tamaño muestral final sería de 120 individuos (60 de cada grupo).

### **4.5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables numéricas se resumieron mediante la media (SD) y mediana (1er, 3er cuartil) y mediante la frecuencia absoluta (%) en el caso de las variables cualitativas. Adicionalmente se calculó la matriz de correlación entre las variables estudiadas, organizándolas por dos bloques, el primero fue considerando las variables: MM, MG, FEV<sub>1</sub>, CMB, CB, PT, linfocitos, prealbúmina, PFR, transferrina, albúmina, ICA y creatinina de 24 horas. Y el segundo consideró las variables de los ítem del cuestionario eCFQR-14+ (Physical Functioning, Role, Vitality, Emotional Functioning, Social, Body Image, Eating Disturbances, Treatment Burden, Health Perceptions, Weight,

Respiratory Symptoms, y Digestive Symptoms) con la MG, MM y el FEV<sub>1</sub>.

Para evaluar la evolución entre los momentos Pre-estudio y Post-estudio a la intervención de las variables de estudio (FEV<sub>1</sub>, MM y MG) se ajustaron modelos de regresión lineal mixta. Dado que disponemos de varias observaciones para un mismo paciente, se introdujo en los modelos al individuo como factor aleatorio para solucionar la no independencia de las observaciones. Dado que la interpretación de los coeficientes estimados resulta compleja de entender, la atención se ha centrado en las figuras de efectos condicionales junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Por otro lado, para relacionar las escalas del cuestionario eCFQR-14+ (Physical Functioning, Role, Vitality, Emotional Functioning, Social, Body Image, Eating Disturbances, Treatment Burden, Health Perceptions, Weight, Respiratory Symptoms, y Digestive Symptoms) con la MM y la MG se ajustaron modelos de regresión ordinal para cada dominio del cuestionario.

Todos los análisis se han realizado utilizando el programa estadístico R (v 4.0.3) y las librerías lme4 (v 1.1-27.1), ggplot2 (v 3.3.5), ordinal (v2019.12-10), reprodm (v 0.1.7) y clickR (v 0.7.35).

## **5. RESULTADOS**

## **5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE GLOBAL**

### **5.1.1. PACIENTES**

Las características generales de la serie se describen en la Tabla 9. En total, se incluyeron en el estudio 120 participantes, 60 sujetos control y 60 pacientes con FQ. La mediana de edad fue de 29 años para el grupo control y de 30 años para los pacientes FQ. En el grupo control el 58,33 % fue de sexo femenino y el 41,67% de sexo masculino, en el grupo de pacientes FQ el 45% fue de sexo femenino y el 55 % de sexo masculino.

Pudimos observar que la mediana de IMC para el grupo control fue de 22,95 kg/m<sup>2</sup> y para el grupo de pacientes FQ de 23,3 kg/m<sup>2</sup>, ambos valores considerados dentro de los parámetros normales.

La mediana del porcentaje de MG obtenido por BIA fue de 25,15 % para los pacientes control y ligeramente menor para los pacientes FQ con un de 24,7 %.

La mediana de la MM fue de 25,1 kg para los pacientes control y de 32 kg para los pacientes FQ.

Con respecto a los valores obtenidos por pruebas de laboratorio, no se obtuvieron diferencias considerables en cuanto a la mediana de ambos grupos en las determinaciones de la proteína visceral (albúmina, prealbúmina, transferrina, PFR), glucosa y linfocitos. Se observó una pequeña diferencia en la hemoglobina glicosilada con un valor de 5,1 % en el grupo control y 5,5% en el grupo de pacientes FQ) y una notable diferencia con la mediana del valor de los

triglicéridos con 59 mg/dL en el grupo control y 89 mg/dL en el grupo FQ.

La mediana del FEV<sub>1</sub> fue de 100,5 % para los pacientes control y más bajo para los pacientes FQ con un 71 %, valor compatible con un deterioro leve de la función pulmonar.

<b>VARIABLE</b>	<b>SUJETOS CONTROL</b> Mediana (1st, 3rd Q.) (N=60)	<b>PACIENTES FQ</b> Mediana (1st, 3rd Q.) (N=60)
<b>Edad (años)</b>	29 (26, 33.25)	30 (26, 39)
<b>Sexo, n (%)</b>		
Femenino	35 (58.33%)	27 (45%)
Masculino	25 (41.67%)	33 (55%)
<b>Peso (kg)</b>	63.5 (55.6, 69.93)	64 (54.95, 73)
<b>Talla (m)</b>	1.67 (1.61, 1.72)	1.67 (1.59, 1.72)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22.95 (21.09, 24.61)	23.3 (21.08, 25.23)
<b>PT (cm)</b>	1.45 (1.2, 1.8)	1.4 (1.17, 1.88)
<b>CB (cm)</b>	28 (25.5, 31)	27 (25, 30.62)
<b>CMB</b>	28 (25.5, 31)	27 (25, 30.62)
<b>MG (kg)</b>	15 (12, 19.22)	14.45 (12.3, 20)
<b>MG (%)</b>	25.15 (19.42, 29.97)	24.7 (20, 27.77)
<b>MM (kg)</b>	25.1 (21.5, 31.42)	32 (25, 40)
<b>Creatinina 24h (mg/24h)</b>	1377 (1211.25, 1544.5)	1642 (989.25, 2036)
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4.7 (4.5, 4.9)	4.45 (4.2, 4.6)
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	269.5 (237.75, 289.5)	264.5 (235.5, 312.75)
<b>PFR (mg/dL)</b>	4.2 (3.5, 4.7)	4.25 (3.38, 4.93)
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	24.71 (22.86, 27.25)	24.2 (21.53, 26.44)
<b>Linfocitos (x 10<sup>3</sup>/μL)</b>	2.06 (1.79, 2.31)	2.28 (1.95, 2.72)
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	87 (81, 93.5)	91 (83.75, 102.25)
<b>Hemoglobina glicosilada (%)</b>	5.1 (4.9, 5.3)	5.5 (5.07, 5.85)
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	59 (49.75, 80.25)	89 (72.5, 108)
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	100.5 (95, 110)	71 (57.75, 91.25)
<b>FVC (%)</b>	105.5 (96, 112.5)	92 (82, 101)

**Tabla 9. Características de los participantes**

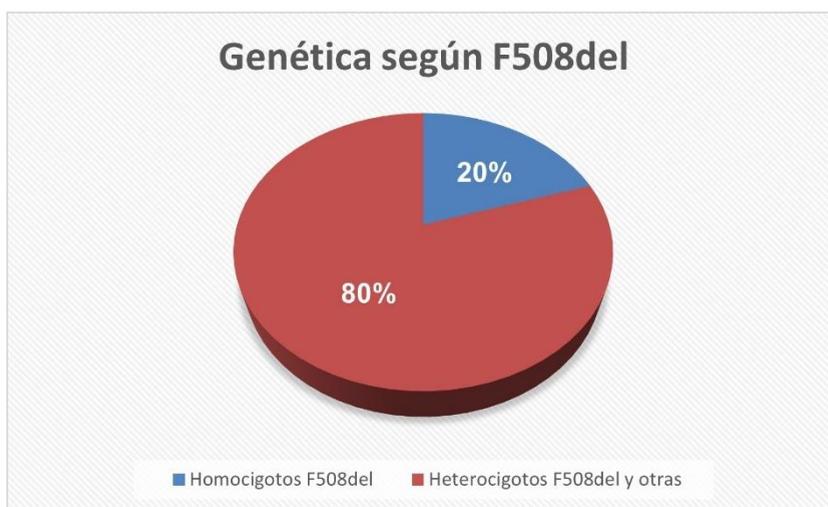
### 5.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON FQ

Las mutaciones de los pacientes con FQ incluidos en el estudio se encuentran descritas en la Tabla 10, para fines prácticos y debido a que la mutación F508del es la más frecuente en nuestro territorio, se organizaron a los pacientes de acuerdo a su presencia.

MUTACIÓN	N
F508DEL/F508DEL	12
F508DEL/DESCONOCIDA	6
F508DEL/I206W	4
F508DEL/G542X	3
F508DEL/1609DELCA	3
F508DEL/N1303K	2
F508DEL/ 3849+10KBC->T	2
F508DEL/R347P	2
F508DEL/2789+5G	2
F508DEL /A1006E	2
F508del/S549R	1
F508DEL/2869INSG	1
F508DEL/R1162X	1
F508DEL/R334W	1
F508DEL/ M470V	1
F508DEL/ 1811+1.6KB A->G	1
F508DEL/c.330DELC	1
F508DEL/W679X	1
F508DEL/G85E	1
2789+5G>A/L206W	2
K710X /5T-12TC	2
G542X/Q890X	1
N1303K/C.1650DELA	1
c.2737_2738infG/D1152H	1
M1101K/OTRA	1
N1303K/2183AA	1
N1303K/L1065P	1
2183AA-G/2789+5G ->A	1
K710X/delección de los exones 19, 20 y 21	1
2184delA / G85E	1
TOTAL	60

**Tabla 10. Descriptivo de las mutaciones de los pacientes con FQ incluidos en el estudio**

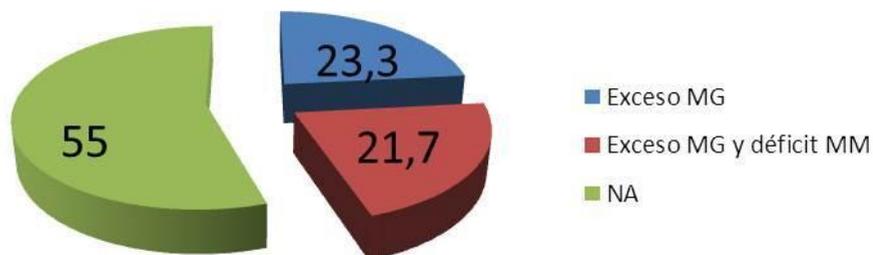
Del total de pacientes con FQ (n=60), 12 eran homocigotos (20%) para la mutación F508del y 48 (80%) eran heterocigotos para F508del o presentaban otras mutaciones (Figura 18).



**Figura 18. Genética de los pacientes FQ según la mutación F508del**

De los 60 pacientes con FQ evaluados (Figura 19), 14 pacientes (23,3%) presentaron un exceso de MG y 13 pacientes presentaron un déficit de MM y exceso de MG (21,7%), estos 27 pacientes fueron reevaluados al cabo de 6 meses luego de recibir recomendaciones nutricionales de acuerdo con su patología en conjunto por parte de endocrinología y nutrición.

## MG y MM en Pacientes FQ



**Figura 19. MG y MM en pacientes FQ**

Dentro de los parámetros evaluados únicamente en los pacientes con FQ (Tabla 11), se tuvieron en cuenta las colonizaciones y se consideraron solamente las más importantes, así se tuvieron en cuenta las colonizaciones crónicas en un mismo paciente, según esta observación se encontró que la mayor proporción de los pacientes estaba colonizada por *Staphylococcus aureus* con un 80 %, seguido con un 58,33% por *Pseudomonas aeruginosa*, 6,67% por *Haemophilus influenzae* y 5% por *Burkholderia multivorans*.

En cuanto a la calificación por dominios (Tabla 12), en el cuestionario electrónico eCFQR-14+, la escala que presentó una mejor puntuación fue Eating Disturbances con una mediana de 100, seguida de Role con un 91,67, Physical Functioning con 83,33, Emotional Functioning con 80, seguidos de los dominios de Social, Digestive Symptoms, Body Image y Health Perceptions cuya mediana fue de 77,78, el

dominio Respiratory Symptoms obtuvo una mediana de 72,22 y por último el dominio Treatment Burden cuya mediana fue de 66,67.

VARIABLE	PACIENTES FQ (N=60)
	N (%)
<b>GENÉTICA SEGÚN F580DEL</b>	
Heterocigotos y otras	48 (80%)
Homocigotos	12 (20%)
<b>COLONIZACIONES</b>	
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	
No	12 (20%)
Si	48 (80%)
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	
No	25 (41.67%)
Si	35 (58.33%)
<b><i>Burkholderia multivorans</i></b>	
No	57 (95%)
Si	3 (5%)
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	
No	56 (93.33%)
Si	4 (6.67%)

**Tabla 11. Genética y colonizaciones bacterianas en pacientes con FQ**

PUNTUACIÓN DOMINIO CUESTIONARIO ECFQR-14+	PACIENTES FQ (N=60)
	Mediana (1st, 3rd Q.)
PHYSICAL FUNCTIONING	83.33 (68.75, 87.5)
ROLE	91.67 (83.33, 100)
VITALITY	66.67 (66.67, 79.16)
EMOTIONAL FUNCTIONING	80 (73.33, 100)
SOCIAL	77.78 (69.44, 88.89)
BODY IMAGE	77.78 (66.67, 94.44)
EAT DISTURBANCES	100 (88.89, 100)
TREATMENT BURDEN	66.67 (55.56, 66.67)
HEALTH PERCEPTIONS	77.78 (66.67, 88.89)
WEIGHT	66.67 (66.67, 100)
RESPIRATORY SYMPTOMS	72.22 (38.89, 83.33)
DIGESTIVE SYMPTOMS	77.78 (66.67, 100)

**Tabla 12. Puntuación por dominios obtenida en cuestionario eCFQR-14+ en pacientes FQ**

### 5.1.3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS NUTRICIONAL EN RELACIÓN CON LA FUNCIÓN PULMONAR

#### 5.1.3.1. El IMC y el FEV<sub>1</sub>

Tanto en el grupo control como en el grupo de pacientes FQ, se ha observado una tendencia de mejoría del FEV<sub>1</sub> conforme se incrementa el IMC, de ser <20 kg/m<sup>2</sup> hasta ser >25 kg/m<sup>2</sup>.

Sin embargo, en el grupo de pacientes control al llegar al IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>, el FEV<sub>1</sub> deja de subir y en los pacientes con FQ se observa una predisposición a la disminución del FEV<sub>1</sub> a partir de este punto (Figura 20).

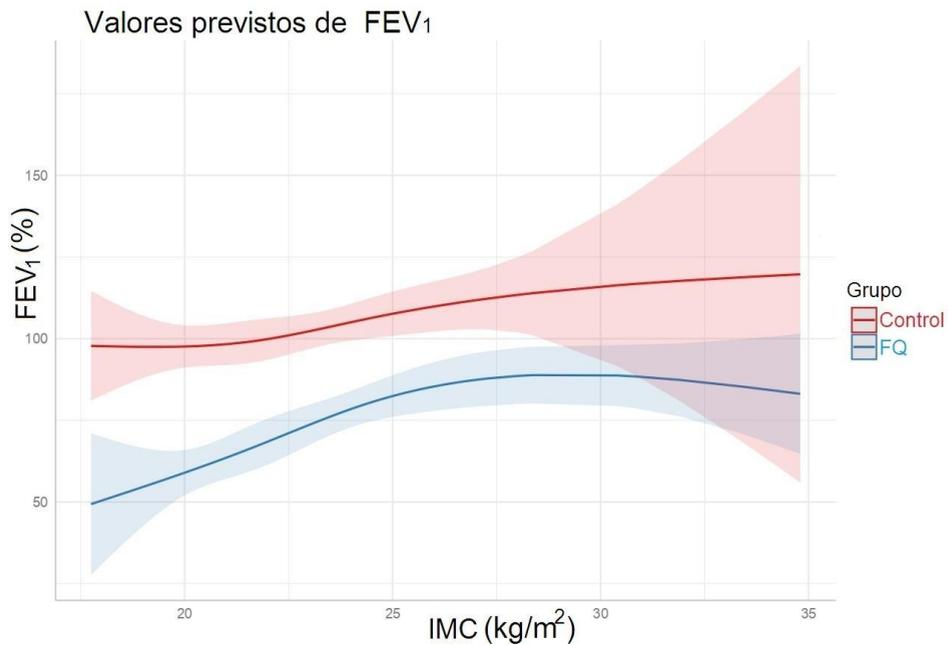
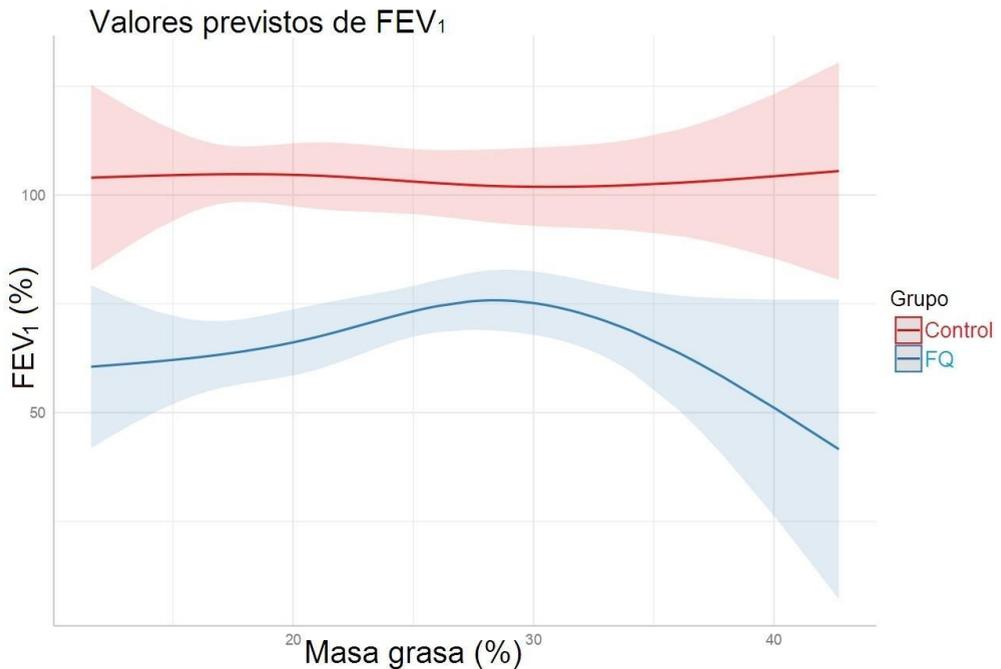


Figura 20. Valores previstos de FEV<sub>1</sub> según IMC

### 5.1.3.2. La MG y el FEV<sub>1</sub>

En el grupo control no se observan cambios en el FEV<sub>1</sub> dependientes del porcentaje de la MG (Figura 21), pero se debe tener presente que dichos valores se movieron dentro de la normalidad y por lo tanto los cambios fueron imperceptibles.

No obstante, en el grupo de pacientes FQ, aunque se evidencia un ligero incremento de los valores del FEV<sub>1</sub> directamente proporcional al incremento del porcentaje de la MG hasta casi el 30% de esta, al llegar a dicho valor podemos ver una caída del FEV<sub>1</sub> bastante importante y significativa.

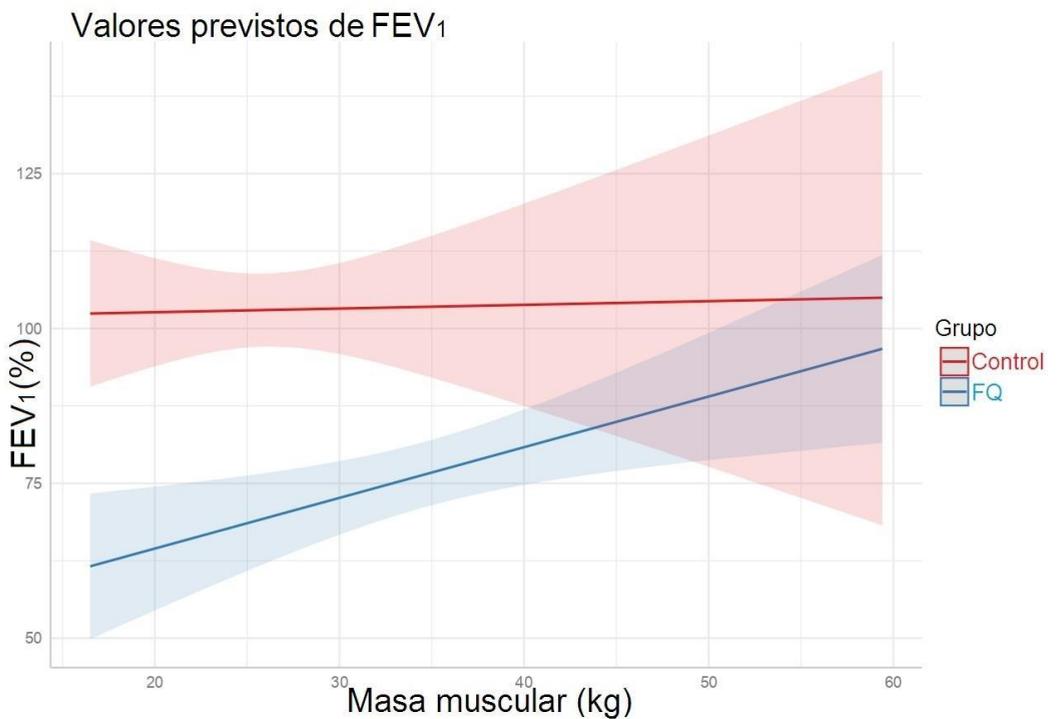


**Figura 21. Valores previstos de FEV<sub>1</sub> según MG**

### 5.1.3.3. La MM y el FEV<sub>1</sub>

En el grupo control no se observaron cambios del FEV<sub>1</sub> dependientes de la MM, y una vez más puesto que estos se movieron dentro la normalidad, los cambios fueron imperceptibles.

En el grupo de los pacientes FQ se observa una clara relación directamente proporcional de incremento del FEV<sub>1</sub> al incremento de la MM (Figura 22).

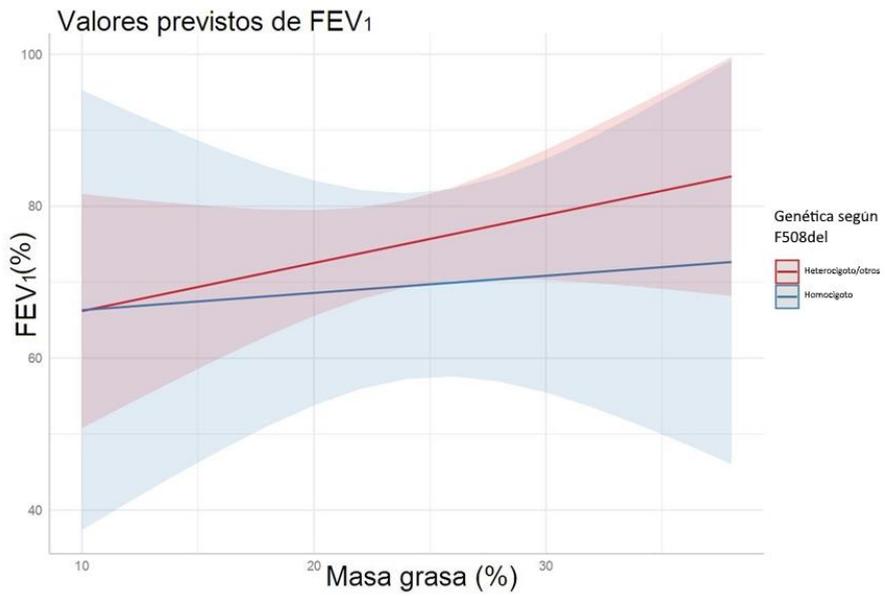


**Figura 22. Valores previstos de FEV<sub>1</sub> según MM**

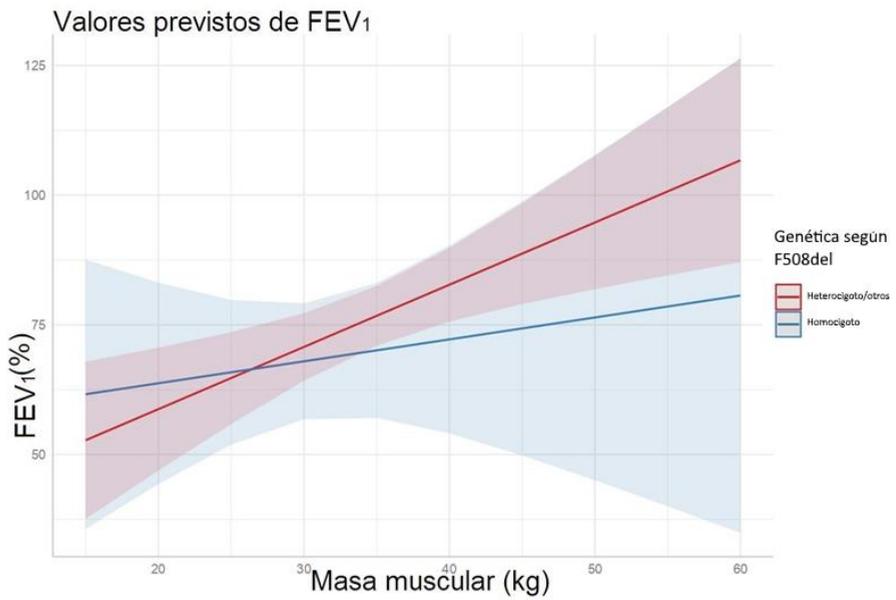
#### 5.1.3.4. La MM, la MG y el FEV<sub>1</sub> en los pacientes con FQ

La MG en pacientes heterocigotos para F508del y otras mutaciones, parece mostrar una tendencia a mejor FEV<sub>1</sub>, si bien, esta mejoría es menos evidente a partir del 30% de MG. En los pacientes homocigotos esta mejoría es mucho menos evidente, siendo la tendencia al incremento del FEV<sub>1</sub> prácticamente insignificante (Figura 23).

En relación con la MM, se ha comprobado una tendencia a la mejora de la FEV<sub>1</sub> acorde a la presencia de mayor MM tanto en pacientes homocigotos para F508del como en pacientes no homocigotos y portadores de otras mutaciones (Figura 24), no obstante, al ser la muestra muy pequeña de estos últimos (n=20) en comparación a los primeros (n=40), la muestra de homocigotos no resulta representativa y genera dispersión de los datos (Figura 18).



**Figura 23. Valores previstos de FEV<sub>1</sub> según MG y según genética del paciente (mutación F508del y otras)**



**Figura 24. Valores previstos de FEV<sub>1</sub> según MM y según genética del paciente (mutación F508del y otras)**

### 5.1.3.5. Correlación lineal entre variables

Al calcular la correlación lineal entre variables, se compararon cuatro grupos de variables (Figura 25):

- La valoración de la proteína corporal por laboratorio: Creatinina de 24 horas, ICA, albúmina, transferrina, PFR, prealbúmina y recuento de linfocitos:
- Estimaciones halladas por BIA: MM y la MG.
- Resultados hallados por antropometría: PT, CB y CMB
- Valoración de la función pulmonar según el FEV<sub>1</sub>.

Por lo tanto, con respecto a la MM, se halló mayor correlación positiva con la CB (0.54), seguida de la CMB (0.52), la creatinina de 24 h (0.5), la prealbúmina (0.21), la PFR (0.18) y el FEV<sub>1</sub> (0.15). Se halló mayor correlación negativa con la MG (-0.31) y la transferrina (-0.21).

En el caso de la MG se halló mayor correlación positiva con el PT (0.52) y mayor correlación negativa con la creatinina de 24 horas (-0.2) y la albúmina (-0.19).

Al considerar el FEV<sub>1</sub>, se encontró mayor correlación positiva con la albúmina (0.3), seguida de la CB (0.26), la CMB (0.25), la prealbúmina (0.22) y la MM (0.15). Se encontró mayor correlación negativa con el recuento de linfocitos (-0.21) (Figura 21).

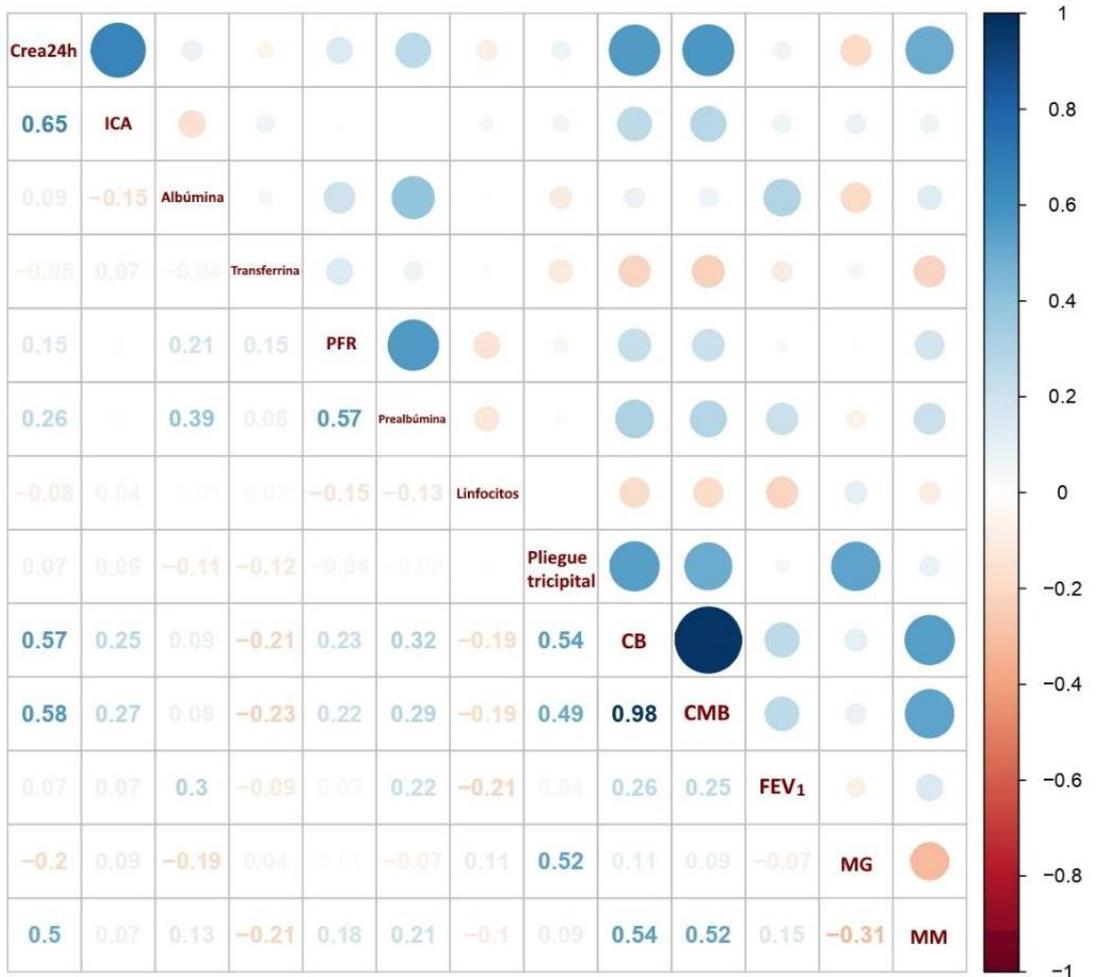


Figura 25. Matriz de correlación entre variables

### 5.1.3.6. Colonizaciones bacterianas y su relación con la MG y la MM

En cuanto a las colonizaciones y su relación con la MM en los pacientes FQ incluidos en el estudio (Tabla 13), la *Burkholderia multivorans* (Estimate = -4.422, IC95% [-14.424;5.58], p valor 0.382) y la *Pseudomonas aeruginosa* (Estimate = -4.126, IC95% [-8.897;0.645], p valor 0.089) tuvieron mayor relación con respecto a su disminución, de ambas la *Pseudomonas aeruginosa* cuenta con mayor significación estadística.

Variabes	Estimate	Std.Error	Lower95	Upper95	P value
(Intercept)	34.839	3.419	28.038	41.641	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.294	2.948	-4.57	7.159	0.662
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-4.126	2.398	-8.897	0.645	0.089
<i>Burkholderia multivorans</i>	-4.422	5.028	-14.424	5.58	0.382
<i>Haemophilus influenzae</i>	-1.918	4.371	-10.614	6.778	0.662
R Squared	0.0592				
Adj.R Squared	0.0133				

**Tabla 13. MM en pacientes FQ según colonización / infección crónica bacteriana**

En cuanto a la MG en los pacientes FQ estudiados y el tipo de colonización bacteriana (Tabla 14), se observa menor MG en las colonizaciones por *Burkholderia multivorans* (Estimate= -1.995, IC95% [-8.055;4.065], p valor 0.514) y mayor MG en las colonizaciones por *Pseudomonas aeruginosa* (Estimate=1.76, IC95%

[-1.131;4.65], p valor 0.229) y *Haemophilus influenzae* (Estimate 1.717, IC95% [-3.552;6.986], p valor 0.519), sin embargo, ninguna relación es significativa estadísticamente.

Variables	Estimate	Std.Error	Lower95	Upper95	P value
(Intercept)	24.584	2.071	20.463	28.705	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0.025	1.786	-3.578	3.528	0.989
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.76	1.453	-1.131	4.65	0.229
<i>Burkholderia multivorans</i>	-1.995	3.046	-8.055	4.065	0.514
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.717	2.648	-3.552	6.986	0.519
R Squared	0.0279				
Adj,R Squared	-0.0196				

**Tabla 14. MG en pacientes FQ según colonización bacteriana**

#### 5.1.3.7. Datos del cuestionario eCFQR-14+, MG y MM

Se evaluaron cada uno de los dominios del cuestionario eCFQR-14+ en relación con la MG y la MM, así se obtuvieron los siguientes resultados:

Con respecto al dominio Physical Functioning (Tabla 15), al calcular el Odds Ratio en función de la MM y la MG, se obtuvo un OR para la MM de 1.069 (IC95% [1.015;1.128]). El OR para la MG fue de 1.013 (IC95% [0.936;1.097]).

Podemos afirmar que, a mayor MM, los pacientes que incluimos en el estudio presentaron una mejor puntuación en el dominio Physical Functioning, presentando además un p valor significativo (0,013).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.066	0.027	1.069	1.015	1.128	0.013
Masa Grasa (%)	0.013	0.04	1.013	0.936	1.097	0.754
AIC	277.056					

**Tabla 15. Dominio Physical Functioning y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Role (Tabla 16), se obtuvo un OR para la MM de 1.067 (IC95% [1.012;1.129]). El OR para la MG fue de 1.037 (IC95% [0.955;1.129]).

Repitiendo de esta manera el patrón anterior, para nuestros pacientes estudiados, el poseer mayor cantidad de MM se ha relacionado con una mejor puntuación en el dominio Role (p valor 0.021).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower.95	Upper.95	P value
Masa Muscular (kg)	0.065	0.028	1.067	1.012	1.129	0.021
Masa Grasa (%)	0.037	0.042	1.037	0.955	1.129	0.39
AIC	218.623					

**Tabla 16. Dominio Role y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Vitality (Tabla 17), se obtuvo un OR para la MM de 1.061 (IC95% [1.007;1.12]). El OR para la MG fue de 1.05 (IC 95% [0.969;1.14]).

En este dominio, aunque con menor diferencia de OR, también pudimos observar que la presencia de mayor MM estuvo relacionada con una mejor puntuación (p valor 0.029).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.059	0.027	1.061	1.007	1.12	0.029
Masa Grasa (%)	0.048	0.041	1.05	0.969	1.14	0.242
AIC	234.908					

**Tabla 17. Dominio Vitality y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Emotional Functioning (Tabla 18), se obtuvo un OR para la MM de 1.094 (IC95% [1.036;1.16]). El OR para la MG fue de 1.087 (IC95% [0.998;1.189]).

Este dominio también estuvo relacionado con el mismo patrón, aunque con menor diferencia de OR, pues demostró que, en nuestra serie a mejor MM, mejor puntuación (p valor 0.002).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.089	0.029	1.094	1.036	1.16	0.002
Masa Grasa (%)	0.083	0.044	1.087	0.998	1.189	0.06
AIC	242.456					

**Tabla 18. Dominio Emotional Functioning y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Social (Tabla 19), se obtuvo un OR para la MM de 1.093 (IC95% [1.035;1.162]). El OR para la MG fue de 1.014 (IC95% [0.935;1.1]).

En este dominio el patrón tampoco cambió, pues también pudimos observar que la puntuación era mejor a mayor MM del paciente (0.002).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower 95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.089	0.029	1.093	1.035	1.162	0.002
Masa Grasa (%)	0.014	0.041	1.014	0.935	1.1	0.742
AIC	240.813					

**Tabla 19. Dominio Social y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Body Image (Tabla 20), se obtuvo un OR para la MM de 1.067 (IC95% [1.016;1.125]). El OR para la MG fue de 1.05 (IC95% [0.973;1.135]).

En este dominio tampoco hubo mucha diferencia en el OR entre la MG y la MM, también podemos relacionar que a mayor MM la puntuación del dominio Body Image mejora (p value 0.012).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.065	0.026	1.067	1.016	1.125	0.012
Masa Grasa (%)	0.049	0.039	1.05	0.973	1.135	0.214
AIC	214.907					

**Tabla 20. Dominio Body Image y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Eating Disturbances (Tabla 21), se obtuvo un OR para la MM de 1.07 (IC95% [1.011;1.139]). El OR para la MG fue de 1.069 (IC95% [0.983;1.166]).

En este dominio no pudimos observar diferencia representativa entre los valores de la MM y la MG.

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.067	0.03	1.07	1.011	1.139	0.024
Masa Grasa (%)	0.067	0.043	1.069	0.983	1.166	0.123
AIC	164.914					

**Tabla 21. Dominio Eating Disturbances y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Treatment Burden (Tabla 22), se obtuvo un OR para la MM de 1.079 (IC95% [1.017;1.152]). El OR para la MG fue de 1.046 (IC95% [1.015;1.128]).

En este caso se halló la relación de que a mayor MM se obtuvo mayor puntuación en el dominio mencionado (p valor 0.017).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.076	0.032	1.079	1.017	1.152	0.017
Masa Grasa (%)	0.045	0.043	1.046	0.963	1.14	0.294
AIC	150.554					

**Tabla 22. Dominio Treatment Burden y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Health Perceptions (Tabla 23), se obtuvo un OR para la MM de 1.1 (IC95% [1.041;1.167]). El OR para la MG fue de 1.039 (IC95% [0.958;1.131]).

En este dominio se encontró una notable diferencia en el OR entre la MG y la MM, demostrando que en los pacientes estudiados a mayor MM mayor puntuación en el dominio (p valor 0,001).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.095	0.029	1.1	1.041	1.167	0.001
Masa Grasa (%)	0.038	0.042	1.039	0.958	1.131	0.366
AIC	213.211					

**Tabla 23. Dominio Health Perceptions y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Weight (Tabla 24), se obtuvo un OR para la MG de 1.12 (IC95% [1.027;1.229]). El OR para la MM fue de 1.037 (IC95% [0.985;1.095]).

En este dominio encontramos una relación contraria a los dominios anteriores, mostrando que en la serie de pacientes FQ observados a mayor MG la puntuación fue más alta (p valor 0.012).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.036	0.027	1.037	0.985	1.095	0.175
Masa Grasa (%)	0.113	0.045	1.12	1.027	1.229	0.012
AIC	143.159					

**Tabla 24. Dominio Weight y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Respiratory Symptoms (Tabla 25), se obtuvo un OR para la MM de 1.075 (IC95% [1.02;1.137]). El OR para la MG fue de 1.031 (IC95% [0.958;1.113]).

En este dominio pudimos observar también que, a mayor MM, mayor era la puntuación con un p valor de 0.009.

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.072	0.028	1.075	1.02	1.137	0.009
Masa Grasa (%)	0.03	0.038	1.031	0.958	1.113	0.423
AIC	280.668					

**Tabla 25. Dominio Respiratory Symptoms y la MM y la MG en pacientes FQ**

Con respecto al dominio Digestive Symptoms (Tabla 26), se obtuvo un OR para la MM de 1.036 (IC95% [0.987;1.089]). El OR para la MG fue de 1.02 (IC95% [0.936;1.114]).

En este dominio también se pudo encontrar que, a mayor MM, mayor era la puntuación, pero la p no era significativa (0.155).

Variables	Estimate	Std.Error	OR	Lower95	Upper95	P value
Masa Muscular (kg)	0.035	0.025	1.036	0.987	1.089	0.155
Masa Grasa (%)	0.02	0.044	1.02	0.936	1.114	0.65
AIC	171.483					

**Tabla 26. Dominio Digestive Symptoms y la MM y la MG en pacientes FQ**

En la Figura 26, se observa una matriz de correlación realizada para evaluar los dominios del cuestionario eCFQR-14+ y los resultados estimados por BIA: MG y MM.

En cuanto a la MM encontramos mejor correlación positiva con el dominio Health Perceptions (0.56), seguido de Social (0.49), Treatment Burden (0.47), Emotional Functioning (0.39) y Body Image (0.37).

Con respecto a la MG, se halló mejor correlación negativa con los dominios Social (-0.24), seguido de Role (-0.22) y Body Image (-0.16).

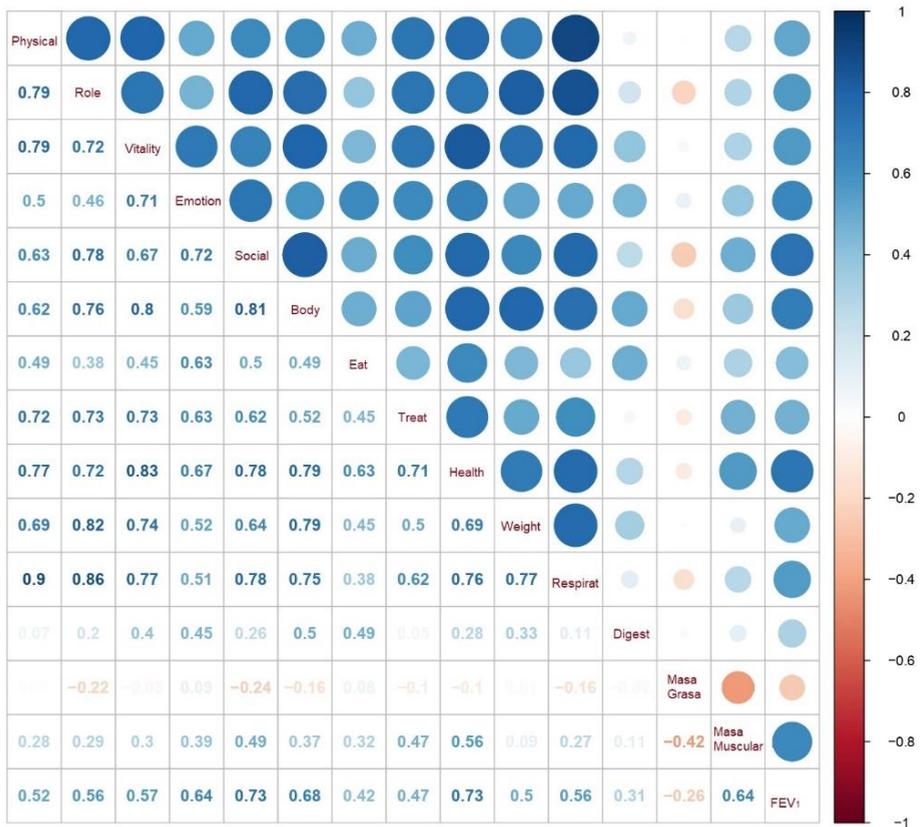


Figura 26. Correlación entre los dominios del cuestionario eCFQR-14+ y la MM y MG

#### 5.1.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS CON REEVALUACIÓN

##### 5.1.4.1. Cambio Nutricional en los pacientes FQ reevaluados

Tal y como se observa en la Tabla 27, se observó una pequeña disminución del FEV<sub>1</sub> en la revisión luego de la intervención nutricional: Estimate = -0.28, IC 95% [-0.84; 0.27], P valor = 0.32, pero esta no resultó estadísticamente significativa.

Variables	Estimate	Std.Error	Lower95	Upper95	P value
(Intercept)	87.483	2.11	83.332	91.635	<0.001
Timepost	-0.284	0.28	-0.846	0.272	0.32
AIC	1194.53				
Sd nro (Intercept)	23.09				
Residual	1.03				

**Tabla 27. Cambio del FEV<sub>1</sub> posterior a la intervención nutricional en pacientes FQ**

Con respecto a la MG (Tabla 28), se evidenció una ligera disminución de esta en la evaluación post intervención, pero tampoco resultó estadísticamente significativa (Estimate = -0.11, IC 95% [-0.66; 0.47], P valor = 0.70).

Variables	Estimate	Std.Error	Lower95	Upper95	P value
(Intercept)	24.654	0.576	23.522	25.787	<0.001
Timepost	-0.11	0.284	-0.666	0.473	0.702
AIC	885.98				
Sd nro (Intercept)	6.219				
Residual	1.048				

**Tabla 28. Cambio de la MG posterior a la intervención nutricional en pacientes FQ**

En cuanto a la MM (Tabla 29), luego de la intervención nutricional, no se encontraron diferencias de incremento de esta: Estimate = -0.35, IC 95% [-0.58; -0.12], p valor = 0.005, más al contrario se observó una ligera disminución de esta.

Variables	Estimate	Std.Error	Lower95	Upper95	P value
(Intercept)	29.836	0.811	28.241	31.431	<0.001
Timepost	-0.352	0.116	-0.581	-0.12	0.005
AIC	920.84				
Sd nro (Intercept)	8.872				
Residual	0.425				

**Tabla 29. Cambio de la MM posterior a la intervención nutricional FQ**

#### 5.1.4.2. El papel de las colonizaciones en la falta de cambios post-intervención en los pacientes FQ reevaluados

El impacto de las colonizaciones en la falta de cambios post-intervención en la masa muscular (Tabla 30), no fue estadísticamente significativo para ningún tipo de bacteria en especial, aunque la colonización por el *Staphylococcus aureus* se relacionó con una disminución de la MM (p valor 0.283)

Los resultados fueron: *Staphylococcus aureus*, estimate = -0.37, IC95% [-1.08; 0.56], p valor = 0.5; *Pseudomonas aeruginosa*, estimate= 0.25, IC95% [-0.32; 0.82], p valor 0.55; *Burkholderia multivorans*, estimate=0.60, IC95% [-0.65; 1.87], p valor 0.32; *Haemophilus influenzae*, estimate= 0.60, IC95% [-0.31; 1.53], p valor 0.18.

Variables	Estimate	Std.Error	Lower95	Upper 95	P value
(Intercept)	-0.231	0.382	-1.023	0.561	0.551
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0.377	0.343	-1.088	0.333	0.283
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.251	0.278	-0.326	0.828	0.377
<i>Burkholderia multivorans</i>	0.608	0.609	-0.655	1.872	0.329
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.608	0.447	-0.319	1.535	0.187
R Squared	0.1972				
Adj.R Squared	0.0513				

**Tabla 30. Impacto de las colonizaciones en la MM posterior a la intervención nutricional en pacientes FQ**

## **6. DISCUSIÓN**

Este proyecto de tesis doctoral nos ha permitido conocer en profundidad el estado nutricional y la composición corporal valorada por BIA de pacientes adultos con FQ, así como la relación de estos con la función pulmonar valorada por espirometría. Por otro lado, nos ha mostrado la CVRS de esta población con una enfermedad crónica y cómo un buen estado nutricional se relaciona con dominios o esferas vinculadas a una mejor supervivencia (36,54,58,62,70-71).

Durante el análisis de datos de nuestro estudio, pudimos observar que, con respecto al IMC, la mediana obtenida para el grupo control fue de 22,95 kg/m<sup>2</sup> y para el grupo de pacientes FQ fue de 23,3 kg/m<sup>2</sup>, ambas medidas se encontraban dentro de los parámetros normales y resultaron bastante similares. En cuanto a los datos estimados por BIA, encontramos que la mediana de MG para el grupo control fue de 25,15% y de 24,7% para el grupo de pacientes con FQ, la cual resulta ligeramente menor. En cuanto a la MM, hallamos que la mediana para el grupo control fue de 25,1 kg y de 32 kg para el grupo de pacientes FQ, en esta estimación si pudimos encontrar una notable diferencia favorable para el grupo de pacientes con FQ que podría explicarse por la mayor participación de pacientes con FQ con genética no homocigota para la mutación F508del (Figura 18) y por tanto con un estado nutricional mucho mejor que favorece la tendencia a poseer mejor proporción de MM (1,7,14,25,27,35,39).

En cuanto al FEV<sub>1</sub>, la mediana para el grupo control fue de 100,5%, valor normal y esperable para población sana; en el grupo de pacientes con FQ, la mediana fue de 71%, valor que muestra claramente la afectación pulmonar propia de la enfermedad.

Al relacionar los datos hallados en la medición del IMC y de la valoración de la función pulmonar, pudimos observar que si bien en el grupo control el IMC no influye de manera importante en los cambios

del FEV<sub>1</sub> (los valores se mueven en rangos de normalidad), en el grupo de pacientes con FQ se observa una tendencia a la mejoría conforme incrementa el IMC (Figura 18), lo cual muestra que para los pacientes con un estado nutricional deficiente (IMC<18,5 kg/m<sup>2</sup>) es indispensable la intervención nutricional personalizada para con ello conseguir una mejora de la función pulmonar y de su calidad de vida (Tabla 3) (1,7,9,14,35)

Sin embargo, en los pacientes con FQ con un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>, se observa una breve meseta y posterior caída de los valores del FEV<sub>1</sub>, dando a entender que este podría ser un valor límite a partir del cual se tendría que recomendar a los pacientes con FQ la disminución de peso mediante la instauración de medidas nutricionales personalizadas.

En cuanto a las valoraciones de la MG y la MM estimadas por BIA, en nuestro estudio, se ha podido observar en los pacientes con FQ una tendencia a la disminución del FEV<sub>1</sub> a partir de aproximadamente un 30% de MG corporal (Figura 19) y mejoría de este directamente proporcional al incremento de la MM (Figura 20). Cabe destacar que de los 60 pacientes con FQ que participaron en el estudio 23,3 % (n=14) presentaron exceso de MG y 21,7% (n=13) presentaron exceso de MG asociada a déficit de MM (Figura 25), todos ellos tenían un IMC ≥18,5 kg/m<sup>2</sup>, se trata entonces de 45 % del total de los pacientes con FQ observados, con IMC “aceptable”, en los que se encuentra exceso de MG que podría constituir una desventaja más para la disminución de sus valores de FEV<sub>1</sub>.

Al considerar el genotipo homocigoto y heterocigoto para la mutación F508del en los pacientes con FQ, así como también las otras mutaciones, en este estudio encontramos que en pacientes heterocigotos y en otras mutaciones, pareciera existir una tendencia a

la mejoría del FEV<sub>1</sub> correspondiente al incremento de la MG (Figura 24), siendo menos evidente a partir del 30%, que podría decirse que es el punto a partir del cual representaría exceso. No obstante, en los pacientes homocigotos aparenta no existir dicha relación entre la MG y la mejoría del FEV<sub>1</sub>.

Con respecto a la MM, se ha evidenciado mejora del FEV<sub>1</sub> que responde al incremento de la MM tanto en pacientes heterocigotos y portadores de otras mutaciones, como también en pacientes homocigotos (Figura 25), siendo más evidente en los primeros y más débil en los segundos.

Las diferencias relacionadas al genotipo de los pacientes con FQ observadas en nuestros datos, bien podrían deberse a las diferencias fenotípicas propias de las mutaciones y al incremento del estrés catabólico al que este grupo homocigoto está expuesto, ya sea por el aumento de las necesidades energéticas propias del defecto celular causadas por la gravedad de su mutación sumadas al incremento de las pérdidas producidas por la malabsorción y maladigestión debidas a la insuficiencia pancreática tanto endócrina como exocrina, más frecuentes y propias de la homocigosis, la propia enfermedad intestinal y biliar derivada de la FQ y la disminución de la ingesta derivada de las complicaciones gastrointestinales, por el estado mental del paciente o secundaria a los tratamientos que este reciba (1,7,14,25,27,35,39), además que se ha visto que los pacientes con FQ homocigotos para la mutación F508del, presentan mayor tendencia a la anorexia (7,14,27,36), razones que en conjunto contribuyen al incremento de pérdidas energéticas y desnutrición (1,6,14,27,35).

Diversos estudios han sugerido que el genotipo influye en el GEB de manera directa, el cual ya se encuentra incrementado en los

pacientes con FQ, por tanto está aún más comprometido en los pacientes homocigotos para la mutación F508del, pues en este grupo la inflamación crónica, la liberación de citoquinas, las reagudizaciones y por consiguiente el incremento del esfuerzo respiratorio se ven intensificados (6,35) en comparación a los pacientes FQ con genotipo heterocigoto y fenotipo de implicancias más leves.

Todas estas razones en conjunto podrían explicar que se haya observado mayor tendencia a presentar sobrepeso y obesidad en los pacientes FQ con genotipo heterocigoto para F508del y poseedores de otras mutaciones (18).

Se debe recordar además, que en nuestro estudio la muestra de participantes con genotipo homocigoto fue muy pequeña y generó dispersión de los datos, por tanto, convendría realizar más observaciones de tamaño muestral mayor para analizar de mejor manera esta relación.

Creemos conveniente mencionar que en los datos recopilados, observamos en los participantes del grupo control una mayor proporción del sexo femenino con un 58,33% frente a 41,67% del sexo masculino, no obstante en el grupo de participantes con FQ evidenciamos una mayor representación del sexo masculino con un 55% frente a un 45% del grupo femenino, en este apartado se debe mencionar que según el Informe Anual de 2018 del Registro Español de Fibrosis Quística (2), en el territorio español existe una mayor proporción de pacientes con FQ del sexo masculino representada por un 52,69% que de sexo femenino, representada por un 47,31% , diferencia que resulta más llamativa en la etapa de vida adulta (2). Esta diferencia de sexos resulta interesante puesto que el sexo femenino fisiológicamente posee mayor cantidad de MG y menor cantidad de MM en comparación con el sexo masculino que posee

menor cantidad de MG y mayor cantidad de MM, lo cual los dota de una composición corporal distinta (38-40,46). En nuestros datos, con respecto a la influencia del sexo, sólo se ha encontrado una muy discreta disminución del FEV<sub>1</sub> con relación a la MG en el sexo masculino, tal y como se recoge en las Tablas 31 y 32. Aun así, es importante tomar en cuenta esta observación para futuras investigaciones.

Por tanto y como ya se ha mencionado, la norma general establece que el IMC ideal para los pacientes con FQ (independientemente de su etnia) debía ser de 22kg/m<sup>2</sup> para el sexo femenino y 23 kg/m<sup>2</sup> para el sexo masculino, pues estos valores se relacionan con mejor función pulmonar (1,9,14,21,35-36), no obstante, el valor de IMC normal por sí solo no es capaz de discriminar el déficit de MM, el exceso de MG o la existencia de obesidad sarcopénica (coexistencia de exceso de masa grasa y déficit de masa muscular) (19,21,24,38-42,44-46).

Evidentemente los datos de la composición corporal no pueden ser hallados únicamente con el cálculo del IMC ya que este resulta incompleto como indicador nutricional al ser usado de manera aislada (1,8,20-21,24,39,43-47). Por ende, realizando de manera rutinaria la estimación de la composición corporal, se podría contar con más herramientas para poder brindar un tratamiento más personalizado, no solo enfocado en incrementar el IMC para alcanzar o mantener los valores meta de 22 y 23 kg/m<sup>2</sup>; sino también en mejorar la composición corporal (41-43,47):

- Reduciendo el porcentaje de MG sin que esto influya en la disminución de la MM
- Monitorizando de manera más exacta la MM para incrementarla en los casos en los que se encuentre deficitaria, pues

está claramente asociada con el deterioro de la función pulmonar y el incremento del estatus de inflamación crónica propio de la enfermedad (1,4,7,10,15-17,19,21,35,40-42)

- De existir tanto un exceso de MG y un déficit de MM (obesidad sarcopénica) en el contexto de un IMC aceptable para la enfermedad (1,7-8,10,21,24), enfocar los esfuerzos terapéutico-nutricionales en mejorar el perfil nutricional y composición corporal de estos pacientes prestando atención a ambas estimaciones.

Dados nuestros hallazgos, la BIA podría ser utilizada en pacientes candidatos a trasplante de pulmón, en aquellos en los que se requiera hacer un seguimiento exhaustivo del estado de la MM y la mejora del estado nutricional, así como también en pacientes que reciban corticoterapia crónica, ya que estos últimos suelen tener ligera retención de agua y sal que condiciona edemas y alteración en el resultado del IMC (39).

Se recomienda además su utilización en la valoración de pacientes con una disminución repentina de la función pulmonar, lo cual se daría por ejemplo en estados de recuperación de exacerbaciones pulmonares (15,21,24), ya que constituye un parámetro valioso de evaluación nutricional muy bien asociado con la función pulmonar (13,21,35) y formaría parte del conjunto de actuación multidisciplinar según la guía europea (11-12,17).

El uso de la BIA podría extenderse además a los pacientes usuarios de medicamentos moduladores del gen CFTR, de manera que se pueda evaluar el incremento de peso que en estos se produce y así analizar si consiguen un adecuado balance entre las proporciones de MG y MM para asegurar el buen estado nutricional y por tanto de función pulmonar de estos pacientes (3,18).

Por otro lado, debemos recordar que la población española ha estado sometida en los últimos años a una tendencia obesogénica y que esto ha afectado también a la población de pacientes con FQ, además que ellos han visto disminuida la prevalencia de la desnutrición como causa con mayor peso de morbilidad en el grupo en edad adulta (7-8,10). Pero este cambio ha supuesto el incremento del sobrepeso y la obesidad asociada a la reducción del gasto energético en reposo (18-19), sumado a la cultura propia de la FQ de mantener dietas hipercalóricas ricas en azúcares simples y alimentos procesados, en todos los pacientes (16,18-19), las cuales no deben estar enfocadas únicamente en cumplir los objetivos calóricos, sino también en cubrir las necesidades individuales de proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales, procurando la calidad de los alimentos y no solamente la cantidad, combinando además esta medida con ejercicio (3,18), pues se han reportado estudios sobre hábitos dietéticos en niños de 2-18 años con dietas basadas en alimentos con altos niveles de azúcar, dulces, bebidas azucaradas, comida procesada y densa en grasas saturadas pero pobre en nutrientes, además de baja en alimentos de buena calidad nutricional como pescado, legumbres, frutas, vegetales y nueces (72-73)

Tal y como sucede con la población general, el exceso de MG en la FQ, podría determinar el desarrollo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo (7-8,10,16,18-19,22,42,74), efectos aún no muy conocidos en este colectivo (8,13,15-16,18-20,22-23,74) puesto que la esperanza de vida se ha visto incrementada recién en las últimas décadas gracias al diagnóstico precoz, la dieta altamente calórica, el manejo multidisciplinar y a la aparición de fármacos modificadores del gen CFTR (3,7,9-10,12,16,18-20,22-23,74) y por tanto se desconocen los efectos del sobrepeso, obesidad y aterosclerosis en la FQ (12,16,18-20,22-23), aunque ya se han

reportado pacientes con FQ y obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) con peor función pulmonar y presión arterial sistólica más alta en comparación con pacientes con FQ con valores de IMC más bajos (3,18-19) y en algunos estudios se ha observado en pacientes trasplantados, una prevalencia notablemente mayor de hipertensión y niveles más altos de colesterol total en comparación con los pacientes no trasplantados, variables que ya se encuentran elevados como consecuencia de la medicación inmunosupresora (3).

Más aún, se ha valorado la posibilidad de que el sufrir complicaciones de la obesidad en pacientes trasplantados acarrearía un gran abanico de dificultades, como la disfunción del injerto, el incremento de los días de hospitalización, así como el aumento de la morbimortalidad en estos pacientes (18).

En nuestro estudio, pudimos encontrar además que la mediana de hemoglobina glicosilada para los pacientes FQ fue de 5,5% y la de triglicéridos fue de 89 mg/dL (en comparación al 5,1 % de hemoglobina glicosilada y al valor de 59 mg/dL de triglicéridos en los pacientes control) (Tabla 11). El hallazgo de tal diferencia entre ambos grupos puede explicarse por la presencia en el estudio de pacientes con DRFQ, la cual se ha visto relacionada sobre todo con complicaciones microvasculares, que incluyen nefropatía, retinopatía y neuropatía, y dentro del perfil lipídico con niveles altos de los triglicéridos (26)

Es por esta razón, que la diferencia de los triglicéridos entre ambos grupos estudiados nos resulta interesante también, pues a pesar de que los valores de ambos grupos se mueven dentro de la normalidad, la mediana alta del valor basal de los triglicéridos del grupo de los pacientes FQ podría responder a una alteración del metabolismo

lipídico relacionado con el estado inflamatorio crónico propio de la FQ, el incremento de la ingesta de carbohidratos (12,18,22-23,57,74) además del desbalance redox y el estado catabólico crónico (10,14,16-17,24-25,35,48).

Otros estudios realizados en niños enfermos con FQ, han mostrado que ya desde edades muy tempranas estos presentan mayor rigidez arterial que niños sanos de edades similares, se ha visto también que el gen CFTR podría estar involucrado en alteraciones de la contractilidad de los cardiomiocitos (23)

Por tanto, ya que es conocido que la hipertrigliceridemia es aterogénica debido a sus efectos proinflamatorios y procoagulantes y se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, en los pacientes con FQ quizás convendría prestar especial atención a los valores de triglicéridos aunque estos se muevan dentro de la normalidad de los intervalos considerados aceptables para la población general, pues podrían significar cierta desventaja en comparación con la población sana para presentar problemas cardiovasculares y/o significar un riesgo añadido, pero para demostrar esto, son necesarios más estudios en la población FQ que incluyan el comportamiento del perfil lipídico, la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular en este colectivo (6,12,16-19,22-23,74).

En la matriz de correlación (Figura 25), considerando la valoración de la proteína corporal por valores bioquímicos y la MM, se hallaron valores de correlación positiva más altos con la Creatinina de 24 horas, la prealbúmina y la PFR. Coincidiendo con las recomendaciones de las diferentes guías para monitorizar los valores de la proteína corporal somática y visceral. La Creatinina en orina de 24 horas mostró un valor de correlación positiva de 0.5 con la MM, en

cambio, el ICA mostró un valor de correlación positiva de tan solo 0.07, según lo cual podríamos decir que en un nuestro estudio no constituyó un valor de correlación destacable.

La albúmina mostró un valor de correlación positiva con la MM de tan solo 0.13, y es que a pesar de no ser sensible a modificaciones recientes del estado nutricional por tener una vida media de aproximadamente 2 semanas (14,24,35,48), no mostró el resultado de correlación esperado. La prealbúmina, que tiene una vida media de aproximadamente 2 días, posee mayor sensibilidad para detectar la malnutrición proteica de manera precoz además que disminuye rápidamente en situaciones de estrés catabólico agudo (14,35,48), como podría ser el caso de las exacerbaciones infecciosas pulmonares agudas, en este estudio mostró un valor de correlación positiva de 0.21, el más alto después de la creatinina de 24 horas. La PFR, con una vida media de 12 horas, y un valor de correlación con la MM de 0.18, es un buen indicador de ingesta reciente y altera sus valores de manera precoz tanto con el deterioro como con la recuperación del estado nutricional, y por su naturaleza también puede ser utilizada para evaluar las situaciones de catabolismo intenso como consecuencia del ambiente inflamatorio propio de la enfermedad, el desbalance redox y el estado catabólico crónico en el que estos enfermos se encuentran, que conduce a la depleción de la masa muscular (10,14,16-17,24-25,35,48).

Por otro lado, se ha hallado un valor de -0.21 que denota correlación negativa entre la transferrina y la MM. Esta betaglobulina posee una vida media de 8 a 10 días y tiende a disminuir en estados catabólicos y de malnutrición calórico-proteica (14,35,48), mostrándonos en este estudio que su disminución aporta información en casos de desnutrición aguda.

En cuanto a la correlación hallada entre parámetros antropométricos, se observaron resultados de correlación positiva similares entre la CB y la MM (0.54) y entre la CMB y la MM (0.52). Por otro lado, se halló un valor de correlación positivo entre el PT y la MG de 0.52. Demostrando en este estudio que la evaluación conjunta de la CB, el cálculo de la CMB y el PT, constituyen indicadores fiables y comparables con la estimación de la MM y la MG hallados por BIA (44), podemos decir que al ser usados en conjunto nos proporcionan información valiosa sobre el estado nutricional del paciente.

Para el adecuado seguimiento nutricional conviene realizar una evaluación anual y cada vez que el estado individual del paciente lo amerite, para esto será necesario realizar un examen físico completo, y las exploraciones complementarias que se crean convenientes, de manera que gracias a su conjunto aporten los datos suficientes para su correcta y completa valoración (1,4-5,7,14,17,24-25,35)

Cabe destacar que algunos estudios han encontrado que el IMC en comparación al BIA tiende ligeramente a sobre estimar el porcentaje de MG corporal y que los pliegues cutáneos tienden a sobreestimar la desnutrición (39), corresponde indagar más en este sentido y reforzar la investigación en este colectivo.

Al hablar de otros factores de riesgo en los pacientes con FQ, creímos oportuno relacionar la MG y la MM con los tipos de colonizaciones bacterianas. Es así como identificamos que las colonizaciones por *Burkholderia multivorans* y por *Pseudomonas aeruginosa* se relacionaron con el déficit de la MM, y aunque la p no fue significativa (0.089), la *Pseudomonas aeruginosa* mostró mayor relación (Tabla 13).

En cuanto al exceso de MG, este se ha observado con mayor fuerza en las colonizaciones por *Pseudomonas aeruginosa* (p valor 0.229) y

*Haemophilus influenzae* (p valor 0.519), sin embargo, en ningún caso hubo significancia estadística (Tabla 14).

La infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente en la población homocigota y se incrementa en los extremos de la edad, así mismo se ha relacionado con mayor riesgo de desnutrición (1,6,17,35) y mayor gasto energético en reposo (18), pero posee una menor tasa de infección en las mutaciones leves; con lo cual se explica que los pacientes FQ homocigotos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* estén expuestos a tener un riesgo añadido de déficit de MM y/o exceso de MG, empeorando de esta manera su estado nutricional y su función pulmonar .

Cabe mencionar que la infección por *Burkholderia multivorans* en la población con FQ es característica de pacientes homocigotos y está claramente relacionada con un pronóstico grave, gran descenso de FEV<sub>1</sub> y rápido deterioro de la función pulmonar (25,35,49).

Con relación al cuestionario eCFQR-14+ y entendiendo que este se caracteriza porque a mayor puntuación, representa mejor CVRS para el colectivo de pacientes con FQ (36,54,58-63,70-71), en este estudio encontramos que, a mayor MM, mayor era la puntuación sobre todo en los dominios: Physical Functioning (Tabla 15), Health Perceptions (Tabla 23), Emotional Functioning (Tabla18), Social (Tabla 19), Body Image (Tabla 20), Treatment Burden (Tabla 22) y existiendo mayor significación estadística (p valor 0,001) en el dominio Health Perceptions. Es importante destacar que algunos de estos dominios por se son marcadores de supervivencia en la población adulta (58-61,70-71) y por tanto apunta la importancia de seguir investigando y mejorando los esfuerzos multidisciplinarios para dotar a los pacientes de una correcta nutrición para conseguir mayor supervivencia en esta población y sobre todo mejor calidad de vida, entendiendo y

valorando en conjunto no sólo los datos clínicos del paciente sino también los PRO (59-60).

En esta línea, en el grupo de FQ del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, en un estudio realizado en pacientes FQ con enfermedad avanzada se observó que la puntuación baja en el dominio Physical Functioning predijo la muerte de estos pacientes en un corto período de tiempo, mostró además resultados similares con puntuaciones bajas del dominio Health Perceptions, en el cual una puntuación baja combinada con una frecuencia cardiaca elevada en reposo mostraba tendencia a la mortalidad (62). En otros estudios, se señaló al dominio Physical Functioning como el más importante para predecir la supervivencia de los pacientes con FQ, pues se evidenció que incluso pacientes con enfermedad grave podían informar de una buena calidad de vida en muchos dominios, pero el dominio Physical Functioning pareciera identificar factores de riesgo importantes que no se pueden predecir con los demás dominios (75).

Puesto que una mejor cantidad de MM se ha visto reflejada en mayores puntuaciones del cuestionario eCFQR-14+, sobre todo en los dominios Physical Functioning y Health Perceptions, convendría el indagar en la composición corporal de aquellos pacientes que presenten puntuaciones bajas y que no posean o no se les haya realizado un estudio nutricional que incluya la MM estimada por BIA en búsqueda de situaciones de déficit. Ya que el dominio Physical Functioning tiene gran valor para predecir la supervivencia de los pacientes con FQ, el análisis conjunto con los resultados de la estimación de la MM por BIA, lo convierte en una herramienta aún más valiosa si es analizada juntamente con la estimación de la MM obtenida por BIA.

Por otro lado, se ha mencionado que en otros estudios el peso del paciente se asoció positivamente con mejores puntuaciones en los dominios Body Image, Eating Disturbances, Weight y Health Perceptions y se observó que estados de suficiencia pancreática estuvieron asociados con mejores puntuaciones en los dominios Body Image y Digestive Symptoms, pero estos estudios no diferenciaron los compartimientos de MG y MM (62). En nuestros resultados hallamos que a mayor proporción de MG era mejor la puntuación en el dominio Weight, lo cual podría explicarse por la percepción del paciente del volumen de la MG y la presencia de un considerable porcentaje de pacientes con FQ con exceso de esta, no obstante, se ha encontrado además que a mayor proporción de MG era peor la puntuación de los dominios Social, Role y Body Image, creemos que hacen falta más estudios en este sentido, pero podríamos sugerir que un exceso de MG influye negativamente en la calidad de vida de los pacientes con FQ.

La función pulmonar resultó dentro de los límites de la normalidad en todos los pacientes control, y no parecía estar notablemente influenciada por la MG o la MM por tanto realizar una intervención nutricional en este grupo no tenía sentido, pues se preveía que los valores del FEV<sub>1</sub> iban a moverse dentro de la normalidad.

Dentro de los pacientes con FQ, se reevaluaron 27, de estos 23.3 % (n=14) tenía exceso de MG y 21.7 (n=13) exceso de MG y déficit de MM (Figura 19). A su vez el 70,4% (n=20) era heterocigoto para F508del o poseía otras mutaciones y el 29,6% (n=8) era homocigoto, existiendo de esta manera una disparidad y falta de representación en el grupo de homocigotos que generó dispersión de los datos. En estos pacientes se incluyó consulta por endocrinología y nutrición y al

cabo de 6 meses se observó una ligera disminución en el FEV<sub>1</sub> (Tabla 27) y la MG (Tabla 28), pero el valor de p no fue significativo (p valor 0.702). Por otro lado, en lo que se refiere a la MM (Tabla 29) pudimos observar una muy ligera disminución, en este caso el valor de p si fue significativo (0.005), con respecto a esta situación creemos que las exacerbaciones pulmonares y el estrés catabólico consecuente pudieron influir, pero ya que no se trata de una disminución importante de MM y la muestra es pequeña, consideramos que se necesitan más estudios con muestras mayores para disminuir los posibles sesgos.

Se intentó relacionar el impacto de las colonizaciones bacterianas en la falta de cambios post-intervención en la MM (Tabla 30), pero la p no fue estadísticamente significativa para ningún tipo de bacteria en especial, aunque la colonización por *Staphylococcus aureus* se relacionó con la disminución de la MM post-intervención de los pacientes FQ (p valor 0.283).

Creemos que esta falta de cambios claros podría deberse a sesgos difíciles de predecir, como exacerbaciones agudas a las que estos pacientes se encuentran expuestos muy frecuentemente, al incremento del estatus inflamatorio durante estas y el consumo de MG y MM en el contexto del incremento de catabolismo y GEB (1,13-14,16-17,24-35,).

Este estudio abre la puerta a profundizar en los hallazgos obtenidos y a que se necesiten más estudios e investigación en este sentido con un tamaño muestral mayor que puedan representar de mejor manera tanto los pacientes FQ de genotipo no homocigoto como los de genotipo homocigoto para la mutación F508del, que incorporen los distintos fenotipos de estos pacientes y las variaciones que estos han sufrido con el paso del tiempo.

## **7. CONCLUSIONES**

1. Existe exceso de MG y déficit de MM en pacientes con FQ con IMC normal.
2. El exceso de MG en los pacientes con FQ conlleva a la disminución del FEV<sub>1</sub>. Se podría establecer como valor límite de MG un 30%, a partir del cual se consideraría proclive a la disminución del FEV<sub>1</sub>.
3. La mejoría de la MM supone el incremento del FEV<sub>1</sub> en los pacientes con FQ.
4. El porcentaje de sobrepeso y obesidad en pacientes con FQ es similar al de la población sin esta patología.
5. La valoración nutricional en pacientes con FQ debe incluir la estimación de la MM y la MG por BIA u otra técnica de estimación corporal, para de esta manera distinguir los casos individuales de déficit de MM y de exceso de MG con el fin de la mejora personalizada de la función pulmonar.
6. La valoración de la proteína corporal mediante datos bioquímicos, así como los resultados obtenidos por antropometría (PT, CB y CMB) no deben ser interpretados de manera aislada para conocer el estado nutricional del paciente, ni para la evaluación de mejoría de este una vez instaurado el tratamiento, ni tampoco para el análisis del estado de catabolismo agudo.
7. Una intervención nutricional debe ser continua y con monitorizaciones mínimas de dos veces al año, dado que períodos de 6 meses son muy cortos para observar cambios en el FEV<sub>1</sub> que resulten en la mejora de la composición corporal.
8. Es posible que los pacientes con FQ presenten un perfil lipídico basal distinto al de la población sana y quizás con valores basales más elevados.

9. Una mejor nutrición se relaciona positivamente con mejor calidad de vida. De hecho, mejora dominios relacionados con el aumento de la sobrevida de estos pacientes.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Contreras Bolívar V, Oliveira Fuster C, Blasco Alonso J, Oliveira Fuster G. Actualización en nutrición en la fibrosis quística. *Nutrición Clínica en Medicina* 2019;13(1):19-44.
- (2) Spanish Cystic Fibrosis Society Registry Group. Spanish Cystic Fibrosis Registry: Annual Report 2018. 2021 July.
- (3) Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *Journal of cystic fibrosis* 2020;19(1):139-145.
- (4) Leung GJ, Cho TJ, Kovesi T, Hamid JS, Radhakrishnan D. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros* 2020 March 01;19(2):255-261.
- (5) Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. CFTR protein repair therapy in cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2014 Apr;50(4):146-150.
- (6) CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Available at: <https://cfr2.org/>. Accessed Mayo, 2021.
- (7) Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014 Nov;17(6):515-520.
- (8) Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 January 15;191(2):194-200.
- (9) Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014 May;13 Suppl 1:23.
- (10) Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association

with adiposity and normal-weight obesity. *Nutrition* 2016 Apr;32(4):447-452.

(11) Oliveira G, Oliveira C. Atención a personas con fibrosis quística: ¿cuál es el papel de los especialistas en Endocrinología y Nutrición? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2021;68:215-217.

(12) Litvin M, Yoon JC. Nutritional excess in cystic fibrosis: the skinny on obesity. *J Cyst Fibros* 2020 Jan;19(1):3-5.

(13) González Jiménez D, Muñoz-Codoceo R, Garriga-García M, Molina-Arias M, Álvarez-Beltrán M, García-Romero R, et al. Excess weight in patients with cystic fibrosis: is it always beneficial? *Nutr Hosp* 2017 Jun 5;34(3):578-583.

(14) Merino Torres Juan Francisco, García Malpartida Katherine, Argente Pla María, Martín Sanchis Silvia, Micó García Andrea. *La Fibrosis Quística desde la Endocrinología y la Nutrición*. 1st ed. Madrid: International Marketing & Communication S.A.; 2017.

(15) Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatr Int* 2014 Feb;56(1):89-94.

(16) Bonhoure A, Boudreau V, Litvin M, Colomba J, Bergeron C, Mailhot M, et al. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. *Clinical Nutrition* 2020;39(9):2910-2916.

(17) Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018 Mar;17(2):153-178.

(18) Litvin M, Yoon JC, Leey Casella J, Blackman SM, Brennan AL. Energy balance and obesity in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019 Oct;18 Suppl 2:S38-S47.

(19) Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol* 2015 Jan;50(1):35-41.

- (20) Del Ciampo IR, Sawamura R, Fernandes MI. Cystic fibrosis: from protein-energy malnutrition to obesity with dyslipidemia. *Iran J Pediatr* 2013 Oct;23(5):605-606.
- (21) Gomes A, Hutcheon D, Ziegler J. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. *Nutr Clin Pract* 2019 Oct;34(5):715-727.
- (22) Kastner-Cole D, Palmer CNA, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and Obesity in  $\Delta F508$  Homozygous Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2005;147(3):402-404.
- (23) Eising JB, van der Ent, Cornelis K., Teske AJ, Vanderschuren MM, Uiterwaal, Cuno S. P. M., Meijboom FJ. Young patients with cystic fibrosis demonstrate subtle alterations of the cardiovascular system. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018;17(5):643-649.
- (24) Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, et al. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2015 Nov;14(6):784-791.
- (25) Zhumin Z, HuiChuan J. L.Nutrition and Cystic Fibrosis. En: Ferruzzi AMCJBG, editor. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. 3ra ed. USA: Academic Press; 2013. p. 787-808.
- (26) Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:S3-S9.
- (27) Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016;13(3):175-185.
- (28) Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013 Mar;12(2):116-124.
- (29) Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2018 May;34(3):146-151.

- (30) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006 Jun;43(6):1317-1325.
- (31) Abraham JM, Taylor CJ. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *J Cyst Fibros* 2017 Nov;16 Suppl 2:S40-S49.
- (32) Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011 Jun;10 Suppl 2:24.
- (33) Haack A, Carvalho Garbi Novaes MR. Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical-nutrition review. *Nutr Hosp* 2012;27(2):362-371.
- (34) Burke DG, Fouhy F, Harrison MJ, Rea MC, Cotter PD, O'Sullivan O, et al. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol* 2017 Mar 9;17(1):58-8.
- (35) Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. *Tratado de Fibrosis Quística*. 1st ed.: Editorial Justim S.L.; 2012.
- (36) Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Perez-Ruiz E, et al. Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol* 2010 April 01;46(4):165-175.
- (37) Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007 Nov 30;6(6):384-390.
- (38) Alvero-Cruz JR, Alvero-Cruz JR, Correias Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: Normas prácticas de

utilización. Revista andaluza de medicina del deporte. 2011;4(4):167-174.

(39) Hollander FM, de Roos NM, de Vries, Jeanne H. M., van Berkhout FT. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: Whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. J Am Diet Assoc 2005;105(4):549-555.

(40) Moon JR. Body composition in athletes and sports nutrition: an examination of the bioimpedance analysis technique. Eur J Clin Nutr 2013 Jan;67 Suppl 1:54.

(41) Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. Med Eng Phys 2008 Dec;30(10):1257-1269.

(42) Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. Nutrition 2018;55-56:131-139.

(43) Hollander-Kraaijeveld FM, Lindeman Y, de Roos NM, Burghard M, van de Graaf, E. A., Heijerman HGM. Non-fasting bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis: Implications for clinical practice and research. J Cyst Fibros 2020 Jan;19(1):153-158.

(44) M Beaumesnil , E Chaillou, A-C Wagner, A Rouquette, M Audran, J-L Giniès. Body composition analysis in patients with cystic fibrosis. Comparison of 3 methods: dual energy x-ray absorptiometry, bioelectrical impedance analysis, and skinfold measurements. Archives de Pédiatrie 2011;18(4):370-375.

(45) Microcaya. La Bioimpedancia. 2014; Available at: <https://www.composicion-corporal-inbody.com/bioimpedancia.html>. Accessed 19 Julio, 2021.

(46) Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R, Porta i Manzanido J. La bioimpedancia eléctrica como

método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 2011;44(4):167-174.

(47) Charatsi AM, Dusser P, Freund R, Maruani G, Rossin H, Boulier A, et al. Bioelectrical impedance in young patients with cystic fibrosis: Validation of a specific equation and clinical relevance. *J Cyst Fibros* 2016 Nov;15(6):825-833.

(48) Moráis A, Lama Rosa A. Utilidad de los exámenes bioquímicos en la valoración del estado nutricional. *Anales de Pediatría Continuada* 2009;7(6):348-352.

(49) Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010 Apr;23(2):299-323.

(50) Prober CG. The impact of respiratory viral infections in patients with cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy* 1991;9(1-2):87-102.

(51) van Ewijk BE, van der Zalm, Marieke M., Wolfs TFW, van der Ent, Cornelis K. Viral respiratory infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:31-36.

(52) García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Archivos de Bronconeumología* 2019;49(9).

(53) Burgos F, Casan P, Del Campo F, Gáldiz JB, Giner J, Gonzáles-Mangado N, et al. Normativa sobre la espirometría. Barcelona: Respira; 2013.

(54) Solé A, Oliveira C, Pérez I, Hervás D, Valentine V, Baca Yopez AN, et al. Development and electronic validation of the revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R Teen/Adult). *J Cyst Fibros* 2018 Sep;17(5):672-679.

(55) Badia Llach X. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterología y Hepatología* 2004 Marzo;27(S3).

- (56) Abbott J, Webb A, Dodd M. Quality of Life in Cystic Fibrosis. *J R Soc Med* 1997;90 Suppl 31:37-42.
- (57) Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998 Nov;4(6):326-331.
- (58) Abbott J, Hart A. Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: A critical review. *Health and quality of life outcomes* 2005;3:19.
- (59) Abbott J. Patient-reported outcomes: Time for a new approach? *J Cyst Fibros* 2018 Julio;17(5):560-561.
- (60) Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007 Aug 1;4(4):378-386.
- (61) Solé A, Pérez I, Vázquez I, Pastor A, Escrivá J, Sales G, et al. Patient-reported symptoms and functioning as indicators of mortality in advanced cystic fibrosis: A new tool for referral and selection for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016 Jun;35(6):789-794.
- (62) Dill EJ, Dawson R, Sellers DE, Robinson WM, Sawicki GS. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2013;144(3):981-989.
- (63) Ronit A, Gelpi M, Argentiero J, Mathiesen I, Nielsen SD, Pressler T, et al. Electronic applications for the CFQ-R scoring. *Respiratory Research* 2017;18(1):108.
- (64) Presa Rodríguez, Lucía de L. Antropometría en el adulto. *Manual de Prácticas* 2017;1.
- (65) Carmenate Milián L, Moncada Chévez FA, Borjas Leiva EW. *Manual de medidas antropométricas*. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET-UNA) 2014.
- (66) Sysmex. XN-9000 Configuration. 2021; Available at: [https://www.sysmex.com/us/en/Products/Hematology/XNSeries/Pages/video\\_XN-9000\\_Configuration.aspx](https://www.sysmex.com/us/en/Products/Hematology/XNSeries/Pages/video_XN-9000_Configuration.aspx). Accessed 12 Agosto, 2021.
- (67) La Roche Ltd. Cobas® 8000 modular analyzer series. 2021; Available at:

[https://diagnostics.roche.com/es/es/products/systems/cobas\\_-8000-modular-analyzer-series.html](https://diagnostics.roche.com/es/es/products/systems/cobas_-8000-modular-analyzer-series.html). Accessed 12 Agosto, 2021.

(68) Siemens healthcare. BN II System, Confidence in plasma protein results. 2021; Available at: <https://www.siemens-healthineers.com/es/plasma-protein/systems/bn-ii-system>. Accessed 12 Agosto, 2021.

(69) Sysmex Europe GmbH. Tosoh HLC-723 G11, Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer. 2021; Available at: <https://www.sysmex.se/n/products/products-detail/tosoh-hlc-723-g11.html>. Accessed 12 Agosto, 2021.

(70) Abbott J, Hart A, Morton A, Dey P, Conway S, Webb A. Can Health-related Quality of Life Predict Survival in Adults with Cystic Fibrosis? *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;179:54-8.

(71) Abbott J. Health-related quality of life measurement in cystic fibrosis: Advances and limitations. *Chronic respiratory disease* 2009;6:31-41.

(72) Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Martins T, Ruperto M, Colombo C, et al. The Relative Contribution of Food Groups to Macronutrient Intake in Children with Cystic Fibrosis: A European Multicenter Assessment. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2019;119(8):1305-1319.

(73) Sutherland R, Katz T, Liu V, Quintano J, Brunner R, Tong CW, et al. Dietary intake of energy-dense, nutrient-poor and nutrient-dense food sources in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018 Nov;17(6):804-810.

(74) Nowak JK, Szczepanik M, Wojsyk-Banaszak I, Mądry E, Wykrętowicz A, Krzyżanowska-Jankowska P, et al. Cystic fibrosis dyslipidaemia: A cross-sectional study. *J Cyst Fibros* 2019;18(4):566-571.

(75) Abbott J, Hart A, Morton AM, Dey P, Conway SP, Webb AK.  
Can health-related quality of life predict survival in adults with cystic  
fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jan 1;179(1):54-58.

## **9. ANEXOS**

## ANEXO 1

Variables	Estimate	Std.error	Lower95	Upper95	P value
<b>(Intercept)</b>	137.448	43.919	50.373	224.522	0.002
<b>Grupo FQ</b>	-54.936	22.948	-100.432	-9.441	0.018
<b>(MG %, 3)1</b>	-12.356	9.635	-31.458	6.747	0.203
<b>(MG %, 3)2</b>	-0.197	25.842	-51.432	51.037	0.994
<b>(MG% 3)3</b>	-4.667	13.149	-30.737	21.403	0.723
<b>Sexo masculino</b>	-9.385	4.677	-18.657	0.112	0.057
<b>MM</b>	0.279	0.528	-0.767	1.325	0.598
<b>Edad</b>	-0.193	0.196	-0.582	0.195	0.326
<b>Peso</b>	0.764	0.231	0.306	1.221	0.001
<b>Talla</b>	-47.843	30.23	-107.778	12.091	0.116
<b>Grupo FQ(MG % 3)1</b>	27.221	12.94	1.566	52.877	0.038
<b>Grupo FQ (MG% 3)2</b>	-19.25	35.262	-89.16	50.661	0.586
<b>Grupo FQ (MG % 3)3</b>	-33.008	21.273	-75.184	9.168	0.124
<b>Grupo FQ MM</b>	0.6	0.483	-0.357	1.556	0.217
<b>R Squared</b>	0.6292				
<b>Adj.R Squared</b>	0.5838				

**Tabla 31. Modelo FEV<sub>1</sub> en relación al grupo y al sexo**

## ANEXO 2

Variables	Estimate	Std.Error	Lower95	Upper95	P.value
<b>(Intercept)</b>	106.18	10.483	85.406	126.954	<0.001
<b>Grupo FQ</b>	-48.391	14.057	-76.249	-20.533	0.001
<b>(IMC 3)1</b>	17.724	11.221	-4.514	39.962	0.117
<b>(IMC 3)2</b>	20.001	27.228	-33.958	73.96	0.464
<b>(IMC 3)3</b>	23.657	33.041	-41.822	89.136	0.476
<b>Edad</b>	-0.292	0.204	-0.696	0.112	0.155
<b>Sexo Masculino</b>	-0.695	3.308	-7.25	5.861	0.834
<b>Grupo FQ (IMC, 3)1</b>	23.407	14.147	-4.628	51.443	0.101
<b>Grupo FQ (IMC, 3)2</b>	33.155	35.813	-37.819	104.128	0.357
<b>Grupo FQ (IMC 3)3</b>	3.553	34.223	-64.269	71.374	0.918
<b>R Squared</b>	0.5527				
<b>Adj.R Squared</b>	0.5161				

**Tabla 32. Modelo FEV<sub>1</sub> con relación al IMC**

## ANEXO 3



FPNT-CEIB-07 (A)

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **4 de julio de 2017**, el Proyecto de Tesis:

Título: **"LA RELACIÓN ENTRE LA PROPORCIÓN DE MASA GRASA CORPORAL Y LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA."**

Nº de registro: **2017/0068**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **TESIS**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: **2.0/ 24 de abril de 2017**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Sujeto Control y Consentimiento Informado: **2.0/ 24 de abril de 2017**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, siendo el Director de la Tesis el/la **Dr. / Dra. Carlos Morillas Ariño** del servicio/unidad/grupo de investigación de **ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**, el Tutor del Hospital el/la **Dr./ Dra. Amparo Solé Jover** del servicio/unidad/grupo de investigación de **TRASPLANTE PULMONAR**, y el **DOCTORANDO D/ña. Anick Nadezhda Baca Yopez**.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, **no** habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a **4 de julio de 2017**



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

**ANEXO I**  
**COMPOSICIÓN CEIm**

**Presidente:**

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

**Vicepresidente:**

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

**Secretario:**

D. Serafin Rodriguez Capellan (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

**Miembros:**

Dr. Luis Almenar Bonet (Cardiología)  
Dra. Esther Zorio Grima (Cardiología)  
Dr. Marino Blanes Julia (Unidad de Enfermedades Infecciosas)  
Dra. Inmaculada Calvo Penades (Reumatología Pediátrica)  
Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)  
Dr. Jose Vicente Castell Ripoll (Hepatología Experimental)  
Dr. Jose Vicente Cervera Zamora (Hematología)  
Dra. María José Gómez-Lechón Moliner (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)  
Dra. María Isabel Izquierdo Macian (Neonatología)  
Dr. Jose Lopez Aldeguer (Enfermedades Infecciosas)  
Dr. Luis Vicente Martínez Dolz (Cardiología)  
Dr. Javier Peman Garcia (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)  
Dr. Alfredo Jose Perales Marin (Ginecología y Obstetricia)  
Dra. Paula Ramirez Gallego (UCI)  
Dra. Pilar Saenz Gonzalez (Neonatología)  
Dr. Maximo Vento Torres (Neonatología)  
Dra. Begoña Polo Miquel (Gastroenterología y Nutrición Pediátrica)  
Dra. Iratxe Zarragoikoa Jauregui (Anestesia y Reanimación)  
Dra. Sara Brugger Frigois (Radiodiagnóstico)  
Dra. Eugenia Pareja Ibars (Cirugía General y Aparato Digestivo)  
Dr. Jaime Sanz Caballer (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)  
Dra. Pilar Sepulveda Sanchis (Cardiocrinología)  
Dr. Felipe Querol Fuentes (Hemostasia y Trombosis)  
Dra. Esperanza Ferrer Ferranciz (Directora Escuela de Enfermería)  
Dra. María Luisa Martínez Triguero (Análisis Clínicos)  
Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)  
Dr. Cesar Diaz Garcia (Reproducción - Miembro de la Comisión de Investigación)  
Dr. Santiago Domingo Del Pozo (Oncología Ginecológica)  
Dr. Enrique Viosca Herrero (Medicina Física y Rehabilitación)  
Dr. Joaquín Ernesto Hinojosa De Val (Medicina Digestiva - Hospital de Manises)  
Dr. Rafael Botella Estrada (Dermatología)  
Dra. María Angeles Canos Verdecho (Unidad del Dolor)  
Dña. Ana Maria Vivas Broseta (Directora de Enfermería)  
Dña. María Victoria Paricio Gomez (Enfermería)  
Dr. Oscar José Juan Vidal (Oncología Médica)  
Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)  
Dr. Jose Ivorra Cortes (Reumatología)  
Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)  
Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)  
Dr. Oscar Diaz Cambroner (Anestesia y Reanimación)



FPNT-CEIB-07 (A)

Dña. Pilar Robles Villaiba (Vicepresidenta de la asociación de Mastenia - Miembro ajeno a la profesión sanitaria)

Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial)

Dra. Monica Almiñana Rique (Gerente del Dpto. de Salud Valencia La Fe)

D. Miguel Ángel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Representante de los pacientes)

# ANEXO4

## Cuestionario CFQR-14+ (versión papel)

<b>Adolescentes y Adultos</b> (Pacientes de catorce años en adelante) <b>CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED</b>
---



Para ser rellenado por el administrador:	ID participante		FEV <sup>1</sup>		PE <sub>x</sub>
Fecha	<input type="text"/>				
	Día	Mes	Año	Catg.	Admón.

Entender el impacto de su enfermedad y los tratamientos en su vida diaria puede ayudar a los médicos a controlar su salud y ajustar sus tratamientos apropiadamente de ser necesario. Por esta razón, este cuestionario fue específicamente desarrollado para personas que padecen de fibrosis quística. Gracias por completar este cuestionario.

**Instrucciones:** Las siguientes preguntas son acerca de su estado de salud actual, tal cual usted lo percibe. Esta información nos ayudará a entender cómo se siente usted diariamente. Por favor, conteste todas las preguntas. ¡No hay respuestas correctas ni incorrectas! Si no sabe qué contestar, seleccione la alternativa que más se parezca a su situación.

### Sección I. Datos Demográficos

*Por favor, conteste o seleccione la contestación correspondiente a las siguientes preguntas.*

- A.** Fecha de nacimiento  
Fecha        
Día Mes Año
- B.** Sexo  
 Masculino  Femenino
- C.** En las últimas **dos semanas**, ¿ha estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) o trabajo por razones **no** relacionadas a su salud?  
 Sí  No
- D.** Estado Civil  
 Soltero / nunca casado(a)  
 Casado(a)  
 Viudo(a)  
 Divorciado(a)  
 Separado(a)  
 Casado(a) de nuevo  
 Con un compañero(a)
- E.** ¿Cuál de las siguientes alternativas describe mejor su origen étnico? (por favor seleccione todas las que correspondan)  
 Español  Salvadoreño(a)  
 Cubano(a)  Nicaragüense  
 Mexicano(a)  Venezolano(a)  
 Colombiano(a)  Ecuatoriano (a)  
 Argentino(a)  Puertorriqueño(a)  
 Otro(a) (especifique) \_\_\_\_\_
- F.** ¿Cuál de las siguientes alternativas describe su raza? (Por favor seleccione todas las que correspondan)  
 Blanco  
 Negro  
 Mulato  
 Indio  
 Asiático  
 Magrebí  
 Otro (especifique) \_\_\_\_\_
- G.** Nivel de educación  
 Algo de educación básica (Educación General Básica, Educación Primaria o menos)  
 Educación secundaria obligatoria (o Bachillerato)  
 Algo de universidad  
 Título de universidad  
 Formación Profesional
- H.** ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor su nivel de estudios o a qué se dedica?  
 Asiste a la escuela / colegio fuera del hogar  
 Estudia en casa (formación a distancia)  
 Busca trabajo  
 Trabaja a jornada completa o media jornada (en el hogar o fuera de éste)  
 Ama de casa a tiempo completo  
 No estudia o trabaja debido a su estado de salud  
 No trabaja por otras razones

### Sección II. Calidad de Vida

*Por favor, marque la alternativa correspondiente a su contestación.*

## Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)

### CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

*Durante las últimas dos semanas, cuanta dificultad ha tenido:*

	Mucha dificultad	Alguna dificultad	Un poco de dificultad	Ninguna dificultad
1. Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Caminando tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Subiendo escaleras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Subiendo escaleras tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Y en las últimas dos semanas, indique con qué frecuencia:*

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
6. Se sintió bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Se sintió preocupado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Se sintió inútil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Se sintió cansado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Se sintió con mucha energía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Se sintió agotado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Se sintió triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Por favor, rodee con un círculo el número correspondiente a su respuesta. Por favor, escoja una sola respuesta para cada pregunta.**

*Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:*

13. ¿Hasta qué punto tiene dificultad al caminar?
  1. Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse
  2. Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa
  3. No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente
  4. Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho
  
14. ¿Cómo se siente con respecto al comer?
  1. Sólo pensar en comida le causa malestar
  2. No disfruta al comer
  3. Algunas veces disfruta al comer
  4. Siempre disfruta al comer
  
15. ¿Hasta qué punto los tratamientos le hacen su vida diaria más difícil?
  1. Nada en absoluto
  2. Un poco
  3. Moderadamente
  4. Mucho
  
16. ¿Cuánto tiempo le dedica cada día a sus tratamientos?
  1. Mucho tiempo
  2. Algo

**Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)**

**CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED**

- 3. Poco
- 4. Casi nada

17. ¿Qué grado de dificultad le supone a usted hacer los tratamientos (incluyendo medicamentos) cada día?
- 1. Nada en absoluto
  - 2. Un poco
  - 3. Moderadamente
  - 4. Mucho
18. ¿Cómo piensa que está su salud en este momento?
- 1. Excelente
  - 2. Buena
  - 3. Más a menos
  - 4. Mala

**Por favor, marque la alternativa correspondiente a su contestación.**

*Pensando en su salud durante las últimas dos semanas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases.*

	Muy cierto	Mayormente cierto	Mayormente falso	Muy falso
19. Tengo dificultad en recuperarme después de hacer esfuerzos físicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Tengo que limitar mis actividades físicas como correr o practicar deportes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Tengo que obligarme a comer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Tengo que quedarme en casa más de lo que quisiera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Me siento cómodo hablando sobre mi enfermedad con otros.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Pienso que estoy muy delgado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pienso que me veo diferente en comparación con otros(as) de mi edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Me siento mal con respecto a mi apariencia física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. La gente teme a contagiarse de mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Me reúno con mis amigos a menudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pienso que mi tos molesta a los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Me siento cómodo(a) saliendo por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Me siento solo a menudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Me siento(a) saludable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Me resulta difícil hacer planes para el futuro (por ejemplo, ir a la universidad, matrimonio, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Llevo una vida normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Sección III. Escuela, Trabajo, Actividades Diarias** a su contestación.

**Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)**

**CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED**

35. **¿Durante** las dos últimas semanas, hasta qué punto tuvo dificultad para mantenerse al día en su trabajo escolar, profesional, o en otras actividades diarias?

1. No ha tenido dificultad en mantenerse al día
2. Ha podido mantenerse al día aunque se le ha hecho difícil
3. Se ha atrasado
4. No ha podido hacer estas actividades en absoluto.

36. ¿Durante las últimas dos semanas, con qué frecuencia estuvo ausente de la escuela, trabajo, o no pudo completar sus actividades diarias por culpa de su enfermedad o sus tratamientos?

- Siempre       Con frecuencia       Algunas veces       Nunca

37. ¿Con qué frecuencia le impide a usted la fibrosis quística alcanzar sus metas en los estudios, en el trabajo o respecto a otros objetivos personales?

- Siempre       Con frecuencia       Algunas veces       Nunca

38. ¿Con qué frecuencia le impide la fibrosis quística salir de su casa para hacer actividades cotidianas como, por ejemplo, ir de compras o ir al banco?

- Siempre       Con frecuencia       Algunas veces       Nunca

**Sección IV. Dificultades con los Síntomas**

*Por favor seleccione la alternativa*

*Durante las últimas dos semanas:*

	<b>Bastante</b>	<b>Algo</b>	<b>Poco</b>	<b>Nunca</b>
39. Ha tenido dificultad para aumentar de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Ha estado congestionado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Ha tosido durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Ha tenido que expectorar mucosidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Pase a la 44**

43. Su mucosidad ha sido mayormente:

- Transparente     Transparente a amarilla     Amarillosa-verdosa     Verde con muestras de sangre     No sé

*Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas:*

	<b>Siempre</b>	<b>A menudo</b>	<b>A veces</b>	<b>Nunca</b>
44. Ha presentado pitos al respirar (sibilancias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Ha tenido dificultad al respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Se ha despertado durante la noche porque estaba tosiendo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Ha tenido problemas de gases (flatulencia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Ha tenido diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Ha tenido dolor abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Ha tenido falta de apetito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Por favor, asegúrese de que todas las preguntas han sido contestadas.*

**¡GRACIAS POR SU COOPERACION!**

# ANEXO 5

## Cuestionario eCFQR-14+ (versión electrónica)

Sección I.

Fecha de Nacimiento:

<input type="text"/>	11	⌵
<input type="text"/>	Noviembre	⌵
<input type="text"/>	1987	⌵

⌵

Pregunta 1 de 58

Sección I.

SEXO

<input type="radio"/> Masculino
<input checked="" type="radio"/> Femenino

⌵

Pregunta 2 de 58

Sección I.

En las últimas dos semanas, ¿ha estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) o trabajo por razones **NO** relacionadas a su salud?:

<input checked="" type="radio"/> Sí
<input type="radio"/> No

⌵

Pregunta 3 de 58

Sección I.

Estado Civil:

<input type="radio"/> Soltero/a
<input checked="" type="radio"/> Casado/a
<input type="radio"/> Viudo/a
<input type="radio"/> Divorciado/a
<input type="radio"/> Separado/a
<input type="radio"/> Casado/a de nuevo
<input type="radio"/> Conviviente

⌵

Pregunta 4 de 58

Sección 1

¿Cuál de las siguientes alternativas describe mejor su origen étnico? (por favor seleccione todas las que correspondan):

- Española
- Cubana
- Mexicana
- Colombiana
- Argentina
- Salvadoreña
- Nicaragüense
- Venezolana
- Ecuatoriana
- Panameña

Escriba si lo considera oportuno:

Siguiente

Pregunta 5 de 58

Sección 1

¿Cuál de las siguientes alternativas describe su raza? (Por favor seleccione todas las que correspondan):

- Blanco
- Negro
- Mestizo
- Indio
- Asiático
- Magrebí

Escriba si lo considera oportuno:

Siguiente

Pregunta 6 de 58

Sección 1

Nivel de educación:

- Algo de educación básica
- Educación secundaria obligatoria (o Bachillerato)
- Algo de universidad
- Título de universidad
- Formación Profesional

Siguiente

Pregunta 7 de 58

Sección 1

¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor su nivel de estudios o a qué se dedica?

- Asiste a la escuela / colegio fuera del hogar
- Estudia en casa (formación a distancia)
- Busca trabajo
- Trabaja a jornada completa o media jornada (en el hogar o fuera de éste)
- Ama de casa a tiempo completo
- No estudia o trabaja debido a su estado de salud
- No trabaja por otras razones

Siguiente

Pregunta 8 de 58

Sección II

Durante las últimas dos semanas  
¿cuánta dificultad ha tenido Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte?

- Mucha Dificultad
- Alguna Dificultad
- Un poco de Dificultad
- Nada de Dificultad

Siguiente

Pregunta 9 de 58

Sección II

Durante las últimas dos semanas  
¿cuánta dificultad ha tenido caminando tan rápido como los demás?

- Mucha Dificultad
- Alguna Dificultad
- Un poco de Dificultad
- Nada de Dificultad

Siguiente

Pregunta 10 de 58

Sección II

Durante las últimas dos semanas  
¿cuánta dificultad ha tenido cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas?

- Mucha Dificultad
- Alguna Dificultad
- Un poco de Dificultad
- Nada de Dificultad

Siguiente

Pregunta 11 de 58

Sección II

Durante las últimas dos semanas  
¿cuánta dificultad ha tenido subiendo escaleras?

- Mucha Dificultad
- Alguna Dificultad
- Un poco de Dificultad
- Nada de Dificultad

Siguiente

Pregunta 12 de 58

Sección II

Durante las últimas dos semanas  
¿cuánta dificultad ha tenido subiendo escaleras tan rápido como los demás?

- Mucha Dificultad
- Alguna Dificultad
- Un poco de Dificultad
- Nada de Dificultad

Siguiente

Pregunta 13 de 58

Sección II

En las últimas dos semanas  
Indique con qué frecuencia se sintió bien

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Siguiente

Pregunta 14 de 58

Sección II

En las últimas dos semanas  
Indique con qué frecuencia se sintió preocupado(a)

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Siguiente

Pregunta 15 de 58

Sección II

En las últimas dos semanas  
Indique con qué frecuencia se sintió triste

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Siguiente

Pregunta 16 de 58

Sección II

En las últimas dos semanas  
Indique con qué frecuencia se sintió cansado(a)

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Siguiente

Pregunta 17 de 58

Sección II

En las últimas dos semanas  
Indique con qué frecuencia se sintió con mucha energía

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Siguiente

Pregunta 18 de 58

Sección II.

En las últimas dos semanas  
Indique con qué frecuencia se sintió agotado(a)

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Siguiente

Pregunta 19 de 58

Sección II.

En las últimas dos semanas  
Indique con qué frecuencia se sintió triste

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Siguiente

Pregunta 20 de 58

Sección II.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas  
¿Hasta qué punto tiene dificultad al caminar?

- Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse
- Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa
- No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente
- Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho

Siguiente

Pregunta 21 de 58

Sección II.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas  
¿Cómo se siente con respecto al comer?

- Sólo pensar en comida le causa malestar
- No disfruta al comer
- Algunas veces disfruta al comer
- Siempre disfruta al comer

Siguiente

Pregunta 22 de 58

Sección II.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas  
¿Hasta qué punto los tratamientos le hacen su vida diaria más difícil?

- Nada en absoluto
- Un poco
- Moderadamente
- Mucho

Siguiente

Pregunta 23 de 58

Sección II.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:  
¿Cuánto tiempo le dedica cada día a sus tratamientos?

- Mucho
- Algo
- Poco
- Nada

Siguiente

Pregunta 24 de 55

Sección II.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:  
¿Qué grado de dificultad le supone a usted hacer los tratamientos (incluyendo medicamentos) cada día?

- Nada en absoluto
- Un poco
- Moderadamente
- Mucho

Siguiente

Pregunta 25 de 55

Sección II.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:  
¿Cómo piensa que está su salud en este momento?

- Excelente
- Buena
- Mas o menos
- Mala

Siguiente

Pregunta 26 de 55

Sección II.

Pensando en su salud durante los últimos dos semanas, indique cómo de verdadera o falsa es la siguiente frase:  
Tengo dificultad en recuperarme después de hacer esfuerzos físicos

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Siguiente

Pregunta 27 de 55

Sección II.

Pensando en su salud durante los últimos dos semanas, indique cómo de verdadera o falsa es la siguiente frase:  
Tengo que limitar mis actividades físicas como correr o practicar deportes

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 28 de 55

Sección II

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadera o falsa es la siguiente frase:  
Tengo que obligarme a comer.

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Siguiente

Pregunta 29 de 58

Sección II

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadera o falsa es la siguiente frase:  
Tengo que quedarme en casa más de lo que quisiera.

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 30 de 58

Sección II

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadera o falsa es la siguiente frase:  
Me siento cómodo hablando sobre mi enfermedad con otros.

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 31 de 58

Sección II

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadera o falsa es la siguiente frase:  
Pienso que estoy muy delgado(a).

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 32 de 58

Sección II

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadera o falsa es la siguiente frase:  
Pienso que me veo diferente en comparación con otros(as) de mi edad.

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Siguiente

Pregunta 33 de 58

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Me siento mal con respecto a mi apariencia física

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 34 de 58

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
La gente teme a contagiarse de mí

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 35 de 58

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Me reúno con mis amigos a menudo

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 36 de 58

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Pienso que me los molesta a los demás

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 37 de 58

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Me siento cómodo(a) saliendo por la noche

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 38 de 58

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Me siento solo a menudo

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 39 de 58

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Me siento(a) saludable

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 40 de 50

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Me resulta difícil hacer planes para el futuro (por ejemplo, ir a la universidad, matrimonio, etc.)

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 41 de 50

Sección II.

Pensando en su salud durante las últimas **dos semanas**, indique cómo de verdadero o falso es la siguiente frase:  
Llevo una vida normal

- Muy Cierto
- Mayormente Cierto
- Mayormente Falso
- Muy Falso

Pregunta 42 de 50

Sección III

¿Durante las dos últimas semanas, hasta qué punto tuvo dificultad para mantenerse al día en su trabajo escolar, profesional, o en otras actividades diarias?

- No ha tenido dificultad en mantenerse al día
- Ha podido mantenerse al día aunque se le ha hecho difícil
- Se ha atrasado
- No ha podido hacer estas actividades en absoluto

Pregunta 43 de 50

Sección III

¿Durante las últimas dos semanas, con qué frecuencia estuvo ausente de la escuela, trabajo, o no pudo completar sus actividades diarias por culpa de su enfermedad o sus tratamientos?

- Siempre
- Con Frecuencia
- A veces
- Nunca

Pregunta 44 de 50

Sección III

¿Con qué frecuencia le impide a usted la fibrosis quística alcanzar sus metas en los estudios, en el trabajo o respecto a otros objetivos personales?

- Siempre
- Con Frecuencia
- A veces
- Nunca

Pregunta 45 de 50

Sección III

¿Con qué frecuencia le impide la fibrosis quitarse salir de su casa para hacer actividades cotidianas como, por ejemplo, ir de compras o ir al banco?

- Siempre
- Con Frecuencia
- A veces
- Nunca

Pregunta 46 de 58

Sección IV

Durante las últimas dos semanas:  
Ha tenido dificultad para aumentar de peso

- Bastante
- Algo
- Poco
- Nunca

Pregunta 47 de 58

Sección IV

Durante las últimas dos semanas:  
Ha estado congestionado(a)?

- Bastante
- Algo
- Poco
- Nunca

Pregunta 48 de 58

Sección IV

Durante las últimas dos semanas:  
Ha tosido durante el día?

- Bastante
- Algo
- Poco
- Nunca

Pregunta 49 de 58

Sección IV

Durante las últimas dos semanas:  
Ha tenido que expectorar mucosidad?

- Bastante
- Algo
- Poco
- Nunca

Pregunta 50 de 58

Sección IV

Durante las últimas dos semanas:  
Su mucosidad ha sido mayormente ...

- Transparente
- Transparente a amarilla
- Amarilloso-verdosa
- Verde con muestras de sangre
- No se

[Siguiente](#)

Pregunta 51 de 58

Sección IV

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas  
Ha presentado pitos al respirar (sibilancias)

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Pregunta 52 de 58

Sección IV

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas  
Ha tenido dificultad al respirar?

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Pregunta 53 de 58

Sección IV

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas  
Se ha despertado durante la noche porque estaba tosando?

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Pregunta 54 de 58

Sección IV

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas  
Ha tenido problemas de gases (flatulencias)?

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Pregunta 55 de 58

Sección IV

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas  
Ha tenido diarrea?

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Pregunta 56 de 58

Sección IV

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas  
Ha tenido dolor abdominal?

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Pregunta 57 de 58

Sección IV

Indique con qué frecuencia en las últimas **dos semanas**  
Ha tenido falta de apetito?

- Siempre
- A menudo
- A veces
- Nunca

Pregunta 16 de 16

ENCUESTA TERMINADA

Muchas gracias por su participación, por favor comuníquese con el personal para la finalización de la encuesta

[Acceso Médico](#)

Por favor, devuelva el tablet al personal