MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Tesis

IMPACTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR Y EL ESTADO INFLAMATORIO SOBRE EL GASTO METABOLICO BASAL Y EL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

Maestranda: Dra. Adriana Fernández

Director: Dr. Horacio Federico González

INDICE

I. Introducción……..3

II. Marco Teórico

1. *Manifestaciones clínicas*……...**13**

2. *Fibrosis Quística y Nutrición*…….**16**

3. *Medición del Gasto Energético*…….**19**

III. Hipótesis de trabajo……25

IV. Objetivo…… 25

V. Material y Métodos……..26

1. Criterios de inclusión……..….**26**

2. Criterios de exclusión……..**27**

3. Mediciones realizadas……..…**27**

VI. Análisis de los resultados……..……33

VI. Consideraciones éticas……..…33

VII. Resultados……....34

VIII. Discusión…….…..36

IX. Conclusión…….……39

X. Bibliografía…….……40

I. Introducción:

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, causada por la alteración del gen que codifica la proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) responsable de regular el canal de cloruro localizado en la región apical de las células epiteliales de múltiples órganos. La disfunción de la proteína CFTR se traduce en una alteración del trasporte iónico en distintos órganos, dando lugar a secreciones espesas, que a nivel del pulmón causan infección, inflamación y obstrucción progresiva, daño estructural y destrucción del parénquima, siendo la enfermedad pulmonar la principal causa de muerte. Esta secuencia de secreciones espesas, obstrucción y daño estructural se repite a nivel del páncreas, glándulas sudoríparas, árbol biliar y vasos deferentes[1].

Clínicamente se manifiesta como un trastorno multisistémico que suele cursar con enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia del páncreas exocrino, eliminación excesiva de cloruro por el sudor e infertilidad masculina. La manifestación neonatal es el íleo meconial, consecuencia de la acumulación en el intestino de secreciones espesas intestinales, que en etapas posteriores de la vida puede manifestarse con un síndrome de obstrucción distal. Otras alteraciones llamadas enfermedades relacionadas con la FQ como la diabetes relacionada con la FQ (DRFQ), la enfermedad hepática relacionada con la FQ (EHFQ) y la alteración de la salud ósea suelen manifestarse a lo largo de la vida del paciente.

El tratamiento se basa en la prevención y control de la infección e inflamación pulmonar, la kinesiología respiratoria, la terapia de reemplazo enzimático pancreático, en mantener un buen estado nutricional y detectar y tratar precozmente las enfermedades asociadas, especialmente la enfermedad hepática y la diabetes asociada a la fibrosis quística[2].

Es decisivo que el control de estos pacientes se realice en centros con unidades interdisciplinarias integradas por especialistas en FQ que abarquen todos los aspectos clínicos de la enfermedad y su tratamiento.

El estado nutricional influye en la evolución y pronóstico de todas las enfermedades pulmonares crónicas. La correlación entre el estado nutricional y la sobrevida se mantiene durante toda la vida, y el grado de desnutrición suele ser un buen predictor de la mortalidad, independientemente de la función pulmonar[3].

La desnutrición es un riesgo frecuente en los pacientes con FQ y cuando ocurre contribuye a empeorar la función pulmonar, la situación clínica general, la calidad de vida y la sobrevida de este grupo[4,5],[6].[7].

Diferentes autores han demostrado una asociación directa entre la malnutrición y el mayor deterioro de la función pulmonar[8],[9], debido a ello, resulta fundamental que este grupo de pacientes reciba una asistencia nutricional adecuada desde el momento del diagnóstico y a lo largo de la vida.

Las causas de malnutrición conjugan un desbalance energético producido por ingesta insuficiente de energía y proteínas, asociado al aumento de los requerimientos y al aumento de las pérdidas por malabsorción[10]. El cálculo de la energía requerida en estos niños es dificultoso ya que las condiciones clínicas son diferentes entre los pacientes y las fórmulas de cálculo de requerimiento de energía con las que contamos fueron desarrolladas en niños sanos[11].

La Calorimetría Indirecta ofrece una medición científicamente aprobada para evaluar los requerimientos energéticos de cada paciente y por lo tanto ser precisos al momento de indicar terapia nutricional[12]. Tanto un aporte excesivo de energía como un aporte por debajo de los requerimientos serían deletéreos en la evolución de la enfermedad.

El Gasto Metabólico Basal (GEB) representa el 65-70% del Gasto Energético Total diario, compuesto el por un 5%-10% proveniente de la termogénesis inducida por la dieta y un 25-30% la actividad física. El Gasto Energético que representa el crecimiento en los niños es mayor en etapas como la adolescencia debido a la aceleración del crecimiento[13].

El GEB en pacientes con FQ ha sido reportado en un 110% a 200% superior a la población sana[14]. Se ha postulado que esta elevación es secundaria a: la enfermedad pulmonar crónica, la inflamación[15], y las variaciones en la composición corporal[16]. En estudios realizados no se pudo demostrar que la

elevación del Gasto Energético estuviera asociada al genotipo de cada paciente[17],[18].

El aumento del GEB ha sido asociado al grado de afectación pulmonar en pacientes con fibrosis quística, siendo identificado como un marcador pronóstico de la enfermedad[19],[20]. Factores inflamatorios tales como ERS, PCR o interleukina 6 (IL-6), que se han reportado elevados durante los períodos de exacerbación pulmonar, han sido asociados con mayor Gasto Energético[21].

El conocimiento de la asociación de las variables mencionadas permite una adecuada evaluación clínica y de las necesidades nutricionales de este grupo de pacientes. Esto resulta aún más importante en las etapas de mayor afectación pulmonar (ej.: durante las exacerbaciones infecciosas pulmonares) ya que los aportes calóricos en estas etapas deberán ser monitoreados cuidadosamente para no agravar las dificultades respiratorias (mayor consumo de oxígeno y mayor producción de CO_2 que conllevan a un mayor esfuerzo respiratorio).

II. Marco teórico:

Las descripciones de pacientes con fibrosis quística más importantes comienzan en los inicios del siglo pasado cuando la patóloga Dorothy Hansine Andersen (1901-1963; Carolina del Norte, EE. UU.) describió la enfermedad y los cambios

histológicos del páncreas de estos niños denominándola “fibrosis quística del páncreas”, distinguiéndola de otras enfermedades digestivas como la enfermedad

Celiaca, ya que ambas presentaban una clínica similar (diarrea, adelgazamiento, etc.)[22]. Ese mismo año, Kenneth Blackfan (1883-1941; Cambridge, Nueva York, EE. UU.), profesor del hospital Johns Hopkins, y Charles May (1908-1992; St. Louis, Missouri, EE. UU.) describieron los resultados del estudio microscópico de los páncreas de 35 niños en los que observaron dilatación de los conductos y acinos, atrofia y fibrosis que atribuyeron a la presencia de secreciones pancreáticas de gran viscosidad[23] . En 1945, el patólogo pediátrico y padre de la oncología infantil Sydney Farber (1903-1973; Buffalo, Nueva York, EE. UU.) especuló que se trataba de un problema localizado no exclusivamente en el páncreas sino de una alteración generalizada en la producción de moco, por lo que acuñó el término “mucoviscidosis”[24] .

Al año siguiente, Dorothy H. Andersen realizó una serie de estudios a familiares de pacientes con FQ que llevaron a la conclusión de que se trataba de una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva[25].

Paul di Sant’Agnese en el año 1948 observó de la notable pérdida de sal en el sudor de estos pacientes durante la ola de calor que azotó Nueva York en agosto de 1948. Posteriormente publicó su trabajo en el que describía las anomalías en el sudor de estos enfermos[26].

Su técnica para medir estas características de la enfermedad fue mejorada unos años más tarde por Gibson y Cooke quienes describieron la metodología para recolectar y analizar el sudor. A pesar de los avances tecnológicos, la única prueba que ha demostrado tener alta sensibilidad (superior al 98%) y especificidad (99.9%) es la determinación cuantitativa de electrolitos Cloro y/o Sodio en el sudor (Test de sudor). La prueba del sudor es considerada, en la actualidad, como “gold standard” para el diagnóstico de la FQ[27]. Los valores de referencia son: Normales a 40 mmol/l para Cloro o Sodio, Dudosos: entre 40 y 60 mmol/l y Patológicos mayores a 60 mmol/l[28].

En el año 1974 Crossley y col., demostraron que los recién nacidos con FQ presentaban niveles elevados de Tripsina inmunoreactiva (TIR) en sangre[29] y esta prueba se convirtió en la más usada globalmente como screening o tamizaje neonatal.

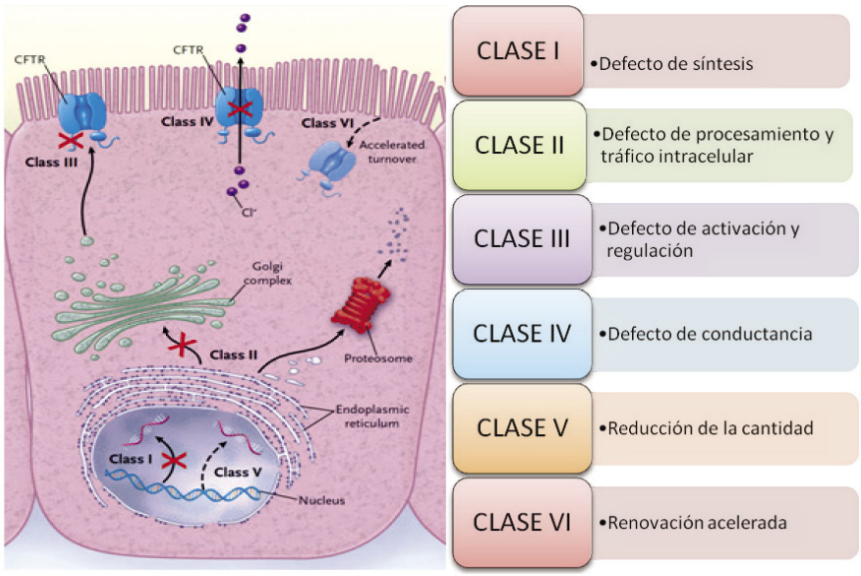
En 1989 fue clonado y mapeado el gen del regulador de Conductancia de Transmembrana de FQ (CFTR) en el brazo del cromosoma 7 [30]. A partir de este descubrimiento se han comunicado más de 1800 mutaciones relacionadas con la enfermedad, siendo la más frecuente la mutación Delta F508[31].

La primera mutación descrita, y la más frecuente a nivel mundial, es la Phe508del, pero existen otras mutaciones específicas cuya frecuencia varía entre los distintos grupos étnicos. En España se ha descrito una frecuencia media de la Delta F508 de entre 50-60% del total de los cromosomas estudiados, siendo la segunda en frecuencia la Gly542X, con un 4-8%, seguida por la Asn1303Lys con un 2-4%.

Dependiendo del efecto a nivel de la proteína, las mutaciones del gen CFTR pueden agruparse en seis clases funcionales (Ver Figura I).

Algunas mutaciones pueden tener propiedades de más de una clase. Las mutaciones de clase I, II y III se conocen como “mutaciones graves”, ya que se asocian con formas clínicas más graves, mientras que las mutaciones de clase IV y V son “mutaciones leves”, asociadas con formas clínicas menos severas. La mutación Delta 508 es una mutación de Tipo II.

Figura I: Clases de mutaciones de CFTR en Fibrosis Quística



Tomado de Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis.

N Engl J Med. 2005; 352:1992-2001.[32]

Argentina cuenta con la ley nacional N 26279 que incluye a la fibrosis quística dentro de las pruebas de tamizaje neonatal obligatorias. El diagnóstico se confirma por la excreción de niveles elevados de cloruro en sudor (Test de sudor) y/o por la detección de dos mutaciones de las descritas en la Base CFTR2 (http://www.cftr2.org/index.php) [33].

La incidencia de la fibrosis quística en nuestro país es de aproximadamente 1/7000 recién nacidos vivos (https://www.apafiq.org). La incidencia es mayor sobre todo en individuos de raza caucásica alcanzando 1/ 2000 recién nacidos vivos.

Gracias al desarrollo de estos programas de tamizaje se ha podido iniciar el tratamiento adecuado en las primeras fases de la enfermedad, permitiendo prevenir más precozmente las infecciones respiratorias y mejorar el estado nutricional, consiguiendo así un mejor desarrollo de los niños y una mejora en el pronóstico y sobrevida.

En relación con los aspectos nutricionales un avance importante se inició en 1958 cuando el canadiense Douglas N. Crozyer, del Hospital for Sick Children de

Toronto, administró a sus pacientes una dieta rica en grasas saturadas (todo lo contrario de lo que se hacía hasta aquel entonces debido a la malabsorción) junto con elevadas dosis de suplementos de enzimas pancreáticas por vía oral, con lo que consiguió mejorar el estado nutricional, el crecimiento y alargar la sobrevida de este grupo[34]. Los resultados de este estudio se publicaron en 1974, e hizo que se modificaran totalmente los criterios de alimentación que se habían aplicado

hasta aquel momento. En un estudio comparativo entre dos centros muy importantes de fibrosis quística, Corey y col.[35] demostraron una diferencia significativa de sobrevida comparando un centro de FQ de Toronto con un centro de FQ de Boston. El factor determinante de estas diferencias no fue el abordaje de la enfermedad pulmonar, sino las diferencias en el abordaje nutricional. Mientras que los pacientes de Toronto recibían una dieta rica en grasas y altas dosis de enzimas, los de Boston se mantenían con una dieta baja en grasas y en enzimas. Así quedó demostrada la importancia que tiene un adecuado abordaje nutricional en este grupo de pacientes.

Un avance importante a partir de la década del 80 fue el desarrollo de enzimas pancreáticas en forma de microesferas con encapsulado acidorresistente, lo que permitió mejorar igualmente el estado nutricional de los pacientes, pero, utilizando una dosis mucho menor, dado que no eran inactivados en su paso por el estómago[36]. Este tipo de reemplazo enzimático es el utilizado en la actualidad.

En 1981 Michael Knowles, neumólogo de la Universidad de Carolina del Norte, demostró la presencia de una anormalmente elevada diferencia de potencial a través de la mucosa nasal, lo que traducía la existencia de una alteración en la función epitelial[37] . Esto llevó a Paul Quinton (n. 1944), profesor de la Universidad de California en San Diego, que había sido diagnosticado de FQ a la edad de 19 años, a estudiar el problema de los conductos de las glándulas sudoríparas y demostró que existía una impermeabilidad al cloro, de forma que este ion no podía

ser reabsorbido a la sangre y provocaba que el sudor quedara en la superficie de la piel. Esto, trasladado a otros epitelios, explicaría la gran viscosidad del moco de estos pacientes[38].

La enfermedad pulmonar en la FQ es la que causa mayor morbilidad y es la causa más frecuente de muerte en este grupo. A nivel pulmonar las secreciones viscosas son el resultado de la pobre hidratación de la superficie de las mucosas secundaria

a una secreción anormal de cloro y una hiper-absorción de sodio, por lo que los tapones mucosos resultantes impiden la limpieza ciliar normal promoviendo la sobre colonización con bacterias. Estas bacterias encuentran un medio microaerófilo con condiciones favorables para crecer e inducir una respuesta inflamatoria permanente, responsable de la destrucción final del tejido pulmonar. Así la disfunción de CFTR puede predisponer la adherencia de bacterias a la vía aérea y esto puede resultar en un aumento de la actividad de células inflamatorias. La función de estas células puede estar mal regulada en los pacientes con FQ. Se ha visto, en modelos *in vitro*, que las altas concentraciones de cloro y sodio inactivan la *B*-defensina-1 humana, un péptido natural presente en la superficie de la vía aérea. Se ha postulado que CFTR puede actuar por sí mismo como receptor de ligazón y endocitosis contra *P. aeruginosa* función que estaría perdida en este grupo[39]. La infección crónica y la inflamación lleva a destrucción parenquimatosa, produciendo bronquiectasias difusas y progresivas.

El mayor deterioro de la función pulmonar en estos pacientes ha sido asociado a la adquisición temprana y colonización con *P. aeruginosa*[40] aunque otros

gérmenes pueden ser colonizadores de la vía aérea tales como *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus*, complejo *Burkholderia cepacia, Stenotrophomona maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans* entre otros.

La *Burkholderia cepacia* adquiere importancia al momento de incorporar pacientes al estudio ya que es de muy alta contagiosidad y muy difícil de eliminar una vez instalada en la vía aérea de estos pacientes.

Este ciclo de alteraciones de las secreciones exocrinas, inflamación y posterior daño celular se repite en otros órganos tales como páncreas, hígado, aparato reproductor, tracto gastrointestinal[41].

II.1 Manifestaciones clínicas

Clásicamente se ha considerado que la FQ es un trastorno genético que da lugar a una enfermedad severa en los primeros años de la vida cuyas manifestaciones más comunes son la malabsorción intestinal con diarrea crónica, la malnutrición y la neumopatía crónica, pero actualmente se conoce como un trastorno complejo que produce un amplio abanico de expresiones clínicas que pueden aparecer a cualquier edad y también de forma atípica.

La afectación digestiva se manifiesta por la alteración de tres funciones principales: digestión, absorción y motilidad, siendo la malabsorción el síntoma capital. Entre las manifestaciones digestivas más frecuentes se encuentran el íleo meconial que se manifiesta en el 15% de los RN como forma de presentación de la enfermedad, los trastornos de la motilidad o presencia de fenómenos obstructivos como el síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) cuya

prevalencia aumenta paralelamente a la edad y que se debe a la impactación del contenido intestinal viscoso, y el prolapso rectal que aparece en un 20% de los casos. Las heces voluminosas, las deposiciones frecuentes, el tono muscular disminuido, la desnutrición, la distensión y relajación del colon, el aumento de presión intraabdominal secundaria a la distensión intestinal, la tos y la hiperinsuflación pulmonar facilitan el prolapso rectal. La insuficiencia pancreática (IP) aparece en el 85-90% de los pacientes, se desarrolla desde el nacimiento o en el primer año de vida, condicionando principalmente malabsorción de grasas con esteatorrea y deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos, siendo la manifestación clínica la inadecuada ganancia ponderal junto a la existencia de distensión abdominal y deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas[42].

La insuficiencia pancreática (IP) se establece mediante la realización de una prueba de función pancreática. A pesar de que la prueba más sensible es el sondaje duodenal con estimulación de secretina-ceruleína, es una prueba invasiva y en estos pacientes, que generalmente son niños, es preferible la realización de una

prueba no invasiva, como es la determinación de la elastasa fecal. Actualmente hay suficientes estudios publicados que demuestran una sensibilidad cercana al 100% cuando se trata de una insuficiencia pancreática grave; la sensibilidad disminuye cuando la insuficiencia es moderada y, sobre todo, cuando es leve[43]. En estos casos lo que interesa es diferenciar entre un páncreas con función pancreática conservada o con insuficiencia pancreática grave (débito inferior al 10% de la producción en sujetos sanos), que serán los pacientes que precisarán

tratamiento. Otra prueba que se puede realizar es la cuantificación de grasa en heces de 72 h y calcularlo en base a las grasas ingeridas (Coeficiente de absorción de grasas), aunque esta determinación podrá tener mayor utilidad en el seguimiento de estos pacientes para valorar la efectividad del tratamiento[44].

Otras formas de presentación de la enfermedad son la pérdida severa de iones por el sudor en épocas estivales, con alteraciones del equilibrio ácido-base de instauración aguda (deshidratación hiponatrémica, alcalosis metabólica, hipokalemia e hipocloremia) o crónica (alcalosis hipoclorémica con cuadro de postración, anorexia y desmedro) y el síndrome de anemia, hipoproteinemia y edemas que aparece sobre todo en el recién nacido. Estos cuadros son la resultante de pérdida de iones por el sudor y malabsorción por insuficiencia pancreática.

La afectación hepatobiliar relacionada con la fibrosis quística se presenta en el 18-37% de los pacientes con un espectro variado de alteraciones de la vía biliar y la vesícula (micro-vesícula, litiasis, estenosis de colédoco) y del parénquima hepático (colestasis, esteatosis, cirrosis biliar focal que puede avanzar a una cirrosis multi-lobulillar), en el curso de la enfermedad.

La diabetes relacionada con fibrosis quística, cuya incidencia y prevalencia aumentan con la edad (40/50% en los adultos), está causada por una insulinopenia progresiva secundaria a la pérdida gradual de tejido pancreático, el único tratamiento reconocido hasta la actualidad de la insulina y es necesario un diagnóstico precoz ya que está íntimamente ligada al pronóstico y la sobrevida de pacientes con FQ. La diabetes se asocia a caída de la función pulmonar y aumento de la mortalidad[45], con gran impacto sobre el estado nutricional y la

composición corporal. Presenta características distintivas de los Tipo 1 y 2 de diabetes y se manifiesta a partir de la insuficiencia en la secreción de insulina.

Los pacientes con suficiencia pancreática (SP) pueden presentar pancreatitis sobre todo en la adolescencia y la adultez.

Otra manifestación típica en la FQ es la azoospermia secundaria a la obstrucción de los vasos eferentes. En general se realiza el diagnóstico en los estudios de esterilidad del adulto.

II.2 Fibrosis Quística y nutrición

Pese a los avances en el tratamiento de la fibrosis quística la malnutrición continúa afectando a un número importante de pacientes en el mundo[46],[47]. La etiología de la malnutrición es variada, (malabsorción, aumento del Gasto Energético, alteraciones de la ingesta, falta de adherencia a la toma de vitaminas o a las intervenciones nutricionales) y presenta un impacto directo sobre la función pulmonar[48], [49].Lograr un adecuado crecimiento en los primeros años es fundamental ya que las primeras etapas serán definitorias para el futuro. Diferentes autores han demostrado que la malnutrición en los primeros años de vida está asociada a déficit

de crecimiento en años posteriores como así también mayor deterioro de la función pulmonar[50], [51].

Una correcta evaluación del estado nutricional debe ser parte de los controles habituales de los pacientes. La fundación de Fibrosis Quística de USA recomienda que todos los niños alcancen un IMC por encima del percentil 50, los adultos mujeres un IMC de 22 y los adultos hombres un IMC de 23[52], pero este único parámetro puede subvaluar tanto la falta de progresión en talla como así también el adecuado contenido de masa magra corporal.

En un estudio reciente donde se evaluó composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) corporal total se observó que los varones evaluados que presentaban masa magra disminuida, ésta se asociaba a peor función pulmonar a pesar de que su IMC estuviera por debajo o por encima del percentil 50[53].

En la práctica clínica resulta complejo contar con herramientas para una correcta evaluación de la composición corporal. La bioimpedanciometría no ha demostrado ser adecuada para evaluar masa magra en esta población[54].

La pérdida de masa magra en pacientes con fibrosis quística afecta los músculos del diafragma y los músculos accesorios de la respiración, y por consecuencia, deteriora la función pulmonar[55]. Dicha pérdida se asocia a diferentes factores tales como inflamación, infección, disminución de la actividad física, alteración en el metabolismo de la glucosa, uso prolongado de glucocorticoides[56], y sobre todo se observa en adolescentes y adultos. Estos factores afectan tanto el estado nutricional de los pacientes como así también la respuesta a las intervenciones nutricionales.

La principal causa de morbimortalidad en la fibrosis quística (FQ) está relacionada con la enfermedad pulmonar. Diferentes estudios han demostrado que el grado de

afectación pulmonar es el principal factor pronóstico de la enfermedad y que una adecuada nutrición es un aspecto fundamental para evitar su deterioro. Las intervenciones nutricionales que muestran modificar claramente el pronóstico de la enfermedad son aquellas que se indican durante los primeros años de la vida[57]. Es necesario considerar que no existen razones para aceptar el déficit nutricional como parte de la enfermedad ya que los genotipos de la FQ no codifican para talla baja, retraso de la pubertad o fallo del crecimiento.

Los requerimientos de energía en pacientes con FQ están aumentados comparados con población sana, y difieren entre pacientes.

Los requerimientos de energía pueden ser muy variables de acuerdo con el estado clínico de cada paciente: entre un 110 y 200% superior al Gasto Energético de los individuos sanos[58].

.

II.3 Medición del Gasto Energético

El requerimiento de energía, definido como el aporte de energía necesario para lograr un balance energético adecuado, en un individuo de tamaño y composición corporal normal, y nivel de actividad física adecuado. Este cálculo debe considerar aspectos específicos en niños, embarazadas y madres que amamantan.

El gasto energético en reposo (GER) es la energía que consume un individuo en reposo en un ambiente neutro.

El gasto energético basal (GEB) corresponde a la energía consumida en condiciones estándar (luego de reposo de 12 a 18 hs, en ayuno, despierto,

relajado, en ambiente neutro). El GER corresponde a la energía consumida para los procesos vitales durante el reposo y difiere del GEB en alrededor de un 10%.

La evaluación del aporte de energía en cada paciente no debe ser subestimada en la nutrición clínica, sobre todo cuando se requieren de intervenciones nutricionales específicas (ej: nutrición enteral).

Contamos en la práctica con diferentes ecuaciones para determinar el gasto energético, pero la manera más precisa y reconocida globalmente, aunque con un costo muy alto de equipamiento, es la Calorimetría Indirecta.

La primera ecuación descripta fue la de Harris-Benedict[59], aún utilizada sobre todo en la población adulta. Se basó en el estudio de 239 individuos sanos lo que muestra diferencias al momento de ser utilizada sobre individuos desnutridos y/o con patologías complejas.

Las primeras ecuaciones de predicción para calcular el gasto de energía en reposo en población infantil fueron creadas en 1985 por Schofield[60] éstas consistieron en una serie de ecuaciones lineales que predecían el gasto de energía en reposo por sexo y grupo de edad, dentro de los que se incluían los grupos de escolares (3 a 10 años) y adolescentes (10 a 18 años), a partir del peso (Schofield-P) o de la combinación de la estatura y el peso (Schofield-PE). La inexactitud de éstas se calcula oscila entre 7 y 10%.

En el mismo año la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura con la Organización Mundial de la salud (FAO/OMS) publicaron sus ecuaciones para estimar el gasto de energía en reposo a partir de la información sobre sexo, edad y peso[61].

Tabla I: Ecuaciones para medición de gasto energético

Ecuación	Tipo de cálculo	Fórmula	comentario	Año publicación
Schofield[69]	Cálculo de GEB de niños sanos	**Schofield P:** **Varones:** 13.4 x P + 693 **Mujeres:** 17.7 x P + 695 **Schofield P/T** **Varones:** 16.25 x P + 137.2 x T + 515.5 **Mujeres:** 8.365 x P + 465 x T + 200	Niños sanos o enfermos agudos. Para niños con alteraciones del crecimiento usar Schofield P/T. Subestima el gasto en menores de 3 años	Schofield WN. Predicting basal metabolism rate, new standards and review of previous work. Hum Nutr: Clin Nutr, 1985; 39C:5-91.
Harris-Benedict[68]	Calcula REE	**Varones:** 66.47 + 13.75 x P + 5.0 x T – 6.76 x edad **Mujeres:** 655.10 + 9.56 x P + 1.85 x T – 4.68 x edad	Errores de cálculo en niños pequeños. Inapropiada para niños con alteraciones del crecimiento y de la composición corporal. En general sobrestima el	Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington, 1919.

			gasto	
FAO/OMS[61]	RRE de niños sanos o enfermos agudos	**Varones:** 0-3 a.: (60.9 x P (Kg) – 54 3-10 a.: (22.7 x P (Kg) + 495 10-18 a.: (17.5 x P (Kg) + 651 **Mujeres:** 0-3 a.: (61 x P (Kg) – 51 3-10 a.: (22.5 x P (Kg) + 499 10-18 a.: (12.2 x P (Kg) + 746	Niños sanos agudamente enfermos hospitalizados entre 2-12 años	WHO, 1985

Las ecuaciones de Schofield dan los resultados en MJ. 1MJ = 1.000kJ; 1kJ = 4,184kcal.

T: altura en m; E: edad en años; P: peso en kg;

El uso de las ecuaciones predictivas existentes está limitado por el hecho de que algunas de ellas fueron desarrolladas con individuos residentes de países industrializados, cuyas características físicas (ej.: estatura o composición corporal) pueden diferir sustancialmente. Las ecuaciones predictivas fueron desarrolladas con muestras en las que predominaban los niños de peso y estatura normales, por lo cual se desconoce si son aplicables a niños con obesidad o desnutrición crónica[62]. Actualmente persiste la controversia de cuál es la ecuación predictiva más apropiada, si bien la más utilizada en pediatría es la ecuación de Schofiel que incluye valores de peso y talla.

La calorimetría indirecta (CI) es el método estándar para la medición del gasto de energía en reposo sobre todo en pacientes con patologías agudas y crónicas.

El gasto de energía se estima a partir del consumo de oxígeno (O2) y la producción de bióxido de carbono (CO2).

Es un método no invasivo que permite estimar la producción de energía equivalente al GEB y la tasa de oxidación de los sustratos energéticos. La denominación de indirecta señala que el gasto metabólico se determina por medio de los equivalentes calóricos del oxígeno (O2) consumido y del dióxido de carbono (CO2) producido, cuyas cantidades difieren según el sustrato energético que esté siendo utilizado.

La producción de energía corresponde a la conversión de la energía química contenida en los nutrientes en energía química almacenada como ATP y, en la energía disipada como calor, durante el proceso de oxidación. Si se admite que todo el O2 consumido se utiliza para oxidar los sustratos energéticos (proteínas,

carbohidratos y lípidos) y, que todo el CO_2 producido se elimina por la respiración, es posible calcular la energía total producida por los nutrientes.

La CI se basa en el principio del intercambio de gases; la respiración en un calorímetro produce depleción de O_2 y acumulación de CO_2 en la cámara de aire.

El cociente respiratorio es un componente importante en la determinación de la CI y se define como la relación que existe entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2; tiene un valor de 1,0 para la oxidación de carbohidratos, de 0.81 para la proteína y de 0.71 para la grasa (32). Los métodos usados son los de circuito abierto y cerrado. En este último método, el CO_2 producido es absorbido dentro del sistema, se adiciona O_2 para mantener constante el volumen del gas. Benedict en 1918 elaboró un método con este principio y posteriormente Krogh y Roth desarrollaron un instrumento que medía el consumo de O_2 a partir de la reducción del volumen del gas por medio de un espirómetro. En 1920 se fabricó el espirómetro portátil de Benedict y Roth. La calorimetría con circuito abierto se ha realizado con diferentes métodos, entre ellos la bolsa de Douglas, Oxilog, capota ventilada, calorímetro de canopy y de cuerpo entero.

Ya fue comentado que los pacientes con fibrosis quística presentan un aumento de su gasto energético. Las causas del aumento del gasto energético en este grupo responden a varios factores:

- Aumento de la actividad de músculos respiratorios por deterioro de la función pulmonar

- Infección pulmonar crónica y su asociación con un estado inflamatorio crónico
- Aumento del consumo de O_2
- El defecto genético sobre todo en pacientes portadores de las mutaciones más graves
- El uso de ciertas drogas tales como estimulantes β_2

Los pacientes más comprometidos se ven beneficiados de una adecuada valoración del gasto energético para indicar en forma individualizada las intervenciones nutricionales.

III. Hipótesis de trabajo:

El estado inflamatorio secundario a la infección respiratoria en pacientes con fibrosis quística modifica el estado nutricional y el Gasto Energético Basal.

IV. Objetivo:

Analizar la asociación entre el estado nutricional y el Gasto Metabólico Basal con la Función Pulmonar y factores inflamatorios, en pacientes con fibrosis quística.

V. Material y Métodos:

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo.

Participaron los servicios de Neumonología, Nutrición y el Laboratorio Central del Hospital de Niños de La Plata.

La población estudiada fueron pacientes con Fibrosis Quística mayores de 6 años diagnosticados mediante prueba de sudor y/o estudio molecular. El límite en la

edad estuvo condicionado por la capacidad del niño a realizar pruebas de función pulmonar (FP).

Se evaluaron pacientes que ingresaron al Servicio de Neumología para ser tratados por cuadros de exacerbación pulmonar relacionados con la patología de base, en las primeras 48hs de su ingreso y en las 48hs previo al alta.

Se registraron edad, sexo, función pulmonar, bacteriología de las secreciones pulmonares, suficiencia pancreática, función hepática.

Todos los pacientes firmaron consentimiento y/o asentimiento informado de acuerdo a su edad. El presente protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Pediátricas IDIP (22 de noviembre del 2017).

V. 1. Criterios de inclusión:

Se incluyeron los niños mayores de 6 años con diagnóstico de fibrosis quística y que ingresaron para recibir tratamiento antibiótico por exacerbación pulmonar al Servicio de Neumonología por un período de seis meses.

V.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del presente estudio aquellos niños en los que la medición de GEB no pueda ser realizada en las condiciones previstas, que no pudieron realizar una prueba de FP o bien que los padres no dieron su consentimiento para el estudio.

Se excluyeron niños con alteración grave de la FP (VEF1 < 40%), hepatopatía severa (hipertensión portal) y aquellos pacientes con aislamiento de *Burkholderia cepacia.*

V.3. Mediciones realizadas

Se realizaron las siguientes mediciones al inicio y al final del tratamiento antibiótico del mismo paciente:

- **Antropometría (Peso, Talla, IMC)**

  Peso: sin ropa, el niño colocado en el centro de la plataforma, realizándose lectura en el centro del recorrido, hasta los 100gr completos. Se utilizará balanza de báscula Co. Ar. Me Serie E9637.

  Talla: El sujeto estará de pie, con sus talones, nalgas y cabeza en contacto con la superficie vertical. Los talones permanecen juntos, los hombros relajados y ambos brazos al costado del cuerpo para minimizar la lordosis. La cabeza debe sostenerse de forma tal que el borde inferior de la

órbita esté en el mismo plano horizontal que el meato auditivo externo (plano de Frankfürt) y paralelo al piso. Se le pide al niño que haga una inspiración profunda, que relaje los hombros y se estire, haciéndose lo más alto posible mientras se tracciona suavemente la cabeza hacia arriba. El estiramiento minimiza la variación en estatura que ocurre durante el día. Se desliza entonces una superficie horizontal hacia abajo a lo largo del plano vertical y en contacto con éste, hasta que toque la cabeza del sujeto. Se efectúa entonces la lectura hasta el último milímetro completo. Se utiliza un tallímetro de pared HoltainLimited. Made in Britain.

Se calculó el **Índice de Masa Corporal**: **IMC** (peso [kg]/talla [m]2) y se comparará con tablas de referencia publicadas por OMS IMC, 2-19 años: Puntaje Z ≤ 2 se considera desnutrición, entre -1 y -2 riesgo de desnutrición, -1 y +1 rango normal, ≥1sobrepeso, puntaje Z ≥ 2 obesidad, ≥ 3 obesidad grave, utilizando las tablas de referencia OMS para sexo y edad. (4)OMS.

- **Medición de Gasto Energético Basal (GEB)** mediante circuito abierto de calorimetría indirecta (Quark RMR, Cosmed®) bajo Canopy (Ver Figura 2).

Figura 2:

Equipo de Calorimetría Indirecta.

El Canopy permite al paciente respirar espontáneamente, mejorando el confort. El uso de máscaras en niños produce aumento de la frecuencia respiratoria pudiendo alterar los resultados. El calorímetro determina consumo de O2 (VO2), la producción de CO2 (VO2) calculando el Gasto Energético a partir de este intercambio. Estos datos son comparados con la ecuación de Schofield Peso-Talla, considerada la fórmula que más se aproxima a la medición del Gasto Energético por Calorimetría Indirecta en pediatría[63],[64]. La diferencia entre el Gasto Energético medido por Calorimetría Indirecta y por ecuación de Schofield P-T se expresa en el porcentaje por debajo o por encima de la ecuación.

Se detalla a continuación la ecuación de Schofield Peso-Talla según sexo y edad en niños.

*** Ecuación de Schofield para el cálculo del requerimiento energético[65]**

Niños entre 0-3 años Kcal/día

Schofield (P T):

niños GMB = 0.167 x Peso + 1517.4 x Talla – 617.6

niñas GMB = 16.25 x Peso + 1023.2 x Talla – 413.5

Niños entre 10-18 años Kcal/día

Schofield (P T):

niños GMB = 16.25 x Peso + 137.2 x Talla + 515.5

niñas GMB = 8.365 x Peso + 465 x Talla + 200

Abreviaturas: P: peso en kilos, T: talla en metros; GMB: gasto metabólico basal; GER: gasto energético de reposo

Los pacientes concurrieron en ayuno al Servicio de Nutrición donde hay un box específico para estas evaluaciones. Se constató que el niño no tuviera hipertermia al momento de la prueba y que no haya recibido broncodilatadores en las últimas 2 horas. El niño permaneció acostado

durante 4 hs. para luego realizar la evaluación que requiere de un tiempo de 45' [66].

Las determinaciones de GEB se realizaron dentro de las primeras 48hs de ingreso al hospital y al final del tratamiento antibiótico.

Siguiendo procedimientos estandarizados, el VO2 y el VCO2 fueron medidos con un equipo de calorimetría indirecta marca Cardio Coach, calibrado una sola vez por la mañana antes de las evaluaciones. Los niños fueron citados con ropa deportiva y tenis, sin haber ingerido alimentos por lo menos 3 horas antes de la evaluación. Cada niño fue medido en dos ocasiones por la mañana. Antes de cada medición los

niños permanecían sentados en reposo por lo menos 20 minutos. La medición del intercambio de gases se realizó por un periodo aproximado de 12 minutos, durante el cual los niños estuvieron sentados, despiertos, sin realizar ningún movimiento que involucrara esfuerzo físico, lo más tranquilos posible, viendo una película y

respirando a través de la mascarilla. Las mediciones las realizaron dos pasantes de la licenciatura en nutrición capacitadas en el manejo del equipo siguiendo protocolos estandarizados y las indicaciones del fabricante. Para garantizar la calidad de las mediciones la medición de gases se terminó cuando el coeficiente de variación fue menor a 10% durante un lapso de 5 minutos. El gasto de energía en reposo se obtuvo utilizando los valores de VO2 y VCO2 medidos utilizando la

ecuación abreviada de Weir:11 gasto de energía en reposo = 3.9 × VO2 + 1.1 × VCO2

- **Medición de función pulmonar (FP)**: se realizó mediante pletismografía corporal total, evaluándose los parámetros de Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF_1), Capacidad Vital (CV), Relación VEF_1/CV, Volumen Residual (VR), Capacidad Pulmonar Total (CPT), Relación VR/CPT, Resistencia de la vía aérea (Raw), expresándose los mismos en valores absolutos y porcentaje en relación al valor teórico para edad, y talla. Estas pruebas fueron realizadas en el laboratorio de función pulmonar del Servicio de Neumonología del Hospital de Niños.

- **Estudio bacteriológico de secreciones respiratorias** obtenido por expectoración, en los medios de rutina para Fibrosis Quística: Agar Chocolate, Agar eosina azul de metileno, Chapman y BCSA. Los mismos fueron procesados en el laboratorio del Hospital Sor Ludovica y constituyen

- parte de las muestras que se realizan por protocolo en la asistencia de los pacientes durante la hospitalización.

- **Hemograma con recuento de neutrófilos y plaquetas, PCR y eritrosedimentación** (ERS) que será procesado en el laboratorio del

Hospital Sor María Ludovica y constituyen parte de las muestras que se realizan por protocolo en la asistencia de los pacientes durante la hospitalización.

VI: Análisis de los resultados

Los datos obtenidos fueron analizados mediante programa SPSS.

Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y las numéricas mediante medidas de tendencia central y dispersión: media ± DS.

Las diferencias entre el inicio y fin del tratamiento se analizaron mediante test de Student pareado y la correlación entre variables mediante correlación de Pearson y Spearman según la distribución. Se consideró significativo un error alfa de 5% ($p < 0,05$).

VI. Consideraciones Éticas:

Los pacientes se incluyeron previo la firma de consentimiento/asentimiento informado.

Para proteger la identidad de los participantes, los datos personales fueron disociados e incorporados a una base de datos con un código. Los datos serán

animizados y se mantendrá su confidencialidad de acuerdo con la ley N° 25.326 de protección de datos personales.

El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del IDIP/Hospital de Niños de La Plata.

VII. Resultados

Sobre 17 pacientes observados 13 completaron el protocolo. Edad media: 12,6 años. 46% fueron sexo femenino. Fueron realizadas 26 mediciones de GEB mediante calorimetría indirecta. Todos presentaban insuficiencia pancreática. El 30% presentó infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa.* No hubo alteraciones hepáticas en el grupo analizado.

De los datos analizados observamos que: el IMC de ingreso tuvo una media de z score de -0,73 (DS 1,01), y una media de z score de egreso de -0,55 (DS 0,97) sin diferencias significativas entre ambos valores (Ver tabla 2).

La función pulmonar mostró diferencias significativas entre el comienzo y final del tratamiento: expresada por VEF1 absoluto (x139/x1,69 p 0,001 y un % del predicho (x57/x72,45 p<0,001) (Ver Tabla 2)

Hubo un descenso estadísticamente significativo de la ERS (p 0,03), no así de la PCR (*p 0,256*). (Ver Tabla 3).

En relación a los valores de GEB se observó que al ingreso los pacientes presentaron una media de 1327,46 Kcal/día (DS 298,45) y al egreso 1476,46 Kcal/día (DS 354,41) no observando diferencias estadísticamente significativas. Comparados estos resultados con la ecuación de Schofield los mismos arrojaron un valor medio 109% superior (r e/ 84 y 135%) al ingreso y 117% (95-139%) al egreso (Ver Tabla 2). El 70% de los pacientes analizados mostró valores por encima del cálculo por ecuación de Schofield de GEB.

Tabla 2: Diferencias entre valores de IMC y GEB entre el inicio y final del período observado

	Inicio	**Final**	
IMC*	-0,73 (1,01)	-0,55 (0,97)	NS**
GEB* Kcal/día	1327, 46 (298,45)	1226,15 (225,15	NS**

*Media y Desvío Standard

** Diferencias no significativas

Tabla 3: Diferencias entre valores de medias de FEV_1, VEF_1 abs. (litros), ERS y PCR entre el comienzo y final del período observado

Función pulmonar	Inicio	Final	
FEV_1 (% del predicho)	57	72.45	P 0,01
VEF_1 abs (litros)	1.39	1.69	P 0.001
ERS (mm/h)	37,25	25,25	P 0,03
PCR mg/L	6,5	1,3	P 0,256

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (% del predicho)

VEF1 abs (litros)

ERS: Velocidad de eritrosedimentación (mm/h)

PCR: Proteína C reactiva (mg/l)

VIII. Discusión:

Nuestros resultados muestran que el GMB medido por calorimetría indirecta fue elevado en la mayoría de los pacientes con fibrosis quística analizados, pero no se hallaron diferencias significativas entre el comienzo y el final del tratamiento de las exacerbaciones pulmonares a pesar de la mejoría de la función pulmonar.

Las recomendaciones para la ingesta de energía de pacientes con fibrosis quística fueron recientemente publicadas en las guías australianas[67]. Las mismas coinciden con otras publicaciones anteriores y describen una alta variabilidad en los requerimientos energéticos de este grupo entre el 110 a 200% del GEB por lo que mencionan la necesidad de la evaluación individual y el monitoreo de la respuesta nutricional.

Los cálculos del GER pueden ser valorados según ecuaciones tales como Harris-Benedict (1918-1984)[68], Shofield[69] u OMS (1985)[70]. Para pacientes con Fibrosis Quística no existe consenso en la ecuación a utilizar, pero en general en pacientes con patologías crónica pediátricas la ecuación de Shchofiel (P/T) es la más usada[71], aunque podría subestimar los requerimientos. En el presente estudio el 70% de los pacientes analizados presentaron valores de GEB medidos por calorimetría indirecta superiores a los valores calculados por ecuación de Schofiel.

Las ecuaciones de Harris-Benedict y las de la OMS subestimaron los requerimientos de energía según algunos autores[72],y estas dificultades son aún mayores frente a pacientes críticos u hospitalizados[73].

La Calorimetría Indirecta es la metodología de medición de gasto Energético más usada en la nutrición clínica, como así también en fibrosis quística[74], [75]. Es un método no invasivo, con muy alto costo de equipamiento, y con dificultades en la aplicación clínica habitual. Se aplica mayormente en la investigación de nutrición clínica sobre diferentes patologías.

Las publicaciones sobre resultados de medición de GEB en fibrosis quística son escasas y con resultados variados. Stallings V y col[76] publicaron uno de los primeros estudios en el cual estudiaron el GMB por medio de calorimetría indirecta en 14 pacientes con afectación pulmonar leve a moderada al comienzo y al final de una hospitalización para tratamiento antibiótico por exacerbación

pulmonar. Los resultados observados mostraron que no hubo variaciones significativas entre las mediciones.

Burdet y col.[77] en un estudio similar al mencionado observó que pese a una disminución en marcadores inflamatorios (PCR, TNFα) luego de ser tratados con antibióticos esto no reflejó cambios significativos en el GMB.

En otro estudio de Bell y col.[78] que incluyó 22 adultos colonizados con *Pseudomonas aeruginosa* pudo observar a diferencia de los estudios mencionados una disminución de factores inflamatorios junto con una reducción del GMB luego del tratamiento por exacerbación pulmonar. Castro y col. hallaron los mismos resultados estudiando 17 pacientes pediátricos[79].

En el presente estudio analizamos una población pediátrica en la que encontramos resultados similares a los estudios de Stallings[36] y Castro[39]. Observamos que, pese a la mejoría de la función pulmonar y la disminución de la ERS como valor representativo de inflamación, no hubo asociación con reducción del GMB. Si bien la PCR disminuyó entre las mediciones no arrojó diferencias significativas.

Los valores de GMB estuvieron aumentados en la mayoría de los pacientes al inicio y final del estudio con valores máximos de 135%y 139% al inicio y final del tratamiento respecto de la estimación por la ecuación de Schofield; esto muestra los altos requerimientos de energía que presentan estos pacientes.

En este trabajo se evaluó el IMC, pero no se evaluaron los compartimentos de la composición corporal. Por el corto plazo podemos inferir que la ganancia de peso es asociada a un aumento de la masa grasa. Siendo la masa magra el principal determinante del gasto energético poder asociar el GMB con la composición corporal podría ser de utilidad en estudios futuros.

IX. Conclusiones

El GMB medido por calorimetría indirecta fue elevado en la mayoría de los pacientes con fibrosis quística analizados, pero no se hallaron diferencias significativas entre el comienzo y el final del tratamiento de las exacerbaciones pulmonares a pesar de la mejoría de la función pulmonar y de los factores de laboratorio asociados con inflamación que fueron estudiados.

X. Bibliografía

[1] Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. Pediatr Ann. 2019 Apr 1;48(4): e154-e161.

[2] Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Arch Argent Pediatr. 2021 Feb;119(1): s17-s35.

[3] Rochester DF, Esau SA. Malnutrition and the Respiratory System. Chest 1984; 85: 411-15

[4] Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2013; 162:530. e1–535.e1.

[5] Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol 1988; 41:583– 91.

[6] CFF Registry 2015. https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf

[7] Segal E, Fernandez A, Rentería F. Fibrosis Quística- Ed Journal. 2004. Cap. 15. Nutrición. 261-281.

[8] Woestenenk JW, Castelijns SJ, Van der Ent CK, et al. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review J of Cystic Fibrosis 2013; 12: 102–115

[9] Connett GJ, Pike KC. Nutritional outcomes in cystic fibrosis – are we doing enough? Paed Resp Reviews 2015; 16S 31–34

[10] Stallings V, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. J Am Diet Assoc. 2008; 108:832-839.

[11] Kaplan AS, Zemel B, Neiswender KM. Resting energy expenditure in clinical pediatrics: measured vs. predicted equations. J Pediatr 1995; 127: 200-205.

[12] Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect Calorimetry: A practical guide for clinicians. NCP 2007; 22: 377-388.

[13]Pencharz PB, Measuring resting expenditure in clinical practice. J Ped 1995; 127: 127: 269-71.

[14] Stallings V. and Zemel B, Role of disease in Energy Balance in children. Am J Human Biol, 1996; 8: 189-198

[15] Eckrich J, Zissler UM, Serve F. Airway inflammation in mild cystic fibrosis. J of Cystic Fibrosis 2017; 16: 107–115

[16] Stallings V, Tomezsko J, Schall J, et al. Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis. Clinical Nutrition 2005; 24: 737-745.

[17] Tomenzsko J, Stallings V, Kawchak J, et al. Energy Expenditure and genotype of children with Cystic Fibrosis. Pediatr Res 1994; 35: 451-460.

[18] Zemel B, Kawchak D, Cnaan A, et al. Prospective evaluation of Resting Energy Expenditure, Nutritional Status, Pulmonary Function and Genotype in children with Cystic Fibrosis. Ped Res 1996; 40: 578-586

[19] Dorlo L, Røksund O, Helgheim V, Rosendahl K, et al. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2002; 1: 131–136.

[20] Castro M, Diamanti M, Gambarara S, Bella V et al. Resting energy expenditure in young patients with cystic fibrosis receiving antibiotic therapy for acute respiratory exacerbations. Clinical Nutrition 2002; 21(2): 141–144

[21]Kamimura MA, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Serum and cellular interleukin-6 in hemodialysis patients: relationship with energy expenditure. Nephrol Dial Transplant. 2007 Mar;22(3):839-44.

[22] Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. Am J Dis Child. 1938; 56:344-9.

[23] Blackfan KD, May CD. Inspissation of secretion and dilatation of ducts and acini, atrophy and fibrosis of the pancreas in infants. A clinical note. J Pediatr. 1938; 13:627-34.

[24] Farber S, Shwachmann H, Maddock CL. Pancreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. J Clin Invest. 1943; 20:827-33.

[25] Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration of the etiology. Am J Dis Child. 1946; 72:62-80.

[26] Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics. 1953; 12:549-63. 23.

[27] Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpina by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 23:545-9.

[28] Le Grys VA. Sweat Testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. J Pediatr 1996; 129: 892-7.

[29] CrossleyJR, Elliot RB, Smith PA. Blood spot Screening for Cystic Fibrosis in the newborn. Lancet; 1979: i472-74

[30] Rommens JM, Ianuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene. Chromosome walking and jumping. Science 1989, 245: 1059-1065.

[31] Tsui L, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. Science. 1985; 230:1054-7.

[32] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005 May 12;352(19):1992-2001.

[33] De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. Presse Med. 2017 Jun;46(6 Pt 2): e97-e108.

[34] Croizer DN. Cystic fibrosis: A not so fatal disease. Pediatr Clin North Am. 1974; 21:935-48.

[35] Corey M, Farewelly V. Determinants of mortality for cystic fibrosis in Canada 1970-1989. Am J Epidemiology 1996; 143: 1007-17.

[36] Khaw KT, Adeniyl-Jones S, Gordon D, Polombo J, Suskind R. Efficacy of pancreatin preparations on fat and nitrogen absorptions in cystic fibrosis. Pediatr Res. 1978; 12:437

[37] Knowles MR, Gatzy JT, Boucher RC. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. N Eng J Med. 1981; 305:1489-95.

[38] Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. Nature. 1983; 301:421-28

[39] Bals R, Weiner DJ, Meegalla RL: Salt-independent abnormality of antimicrobial activity in cystic fibrosis airway surface fluid. Am J Respir Cell Mol Biol 2001; 25: 21-5.

[40] Garcia-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Patients with Chronic Inflammatory Airway Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(12):3800.

[41] Vega-Briceño Luis E, Sánchez D. Ignacio. Fibrosis quística: Actualización en sus aspectos básicos. Rev. chil. pediatr. 2005; Jul 16; 76(5): 464-470.

[42] Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. Cap. 9 Fibrosis quística. Escobar Héctor y col. https://www.seghnp.org/documentos/protocolos-diagnostico-terapeuticos-de-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion

[43] Carrocio A, Verghi F, Santini B, et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption. Dig Dis Scien. 2001; 6:1335-42.

[44] Guarner L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística L. Gastroenterol Hepatol. 2005;28(Supl 2):29-32.

[45] Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318-331.

[46] Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Registry, 2013 Annual Data Report.

[47] Böelle P,Viviani L, Busson P, Olesen H, Ravilly S, Stern M. References percentiles for FEV1 and BMI in European children and adults with cystic fibrosis. Orphanet J of Rare Dis. 2012 7:64

[48] Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. J Am Diet Assoc. 2001 Apr; 101(4):438–42.

[49] Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. J Am Diet Assoc. 2001 Apr; 101(4):438–42.

[50] Heltshe S, Borowitz D, Leung D, Ramsey B, and Mayer-Hamblett N. Early attained weight and length predict growth faltering better than velocity measures in infants with CF. *J Cyst Fibros*. 2014 December; 13(6): 723–729

[51] Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, Flume PA, Morgan WJ. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. J Pediatr. 2015 Nov;167(5):1081-1088

[52] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008;108(5):832–910.

[53] Sheikh S, Zemel B, Stallings V, Rubenstein R and Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. Front Pediatr. 2014. 27; 2: 33.

[54] Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, Colombo C. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2015 Nov;14(6):784-91

[55] 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) 6(6):384–90.

[56]Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD. Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition,and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med (2002) 165(4):495–500.

[57] Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, Flume PA, Morgan WJ. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are

Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. J Pediatr. 2015 Nov;167(5):1081-1088.

[58] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008;108(5):832–910.

[59] Harris AJ, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institution. 1919; 279: 3, 48-49.

[60] Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. Hum Nutr Clin Nutr 1985;39(1):5-41.

[61] FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organization Technical Report Series no. 724, 1985.

[62] Becerril-Sánchez ME, Flores-Reyes M, Ramos-Ibáñez N, Ortiz-Hernández L. Ecuaciones de predicción del gasto de energía en reposo en escolares de la Ciudad de México. Acta Pediatr Mex 2015; 36:147-157.

[63] Aaron S, Kaplan DO, Zemel B et al. Resting Energy Expenditure in clinical pediatrics: Measured vs. prediction equations. J Ped 1995; 127: 200-5. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 839-844.

[64]Sentongo T, Tershakovec A, Mascarenhas M, et al. Resting energy expenditure and prediction equations in young children with failure to thrive. J Pediatr 2000; 136: 345-50

[65] Schofield WN. Predicting basal metabolic rate: new standards and review of previous work. Hum NutrClinNutr 1985; 39 (suppl 1): 5-41 CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: J Am Diet Assoc. 1998; 98:795-806.

[66] Haugen H, Lingtak-NeaderCh and Li F. Indirect calorimetry: A practical Guide for Clinicians. Nutr Clin Pract 2007; 22: 377-388.

[67] van der Haak N, King SJ, Crowder T, Kench A, Painter C, Saxby N; Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand Authorship Group and Interdisciplinary Steering Committee. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. J Cyst Fibros. 2020 Jan;19(1):16-25.

[68] Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918; 4:370-373.

[69] Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39(suppl 1):5-41

.

[70] . Energy and protein requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU.Expert Consultation. *World Health Organization Technical Report Series*. 1985; 724:1-206.

[71] Martinez Costa C, Pedrón Giner C. Generalidades sobre la nutrición enteral y Parenteral. Cap 40., pág 404. Nutrición en Pediatría, Setton-Fernández. Ed. Panamericana 2da Edición 2021.

[72] Fuster CO, Fuster GO, Galindo AD, Galo AP, Verdugo JM, Lozano FM. Analysis of energy expenditure in adults with cystic fibrosis: comparison of indirect calorimetry and prediction equations [in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43:366-372.

[73] Blasco Redondo R. Resting energy expenditure; assessment methods and applications. *Nutr Hospital*. 2015;31(suppl 3):245-254.

[74] Psota T, Chen KY. Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67:436-442.

[75] Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Vamvakoudis E, Nousia-Arvanitakis. S. Resting energy expenditure in cystic fibrosis as an indicator of disease severity. *J Cystic Fibrosis*. 2007; 6:131-136

[76] Stallings V A, Fung E B, Hofley P M, Scanlin T F. Acute pulmonary exacerbation is not associated with increased energy expenditure in children with cystic fibrosis. J Pediatr 1998; 132:493–499

[77] Burdet L, Hugli O, Aubert J D, Scutz Y, Roulet M, Fitting J W. Effect of elective antibiotic therapy on resting energy expenditure and inflammation in cystic fibrosis. Eur J Pediatr 1999; 158:711–716

[78] Bell S C, Bowerman AM, Nixon L E, Macdonald IA, Elborn J S,Shale D J. Metabolic and inflammatory exacerbation in adults with cystic fibrosis. Eur J Clin Invest 2000; 30(6): 553–559

[79] Castro M, Diamanti A, Gambarara M, Bella S, Lucidi V, Papadatou B, Ferretti F, Rosati P, Rupi E. Resting energy expenditure in young patients with cystic fibrosis receiving antibiotic therapy for acute respiratory exacerbations. Clin Nutr. 2002 Apr;21(2):141-4.