



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL GASTO ENERGETICO
EN REPOSO EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA,
ASMA Y UN GRUPO CONTROL SANO”**

TESIS

Tesis para optar por el título en la Especialidad de:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Sergio Miranda Gallardo.

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. José Luis Lezana Fernández.

ASESORES:

Dra. Ruth Saraí Aldana Vergara.



MÉXICO D.F.

MARZO 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL GASTO ENERGETICO EN
REPOSO EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA, ASMA Y
UN GRUPO CONTROL SANO.”**

PRESENTA

Dr. Sergio Miranda Gallardo.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Luis Lezana Fernández.

**Medico Adscrito al Departamento de Neumología y Fisiología Pulmonar.
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

ASESOR DE TESIS

Dra. Ruth Saraí Aldana Vergara.

**Jefe del Departamento de Neumología y Fisiología Pulmonar.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.**

II. DEDICATORIA

*Primero agradeceré a Dios;
por el privilegio de ser su hijo
y la oportunidad de realizar
lo que más me gusta en la vida.*

*A mi Hija Ximena por ser la
Inspiración de todos mis esfuerzos
Por que eres la luz a mi vida
TE AMO HIJA*

*Rocío, mi esposa; la mejor parte
De cada día de mi vida
Por todo tu apoyo y comprensión.*

*A mi papá, espero que en donde estás
También estés orgulloso de mí
Como yo lo estoy de ti
(Me haces mucha falta para disfrutar
Juntos nuestros logros, TE EXTRAÑO).*

*A mis hermanos, César que has sido
Como mi Padre; GRACIAS
Mayela; aunque estamos lejos
Siempre estás en nuestro corazón.*

*A mis amigos... siempre en las
buenas y en las malas.*

*A mis maestros (LOS MEJORES)
Dr. Lezana, Dra. Aldana,
Dra. Jamaica, por ser parte
de mi formación. Por todo gracias ...
Dr. Mario Vargas: por su paciencia
Tiempo y dedicación GARCÍAS.*

*A los pacientes del servicio de
neumología, por permitirme aprender
y por la confianza depositada en nosotros.*

I. INDICE.

	Página.
I. INDICE.....	03
II. DEDICATORIA.....	04
III. RESUMEN.....	05
IV. ANTECEDENTES.....	08
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
VI. JUSTIFICACION.....	13
VII. OBJETIVOS.....	14
VIII. HIPÓTESIS.....	14
IX. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
X. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	22
XI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	23
XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS.....	24
XIV. DISCUSIÓN.....	31
XV. CONCLUSIONES.....	33
XVI. BIBLIOGRAFIA.....	34
XVII. ANEXOS.....	37

III. RESUMEN

Título: “Estudio comparativo del gasto energético en reposo en niños con fibrosis quística, asma y un grupo control sano.”

Miranda-Gallardo S, Aldana-Vergara RS, Lezana-Fernández JL (autor correspondiente).

Antecedentes: La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más común en caucásicos y los efectos adversos sobre el estado nutricional son bien reconocidos. Varios estudios han identificado una fuerte relación entre la malnutrición y la mortalidad, además de que las deficiencias nutricionales están relacionadas con alteraciones en el metabolismo de la energía en las personas que tienen FQ, las cuales son multifactoriales. La baja ingesta de calorías disminuye la absorción de energía y el incremento del gasto de la misma ha sido documentado en todos los pacientes con FQ, en particular, el gasto energético en reposo (REE), el cual parece estar dado por un aumento por unidad de masa celular en niños malnutridos con FQ y que no puede ser explicado completamente por la inflamación pulmonar. Ello hace evidente que muchos de los pacientes con FQ perpetúan su desnutrición a pesar de una aparentemente alta ingesta calórica y el uso de suplementos enzimáticos.

Moudiou y cols, demostraron un incremento en el REE en pacientes con insuficiencia pancreática (IP) ($113,3 \pm 2,5\%$), en comparación con el grupo de pacientes con páncreas suficiente ($98,9 \pm 2,5\%$) y sujetos sanos, concluyendo que el REE es un indicador objetivo de la gravedad y progresión de los pacientes con FQ. Mc Cauley y cols., reportan un incremento en el REE en pacientes con FQ independientemente del estado nutricional, por otro lado Fried y cols, determinan que el incremento en el REE del paciente con FQ parecer estar más relacionado con la caída en la función pulmonar.

Planteamiento del problema: ¿Cual es el gasto energético en reposo real del paciente con FQ en México y cuáles son las variables que inciden sobre él? ¿Existe diferencia en el gasto energético en reposo en pacientes con FQ en comparación con pacientes asmáticos o con un grupo control de pacientes sanos?

Justificación: No existen estudios en población mexicana que determinen el gasto energético en reposo en pacientes con FQ ni sus diferencias con otras poblaciones, como pacientes con asma y/o niños sanos. En los pacientes con FQ la desnutrición al momento del diagnóstico, se identifica en casi el 75% de los casos (fuente; archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A.C.), la cual en muchos de los casos persiste a pesar de un adecuado seguimiento nutricional y la administración de suplementos enzimáticos. Es un hecho que la desnutrición y el bajo aporte energético se relacionan con peor función pulmonar, mayor morbilidad y riesgo de muerte. Por ello consideramos de suma importancia conocer el gasto energético en reposo en este tipo de pacientes, lo cual llevará necesariamente al diseño de mejores estrategias alimentarias, disminuir la

morbilidad del padecimiento y en estudios subsecuentes de seguimiento demostrar un menor deterioro en la función pulmonar y mejor sobrevida.

Objetivo general: Comparar el gasto energético en reposo en un grupo de niños con fibrosis quística, asma y un control sano NO RELACIONADO.

Objetivos específicos:

- Conocer el gasto energético en reposo (REE) en niños mexicanos con fibrosis quística.
- Comparar los resultados de REE obtenidos en el calorímetro con las formulas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cálculo de requerimientos calóricos.
- Correlacionar el REE de los pacientes con FQ con su estado nutricional.
- Determinar la relación entre gasto energético y gravedad de la enfermedad pulmonar.
- Determinar la relación entre el gasto energético con la mutación del gene CFTR (Gene Regulador de Conductancia Transmembranal en Fibrosis Quística).
- Determinar la relación entre gasto energético y la colonización crónica de la vía aérea.
- Comparar el gasto energético de los pacientes con FQ, con el grupo de pacientes asmáticos.
- Comparar el gasto energético del los pacientes con FQ con un grupo control de niños sanos.

Hipótesis: ¿Nuestra población de pacientes con FQ tendrá un incremento del gasto energético en reposo de un 4 a un 33% mayor en comparación con individuos sanos como se describe en la literatura?

¿La magnitud de cambio esperada en el REE para el grupo de pacientes asmáticos con respecto al grupo control sano se espera sea de un 14% como se describe en la literatura?

Metodología: Estudio: Prolectivo, Transversal, Observacional y Comparativo de casos y controles.

Criterios de Selección: Se seleccionaron pacientes de sexo indistinto procedentes de la Clínica de FQ del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con edades comprendidas entre los 96 y los 216 meses, con diagnósticos de FQ por medio de dos determinaciones de cloros en sudor por el método de Gibson y Cooke y/ó estudio genético con identificación de dos mutaciones relacionadas con FQ, pacientes con diagnóstico conocido de asma leve persistente demostrada a través de prueba de reversibilidad con aplicación de B2 y datos clínicos, por último un grupo control sano. Se excluyeron a pacientes con enfermedad concomitante y se eliminaron a quienes no pudieron realizar espirometría que cumpliera con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad conforme a los criterios de la American Thoracic Society (ATS).

Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico de fibrosis quística, asma leve intermitente y un grupo control sano NO RELACIONADO.

Población elegible: Pacientes pediátricos con diagnóstico de fibrosis quística, asma leve intermitente, quienes acuden a la consulta del servicio de Neumología Pediátrica, así como a la consulta de Pediatría general para control de niño sano.

Descripción de variables: Edad, sexo, genotipo, germen aislado, edad actual, Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo, reversibilidad, peso, talla, índice de masa corporal, como variables dependientes. Las variables independientes son; Gasto energético en reposo (REE), Consumo de O₂ (VO₂), producción de CO₂ (VCO₂), coeficiente respiratorio (QR).

Análisis estadístico: Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se corroboró que los resultados de las variables de intervalo tuvieron una distribución normal. Por lo tanto, en estas variables los resultados se expresaron como promedio y error estándar, y para evaluar diferencias entre los tres grupos estudiados se realizó análisis de varianza seguido de prueba de Tukey. Se empleó prueba t de Student no pareada para comparar el valor de RER en niños con FQ de acuerdo al microorganismo aislado (con vs sin aislamiento) o a IMC (<percentila 10 vs ≥percentila 10). Para evaluar si la diferencia observada en el RER real vs el RER predicho por las fórmulas de Harris-Benedict (y OMS en el caso de FQ) es diferente de 0 se empleó prueba t de Student para una sola muestra. En el caso del IMC, además de evaluarlo en términos absolutos también se evaluó como porcentaje del ideal según las tablas de CDC y se agrupó en 10 categorías, por lo que para este análisis se empleó prueba de Kruskal-Wallis seguida de prueba de Dunn. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes y sus diferencias entre los tres grupos estudiados se evaluaron mediante prueba chi-cuadrada. Se empleó también el análisis de regresión y de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre dos variables. Se considerará que hubo significancia estadística con una $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS 10 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

Consideraciones éticas: Se trató de un estudio de riesgo mínimo para lo cual se anexa una carta de consentimiento informado escrito para cada grupo de pacientes, diseñada conforme a la norma oficial de la Secretaría de Salud y de la cual se entregó una copia a los padres y/o tutores. De la misma forma de anexa carta de asentimiento para los pacientes mayores de 8 años aceptando participar en nuestro estudio.

Este estudio fue evaluado Y APROBADO por la Comisión de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez, la información obtenida durante el estudio será mantenida en estricta confidencialidad.

IV. ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más común en caucásicos y sus efectos adversos sobre el estado nutricional son bien reconocidos ⁽¹⁾. Varios estudios han identificado una fuerte relación entre malnutrición y mortalidad, aunado a las deficiencias nutricionales y su relación con alteraciones en el metabolismo de la energía en los sujetos que padecen FQ, los cuales son multifactoriales. La baja ingesta de calorías disminuye la absorción de energía y el incremento del gasto de la misma ha sido documentado en todos los pacientes con FQ, en particular, el gasto energético en reposo (REE), el cual parece estar dado por un aumento por unidad de masa celular en niños malnutridos con FQ y que no puede ser explicado completamente por la inflamación pulmonar. Ello hace evidente que muchos de los pacientes con FQ perpetúan su desnutrición a pesar de una aparentemente alta ingesta calórica y el uso de suplementos enzimáticos.

En las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con FQ. Esto se debe tanto a la mejora del diagnóstico (en población pediátrica y adulta) como al tratamiento integral en unidades de FQ, donde destacan los avances recientes en el tratamiento antibiótico (oral, inhalado e intravenoso), la incorporación de enzimas pancreáticas ácido-resistentes en los años ochenta y el correcto seguimiento nutricional ^(2,3,4 y 5)

La génesis de la desnutrición está motivada por un desequilibrio entre el consumo energético y el gasto calórico, que viene determinado por 3 factores: el aumento de los requerimientos, el descenso de la ingesta y el aumento de las pérdidas ⁽⁶⁾.

La desnutrición es una complicación frecuente en pacientes con FQ ⁽⁷⁾. Se han reportado requerimientos de energía de 4 a 33% mayores en relación a individuos sanos. Si esto es causado o no por un defecto primario o por el metabolismo de la energía, sigue siendo un asunto de controversia.

Moudiou T y cols. ⁽⁸⁾, reportaron la relación entre el gasto energético en reposo (REE) y la gravedad de la enfermedad en FQ en un grupo de 38 pacientes (32 con insuficiencia pancreática (IP) y 6 con suficiencia pancreática. El aumento del REE, expresado como porcentaje del valor predicho (REE%) fue mayor en los pacientes con IP ($113,3 \pm 2,5\%$), en comparación con los pacientes suficientes pancreáticos y sujetos sanos ($98,9 \pm 2,5\%$). El aumento del REE% en el grupo de IP no se vio afectado por género y mostró una fuerte correlación con el estadio clínico de los pacientes ($r = - 0,641$). Concluyeron que el porcentaje previsto del REE es un indicador objetivo de la gravedad de la enfermedad y su progresión, así como la necesidad de medir el gasto calórico en la evaluación de los pacientes con FQ.

McCauley J, y cols. del James Fairfax Institute of Clinical Nutrition en la Universidad de Sydney ⁽⁹⁾ demostraron que la insuficiencia pancreática y la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) incrementan el REE independientemente del estado funcional pulmonar. Esto parece confirmarse con el estudio realizado por Steinkamp G. y cols.⁽¹⁰⁾, quienes analizaron los cambios en las tasas del metabolismo después del tratamiento antipseudomónico midiendo el REE en 29 pacientes con FQ de larga evolución, antes y después de un lapso de 2 semanas del tratamiento antibiótico por colonización crónica por *Ps. aeruginosa*. Posterior al tratamiento, la media del REE disminuyó significativamente en un 6.2% del valor predicho y esta disminución correlaciono negativamente con los valores basales del REE% ($r = .70, p < 0.001$). Estos resultados sugieren que la terapia anti pseudomona puede reducir las necesidades energéticas crecientes de los pacientes con FQ e infección crónica por *Ps. aeruginosa*.

Fried MD, y cols de la Division of Clinical Nutrition en el Hospital de Niños de Toronto, Ontario, Canadá ⁽¹¹⁾, realizaron un estudio para determinar si el aumento en gasto energético en reposo en pacientes con FQ se asocia con la mutación del gene CFTR más frecuente (delta F508), con la disminución de la función pulmonar

ó ambos. En este sentido se estudiaron 32 sujetos (7 años a 39 años) eutróficos y con función pulmonar normal. Concluyeron que el aumento del gasto energético en reposo en niños y adultos con FQ eutróficos parece estar más estrechamente asociado con la disminución de la función pulmonar que con el genotipo.

Las tasas de gasto energético en reposo (REE) y el substrato de oxidación en 16 pacientes con FQ que tenían enfermedad pulmonar leve y 11 controles sanos fueron medidos por Bowler IM, y cols. ⁽¹²⁾, mediante el método de calorimetría indirecta. El REE medio (% del valor predicho) en los pacientes con FQ fue 11% mayor que en los controles, derivado principalmente de la oxidación de carbohidratos (43% vs 29.9% del grupo control). Estos datos sugieren que una alta ingesta de carbohidratos quizá contribuya a un incremento de la oxidación, sin embargo concluyen que todos los pacientes con FQ, incluyendo a aquellos con enfermedad pulmonar leve, deberán continuar recibiendo una dieta hipercalórica.

Este supuesto es apoyado por Spicher V y cols; ya que realizaron un estudio en donde se observó un incremento del REE y QR en pacientes con FQ en comparación con un grupo control sano, no así en el rubro del gasto energético total. Determinaron que el cociente respiratorio fue mayor en los pacientes con FQ que en los sujetos control sanos ($0,834 \pm 0,009$ vs $0,797 \pm 0,008$, $p < 0,05$), y tiende a seguir siéndolo durante el ejercicio físico, lo que indica una mayor contribución de hidratos de carbono a la oxidación del gasto energético. ⁽¹³⁾

Sin embargo Dauncey M.J. y cols, demostraron en un estudio que los valores del gasto energético en reposo con dietas hipercalóricas, normocalóricas e hipocalóricas tienen una variación del 10% mayor en el grupo de pacientes con dieta hipercalórica y de un 6% menor en el grupo de pacientes con dieta normocalórica. ⁽¹⁴⁾

Son escasos los estudios para determinar el gasto energético en reposo en niños con FQ, todos ellos realizados en población caucásica y con resultados variables o poco concluyentes. El comportamiento de la enfermedad en nuestra población no necesariamente es igual al descrito otras poblaciones, incidiendo en ello el medio ambiente, el nivel socioeconómico familiar, los orígenes étnicos de nuestra población y carga genética, recursos para la salud, etc. Ello hace necesario un estudio bien controlado en nuestra población pediátrica, para conocer cuál es su gasto energético en reposo, no solamente en valores porcentuales sobre el valor predicho, sino también comparándolos con población sana y con una enfermedad pulmonar crónica como el asma. De los resultados podrán surgir nuevas estrategias para mejorar el estado nutricional de los pacientes, disminuir la morbilidad y en estudios posteriores demostrar una mejor sobrevivencia.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La desnutrición es un factor que incide directamente en la morbimortalidad de FQ y que de acuerdo con los consensos internacionales, aunque esta es consecuencia de una deficiencia pancreática exocrina propia del padecimiento, no se justifica su persistencia posterior al diagnóstico y tratamiento adecuado. El manejo nutricional actual del paciente con FQ se basa en un cálculo energético de acuerdo a las fórmulas de la Organización Mundial la Salud (OMS), al grado de desnutrición, mediciones antropométricas, grado de afección pulmonar, actividad física y el coeficiente de absorción de grasas a pesar de ello la desnutrición persiste en muchos de los casos. Ello nos lleva a pensar ¿Cuál es entonces el gasto calórico real generado por el padecimiento y si este guarda relación con variables como el sexo, la colonización pulmonar POR GERMENES RELACIONADOS CON FQ, estado funcional respiratorio y con el tipo de mutación del gene CFTR? ¿Existe variación entre a fórmula de la OMS con mediciones realizadas por calorimetría?

Con el presente estudio nos proponemos conocer el gasto energético en reposo en un grupo de pacientes con FQ, vistos en el HIMFG y comparar los resultados con un grupo de pacientes asmáticos y un control sano NO RELACIONADO. El mejor conocimiento del gasto energético, nos permitirá diseñar mejores dietas y formas de manejo del en paciente con FQ con un efecto positivo sobre la morbilidad generada por el padecimiento.

VI. JUSTIFICACIÓN

No existen estudios en población mexicana que determinen el gasto energético en reposo en pacientes con FQ ni su correlación con el estado clínico del paciente así como sus diferencias con otras poblaciones como pacientes con asma y/ó con controles sanos. En los pacientes con FQ existe un grado de desnutrición importante al momento de ser diagnosticados 71% (74.7% femenino y 66.9% en masculinos, $p = 0.049$. Fuente: Registro de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, A.C.). Un estudio multicéntrico realizado por Jillian Trabulsi, y cols; en 13 centros hospitalarios de los EEUU, reportó que individuos con FQ menores de 20 años mostraron una disminución del 15 y 16% (por debajo del percentil 5) en peso y talla respectivamente en relación a las tablas de crecimiento de este país. Refiere que obtener y mantener una nutrición óptima así como un crecimiento adecuado, es esencial ya que la desnutrición ha mostrado un efecto negativo en la morbilidad y mortalidad. Resulta entonces de suma importancia conocer el gasto energético en reposo en este tipo de pacientes para el diseño de mejores estrategias alimentarias para prevenir el deterioro clínico y funcional lo que conllevará a una disminución en la morbilidad.

No existe ningún estudio pediátrico donde se compare un grupo de pacientes asmáticos con uno de FQ. Si bien la inflamación pulmonar es un factor importante en el gasto energético en reposo (REE), no es el único, la propia enfermedad, los cambios metabólicos y las intervenciones terapéuticas son capaces de modificar el REE. Tanto el asma como la FQ son enfermedades pulmonares crónicas, donde sería de esperarse que el REE fuese mayor al de individuos sanos, por lo que la inclusión de una población de pacientes asmáticos sirve como control comparativo ante otra enfermedad pulmonar crónica frecuente, siendo por lo tanto de interés conocer los resultados. Reforzando este concepto, se ha descrito que los niños asmáticos presentan una elevación del REE en un 14% aproximadamente en comparación con sujetos sanos según lo descrito por Zeitlin S R, y cols.

Finalmente, es necesario incluir un grupo control sano NO RELACIONADO para poder establecer diferencias en el REE con respecto a las otras dos poblaciones,

ya que no existen valores de referencia, así se han varios estudios con controles sanos: (7) (Marín VB, y cols, *Nutrition* 2004; 20 (2):181–186. (12) Bowler IM, y cols, *Arch Dis Child* 1993; 68 (6): 754-759. (25) Grunow JE, y cols. *J.Pediatr* 1993 122(2):243-6. (26) Tomezsko J.L. y cols, *Pediatr Res* 1994 ; 35:451-60.

VII. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar el gasto energético en reposo en un grupo de niños con FQ, asma y un control sano.

VIII. HIPÓTESIS

¿Nuestra población de pacientes con FQ tendrá un incremento del gasto energético en reposo de un 4 a un 33% mayor en comparación con individuos sanos como se describe en la literatura?

¿La magnitud de cambio esperada en el REE para el grupo de pacientes asmáticos con respecto al grupo control sano se espera sea de un 14% como se describe en la literatura?

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Prolectivo, Transversal, Observacional y Comparativo de casos y controles.

FUENTE.

Para la realización del presente estudio se incluirán pacientes con diagnóstico de FQ y estudio molecular, que acuden a la Clínica de Fibrosis Quística en el Servicio de Neumología y Fisiología Pulmonar del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se incluirán pacientes con diagnóstico de asma leve intermitente vistos en consulta externa y grupo control sano NO RELACIONADO con el grupo de pacientes asmáticos y FQ. Los datos obtenidos serán vaciados en una hoja de cálculo para su posterior análisis estadístico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

De acuerdo a lo referido por Martin VB y cols. ⁽⁷⁾ 4 a 33% las diferencias encontradas en el REE entre pacientes portadores de FQ y un grupo control se encontraron hasta del 33%, y una DE supuesta de 10 por lo que utilizando la fórmula para cálculo de tamaño muestral: $n = (z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2 / (\mu_0 - \mu_1)^2$ Utilizando un alfa de 0.05 y un beta del 80%. ⁽¹⁸⁾

Un total de 19 pacientes constituirán el grupo de sujetos con FQ. Para determinar el tamaño muestral del grupo de pacientes portadores de asma no existen referencias para obtener los supuestos por lo que ocuparemos la misma cantidad de pacientes que para el grupo de FQ. Por lo anterior realizaremos un análisis interino al obtener el 50% de la población para recalculer el tamaño muestral.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Grupo 1. Pacientes con fibrosis quística:

- Sexo indistinto
- Edad 96 a los 216 meses
- Dx de FQ por dos determinaciones de cloros en sudor $>60\text{mEq/L}$ por el método de iontoforesis cuantitativo con pilocarpina descrito por Gibson y Coocke ⁽¹⁹⁾, y/o estudio genético. Todos los pacientes incluidos en el protocolo tienen estudio molecular al momento del diagnóstico el cual fue realizado en el laboratorio de enfermedades multifactoriales del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), el resultado consta en el expediente clínico.
- Estables, sin exacerbación pulmonar en por lo menos 4 semanas previas al estudio (Criterios de la CFF, Dakin y cols) ^(20,21) y sin cambios en su terapia habitual en las 2 semanas anteriores al estudio.
- Con al menos dos cultivos de expectoración en los últimos 6 meses
- Firma y aceptación del consentimiento informado escrito.
- No utilizar B₂ 8 hrs anteriores al estudio.
- Ayuno de 4 horas

Grupo 2. Pacientes con asma:

- Sexo indistinto
- Edad de los 96 a los 216 meses
- Cumpla con los criterios de reversibilidad a broncodilatador en el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) según estándares internacionales y de la American Thoracic Society (ATS) ⁽²²⁾ el cual se define como incremento $\geq 12\%$ y/o $\geq 200\text{ml}$ en el VEF1 con respecto a una espirometría basal, posterior a una dosis de 200 mcg de salbutamol inhalado.

- Leve intermitente y leve persistente según clasificación de la Global Initiative for Asthma (GINA) 2006 ⁽²³⁾
- Firma y aceptación del consentimiento informado escrito.

Grupo 3. Controles Sanos (según la definición de la OMS)

- Sexo indistinto
- Edad de los 96 a los 216 meses
- Cumpla con los criterios de NO reversibilidad a broncodilatador en el VEF1 según estándares internacionales y de la ATS ⁽²²⁾. No debe mostrar incremento $\geq 12\%$ y/ó $\geq 200\text{ml}$ en el VEF1 con respecto a una espirometría basal, posterior a una dosis de 200 mcg de salbutamol inhalado.
- Firma y aceptación del consentimiento informado escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Grupo 1. Pacientes con fibrosis quística:

- Pacientes que no puedan realizar el estudio espirométrico.
- Exacerbación pulmonar según los criterios publicados por la Cystic Fibrosis Foundation y Dakin C. y cols.^(20,21) Considerando una exacerbación pulmonar cuando el paciente cumple con al menos tres de los siguientes:

- a) Incremento de la tos.
- b) Incremento en la producción del esputo y/ó cambios en la apariencia del mismo.
- c) Fiebre (inconstante)
- d) Pérdida de peso mayor al 5% relacionada con anorexia disminución de la ingesta calórica ó falla nutricional con respecto a la última visita clínica.
- e) Polipnea ó incremento en el trabajo respiratorio.
- f) Postración.

- g) Nuevos hallazgos en la exploración de tórax.
- h) Disminución en la tolerancia al ejercicio.
- i) Descenso en el VEF1 igual ó mayor al 5% con respecto al valor previo.
- j) Disminución en la saturación de O2 mayor de 10% con respecto al valor previo.
- k) Nuevos hallazgos en la radiografía de tórax.
- l) Cambios en su tratamiento habitual en las últimas 2 semanas.

Grupo 2. Pacientes con asma:

- Pacientes que no puedan realizar el estudio espirométrico.
- Crisis asmática en las dos últimas semanas y/ó al momento del estudio.
- Tratamiento con teofilina o derivados.
- Sin criterios de reversibilidad en la espirometría según la ATS ⁽²²⁾

Grupo 3. Pacientes sanos:

- Pacientes que presenten reversibilidad con agonistas B₂

Pacientes que no puedan realizar el estudio espirométrico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Las espirometrías que no cumplan con los criterios de aceptabilidad y repetitividad según la ATS ⁽²²⁾

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

Se seleccionará a los pacientes que asisten a la consulta de Neumología del Hospital Infantil de México con diagnóstico de fibrosis quística, asma y se incluirán grupo control de niños sanos NO RELACIONADOS con el grupo de pacientes asmáticos y FQ. Se realizarán estudios de funcionamiento pulmonar (espirometría pre y post broncodilatador en los subgrupos de asmáticos y controles sanos) en la visita 0 ó de selección con un espirómetro Ultima de Med Graphics analizados con un programa BREEZE Suite 6.3 con valores predeterminados de Knudson ⁽²⁴⁾.

Todos los estudios espirométricos deberán cumplir con los criterios de aceptabilidad y repetividad descritos por la ATS ⁽²²⁾, los cuales son:

1.-Aceptabilidad:

- a) Inicio adecuado, con elevación abrupta y vertical en la curva de flujo – volumen (FV).
- b) Terminación adecuada, sin cambios > de 25ml por lo menos 1 segundo en la curva de volumen – tiempo (VT), con duración de la espiración al menos de 6 segundos en pacientes > 10 años y de 3 segundos los < de 10 años de edad.
- c) Libre de artefactos, sin terminación temprana, sin tos, sin cierre glótico, sin esfuerzo variable, sin exhalaciones repetidas, sin obstrucción en la boquilla ó fuga en la misma, sin errores en la línea de base (sensores de flujo).

2.- Repetividad:

- a) Tres maniobras aceptables.
- b) Se aplica en VEF1 y FVC.
- c) La diferencia entre los dos valores más altos de FVC y VEF1 debe ser menor de 150ml.
- d) Espirometrías con repetividad > de 150ml son más variables.
- e) Para el grupo de pacientes con diagnóstico de asma se realizará prueba de reversibilidad con B₂ según criterios de la ATS. ⁽²²⁾

Los pacientes incluidos conforme a los resultados espirométricos de la visita 0, asistirán 24 horas después al Laboratorio de Fisiología Respiratoria del Servicio de Neumología para la realización de:

1. Peso, talla e IMC.
2. Gasometría venosa y arterial.
3. Prueba de gasto energético en reposo (REE), utilizando un calorímetro Express Series de Medi Graphics y los resultados serán expresados en Kcal/día según los valores predichos, REE%, VCO₂/VO₂, RER.

Para la adecuada realización, lectura e interpretación del REE el paciente deberá cumplir con las siguientes especificaciones:

- a).**- El paciente deberá estar recostado por 20 a 30 min antes del estudio.
- b).**- Ambiente tranquilo y relajado, intentando que los aparatos no causen disconfort y/ó estrés en el paciente.
- c).**- Ayuno de 2 a 4 hrs.
- d).**- Eutérmico, ya que la variación de 1grado centígrado incrementarían hasta en un 13% los valores del REE.
- e).**- Sin consumo de medicamentos que alteren el metabolismo basal, algunas sustancias como la cafeína, la nicotina y la teofilina son estimulantes que incrementan los rangos metabólicos.
- f).**- La grabación de datos deberá comenzar una vez que el paciente se encuentre en estado fisiológico basal (QR entre 0.67 y 1.3).

La lectura de los datos se realizará durante los 15 a 20 minutos posteriores al momento en que el paciente alcance su estado metabólico basal.

Para el rango de intercambio respiratorio (RER o QR) los valores de lectura de la calorimetría deberán estar en los rangos fisiológicos 0.67 a 1.30. Esta prueba deberá cumplir con los siguientes criterios de aceptabilidad:

- 1.-** Calibración de los analizadores de gases diariamente.
- 2.-** El RER deberá estar en valores fisiológicos de 0.67 a 1.30 para el inicio de la lectura de datos.
- 3.-** Las mediciones de VO₂ no mostrarán variabilidad mayor al 10% de la media, y los valores de VCO₂ no más del 6%.
- 4.-** Los valores serán recolectados en 15 a 20 minutos con una variabilidad mínima.
- 5.-** La información del paciente incluirá medicaciones, soportes nutricionales, estimulantes ó depresivos.

6.- Los resultados se vaciarán en la hoja de recolección de datos (anexo 1, 2 y 3), para posteriormente hacer el análisis estadístico.

Ecuación de Harris Benedict para cálculo del REE: ⁽²⁴⁾

Hombres: REE (Kcal/día) = 66.47 + peso (kgs) + altura (cms) – edad (años).

Mujeres: REE (Kcal/día) = 655.1 + peso (kgs) + altura (cms) – edad (años).

Fórmula de la OMS para requerimientos energéticos diarios.

Tasa Metabólica Basal (TMB). (p = peso en Kg).

Edad (años)	Femenino	Masculino
0- 3	60.1 x p - 51	60.9 x p - 54
3 – 10	22.5 x p + 499	22.7 x p + 495
10 – 18	12.2 x p + 746	17.5 x p + 651
18 – 30	14.7x p + 496	15.3 x p + 679
30 – 60	8.7 x p + 829	11.6 x p + 879

X. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	En meses	Cuantitativa
SEXO	Características biológicas que definen al ser humano	Femenino, Masculino	Cualitativa
GENOTIPO	Constitución genética de un individuo.	Resultado del CFTR.	Nominal/Dicotómica.
CULTIVO DE ESPUTO	Método diagnóstico de infecciones por diferentes agentes antimicrobianos.	Positivo. Negativo.	Nominal. Dicotómica.
GERMEN AISLADO	Agente causal infeccioso que crece en un medio de cultivo.	Resultado del cultivo.	Politémica.
VEF1	Volumen de aire exhalado en el primer segundo de la capacidad vital forzada (FVC).	Litros y/ó % de los predichos.	Cuantitativa
REVERSIBILIDAD	Cambio en VEF1 > 12% y/ó > 200ml de los valores basales posterior a una dosis de 200mcgrs de salbutamol.	En porcentaje y/ó mL del predicho	Cuantitativa
PESO	Total del volumen de la masa corporal.	Kilogramos y/ó gramos	Cuantitativa
TALLA	Estatura ó altura del paciente	Metros y/ó centímetros	Cuantitativa
INDICE DE MASA CORPORAL	Asociación de medida entre el peso y a talla de un individuo	IMC peso(kg) / talla ² (mts ²)	Cuantitativa
VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO (REE)	Medición del rango calórico del proceso total del metabolismo en un sujeto en reposo total.	Kcal / 24hrs (día)	Cuantitativa
VO2	Medición del consumo de oxígeno en el intercambio gaseoso a nivel celular.	mL / min	Cuantitativa
VCO2	Medición de la producción de CO ₂ es el producto final del metabolismo celular.	mL / seg	Cuantitativa
QR COCIENTE RESPIRATORIO	El cociente entre la producción de CO ₂ y el consumo de oxígeno (VCO ₂ /VO ₂), refleja el sustrato que es metabolizado.	0.67 a 1.30	Cuantitativa

XI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La población estudiada solo representa a los pacientes portadores de FQ del Hospital Infantil de México Federico Gómez, los cuales desconocemos si difieren de la población general, lo que compromete la validez externa.

El kit con el que se cuenta en México para la determinación de mutaciones es limitado a tan solo 34 mutaciones de las más de 1500 descritas actualmente.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio de riesgo mínimo para lo cual se anexa una carta de consentimiento informado escrito para cada grupo de pacientes, diseñada conforme a la norma oficial de la Secretaría de Salud y de la cual se entregará una copia a los padres y/o tutores. De la misma forma se anexa carta de asentimiento para los pacientes mayores de 8 años aceptando participar en nuestro estudio.

Este estudio será evaluado por la Comisión de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez y la información obtenida durante el estudio será mantenida en estricta confidencialidad.

XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se corroboró que los resultados de las variables de intervalo tuvieron una distribución normal. Por lo tanto, en estas variables los resultados se expresaron como promedio y error estándar, y para evaluar diferencias entre los tres grupos estudiados se realizó análisis de varianza seguido de prueba de Tukey. Se empleó prueba t de Student no pareada para comparar el valor de RER en niños con FQ de acuerdo al microorganismo aislado (con vs sin aislamiento) o a IMC (<percentila 10 vs ≥percentila 10). Para evaluar si la diferencia observada en el RER real vs el RER predicho por las fórmulas de Harris-Benedict (y OMS en el caso de FQ) es diferente de 0 se empleó prueba t de Student para una sola muestra. En el caso del IMC, además de evaluarlo en términos absolutos también se evaluó como porcentaje del ideal según las tablas de CDC y se agrupó en 10 categorías, por lo que para este análisis se empleó prueba de Kruskal-Wallis seguida de prueba de Dunn. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes y sus diferencias entre los tres grupos estudiados se evaluaron mediante prueba chi-cuadrada. Se empleó también el análisis de regresión y de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre dos variables. Se considerará que hubo significancia estadística con una $p < 0.05$. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS 10 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

Se estudiaron un total de 55 niños y adolescentes, incluyendo individuos sanos (n=19, 8 a 14.7 años de edad), con asma (n=18, 8.2 a 17.4 años de edad) y con FQ (n=18, 8.5 a 15.3 años de edad). Como se puede observar en la tabla 1, la proporción de mujeres en los tres grupos (36.8%, 38.9% y 61.1%, respectivamente) no tuvo una no diferencia estadísticamente significativas, así como tampoco la tuvo la edad y la talla. Los rubros en los que sí encontramos valores significativos fueron en el peso, índice de masa corporal (IMC), percentiles según su estado nutricional y por último en las pruebas de función pulmonar (medidos por espirometría) demostrado con los valores de VEF₁ y CVF.

En términos generales, los niños con FQ tuvieron un menor IMC que el grupo de individuos sanos, y cuando el IMC se expresó de acuerdo a su percentil también fue menor en comparación con los asmáticos. Los pacientes con FQ tuvieron un menor valor absoluto y porcentual del VEF₁ con respecto a los otros dos grupos.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

	Sanos (n=19)	Asma (n=18)	FQ (n=18)	p*
Sexo (F:M)	7:12	7:11	11:7	0.26
Edad (años)	10.1 ± 0.9	11.1 ± 0.8	11.1 ± 0.5	0.23
Peso (Kg)	34.9 ± 2.9	41.9 ± 2.6	27.9 ± 2.1¶	0.004
Talla (cm)	135 ± 1.6	143.5 ± 1.6	134.2 ± 2.7	0.12
IMC (Kg/cm ²)	18.6 ± 0.7	19.7 ± 0.8†	15.4 ± 0.7†	<0.001
Percentil	7 (4 - 10)	6.5 (5 - 10)	4 (1 - 7)‡	<0.001
VEF ₁ (L)	2 ± 0.7	2.1 ± 0.6	1.1 ± 0.1‡	<0.001
VEF ₁ (% predicho)	103.7 ± 1.3	95.1 ± 1.6	61.7 ± 6.5‡	<0.001

*Los datos corresponden a promedio ± error estándar o a mediana (mínimo - máximo). VEF₁ = volumen espiratorio forzado al primer segundo; IMC = índice de masa corporal. *Significancia estadística mediante ANOVA seguido de prueba de Tukey, excepto para Sexo y Percentil, que se evaluaron con prueba chi-cuadrada y con prueba de Kruskal-Wallis seguida de prueba de Dunn. ¶p<0.005 vs grupo de Asma. †p<0.01 vs grupo Sanos; ‡p<0.01 vs Sanos y Asma.*

Con respecto a nuestro objetivo principal; la comparación del REE entre los tres grupos estudiados, el grupo de FQ resultó el grupo con mayor gasto energético en reposo con 1270kcal/día en promedio, siendo un 16% mayor que el grupo de asmáticos, quienes en promedio gastaron 1075kcal/día mientras que la comparación del grupo de FQ y sanos fue mayor el primero en un 12% ya que los sanos gastaron 1121kcal/día en promedio. Hubo una diferencia del 4.2% aproximadamente entre los grupos de asma y sanos siendo mayor el gasto en esta último grupo. Al realizar el análisis estadístico mediante un análisis de varianza (ANOVA) seguido de una prueba de Tuckey encontrando que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de estudio. Lo anterior se muestra en la figura 1.

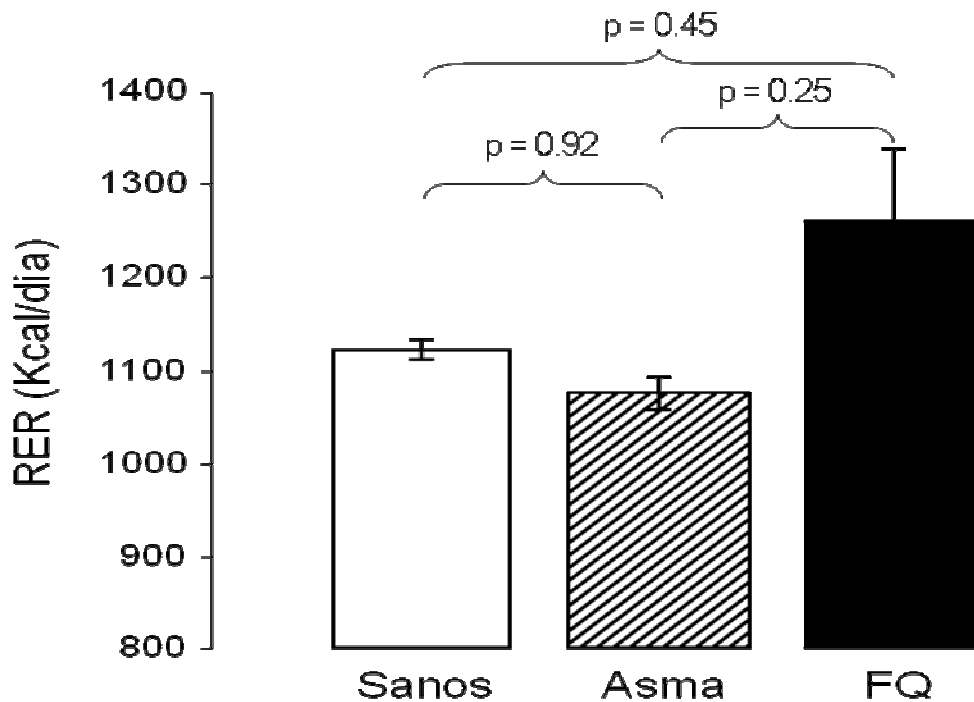


Figura 1.- Correspondiente al análisis del REE en los tres grupos de pacientes en la cual se aprecia un gasto energético mayor en el grupo de FQ; sin embargo, al someterlo a un análisis estadístico no se obtuvo una significancia importante (ANOVA seguido de prueba de Tukey).

Al comparar los resultados del REE y los predichos de Harris Benedict entre los tres grupos, observamos que en el caso de los pacientes sanos y asmáticos la fórmula de Harris Benedict sobre estima el gasto energético ya que se observó un

gasto menor de un 3 y 20% aproximadamente de los valores reales. En el caso de pacientes con FQ dicha fórmula sub estima el gasto energético en reposo ya que los pacientes mostraron un gasto mayor de hasta casi un 15%, que los valores predichos por Harris Benedict; por otro lado la fórmula de la OMS es la que más se acerca a los valores reales mostrados por los pacientes con una diferencia de sub estimación del 1%. Para cada uno de los grupos se evaluó si la diferencia observada es diferente de 0 mediante prueba t de Student para una sola muestra, como lo muestra la figura 2.

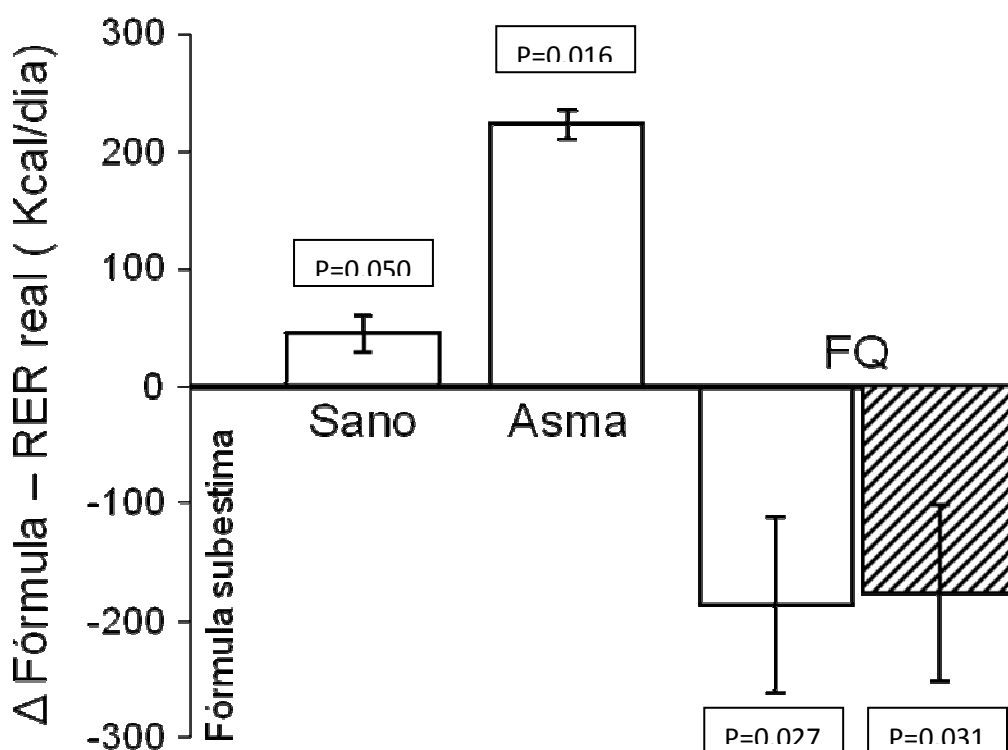


Figura 2- Correspondiente al análisis de la comparación del REE real y la fórmula de Harris Benedict (barras blancas) y en el caso de FQ se compara también con la fórmula de la OMS (barra con sombreado). Para cada uno de los grupos se evaluó si la diferencia observada es diferente de 0 mediante prueba t de Student para una sola muestra.

Cuando correlacionamos el REE de los pacientes con FQ con su estado nutricional encontramos una asociación significativa en porcentaje ya que quienes se encontraban en \pm del percentil 10 para su IMC requerían de un 14% menos de Kcal/día aproximadamente comparado con quienes se encontraban por

debajo del percentil 10 para su IMC, no obstante al someterlo a un análisis estadístico riguroso; esta diferencia no tuvo significancia estadística. (Ver figura 3).

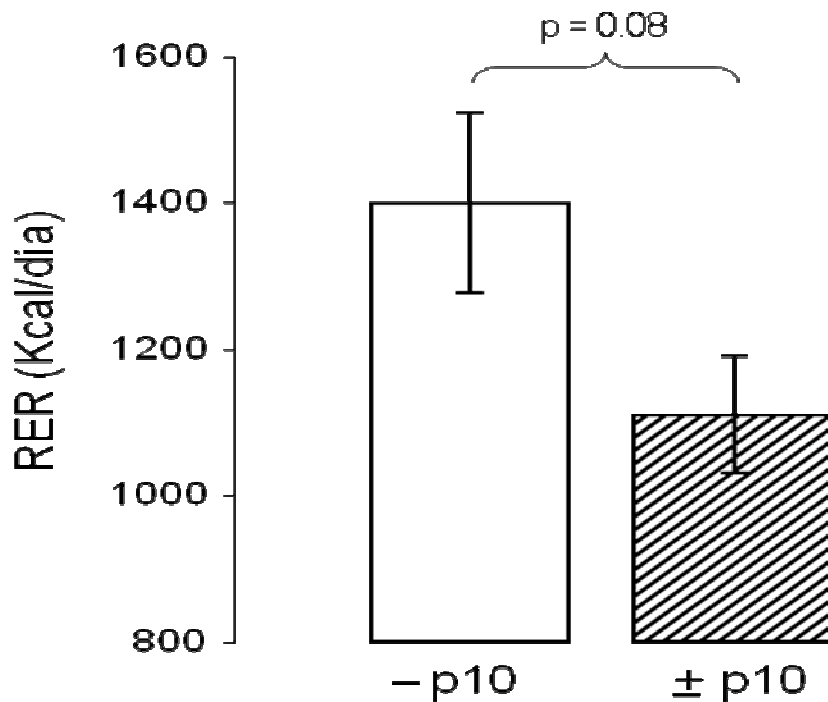


Figura 3.-Correspondiente al análisis del REE según su estado nutricional en donde se aprecia que los pacientes que estaban por debajo del percentil 10 de su IMC requieren de más kcal/día.

Por otro lado; realizamos una correlación entre el REE y la gravedad de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ, en donde encontramos una fuerte asociación entre estas dos variables ya que pudimos observar que a mayor deterioro de la función pulmonar existe más demanda de energía (Kcal/día). En la tabla 4 se muestra que por cada punto porcentual de deterioro del VEF₁ se incrementa el RER en 6.08 Kcal/día. (Ver tabla 4).

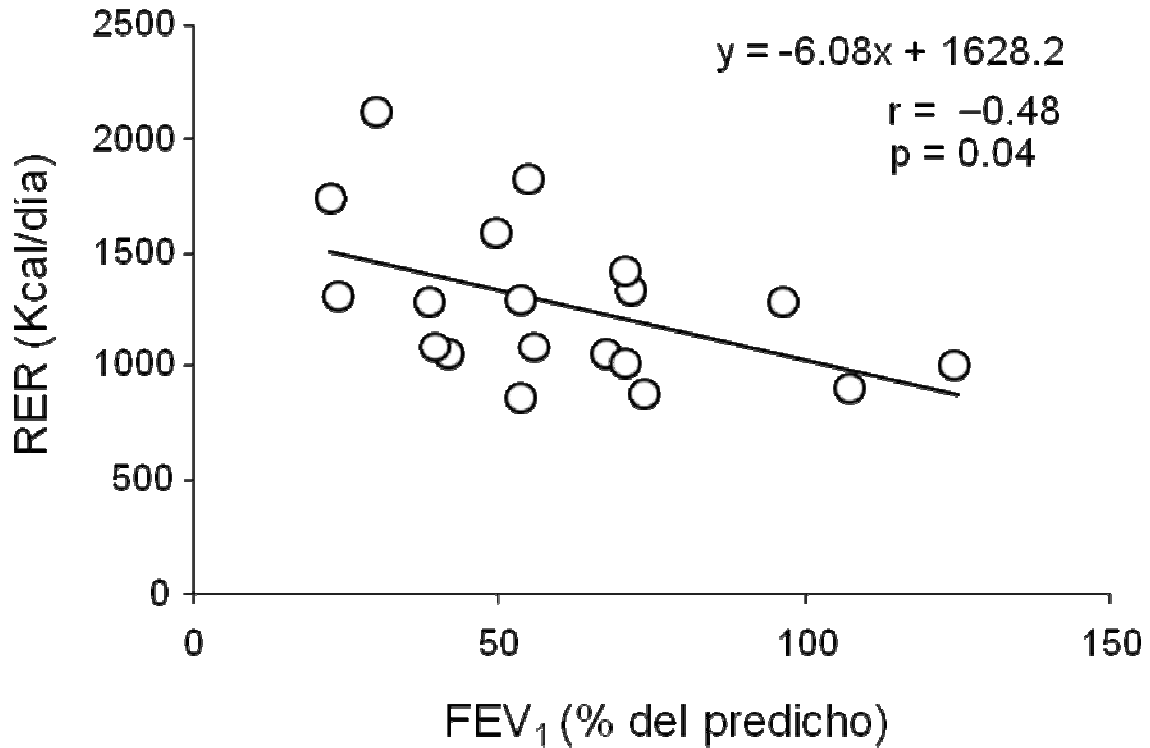


Figura 4.- Correspondiente al análisis comparativo entre función pulmonar y REE.

En relación a la asociación entre el REE y el tipo de mutación que presentaba cada uno de nuestros pacientes; nos fue imposible de determinar si es que existe dicha asociación ya que una de las limitantes de nuestro estudio consistió en que en México no existe un Kit amplio para el estudio de dichas mutaciones; por lo tanto nuestros pacientes no cuentan con una determinación exacta de estas. Sólo se cuenta con las 5 mutaciones más frecuentes mundialmente.

Finalmente realizamos un análisis para determinar si existía correlación entre el REE y la colonización crónica de la vía aérea sin que se demostraran diferencias estadísticamente significativas tanto para la colonización crónica por *Ps aeruginosa*, *S. Aureus* y/o ambos, como se muestra claramente en la tabla 2.

Tabla 2. Efecto de la colonización sobre el REE real

Microorganismo	Aislado	No aislado	p*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1299.4 ± 97.2	1128.3 ± 70.1	0.46
<i>Staphylococcus aureus</i>	1246.1 ± 132.4	1290.7 ± 110.4	0.80
Ambos	1316.8 ± 210.4	1253.2 ± 87.2	0.74

*Significancia estadística mediante prueba t de Student no pareada.

XIV. DISCUSIÓN

Las diferencias que observadas en nuestro estudio coinciden con los otros similares realizados en niños con FQ comparados con un grupo control sano ⁽¹²⁾, el nuestro además, incluye también un grupo de asmáticos en donde también se encontraron diferencias porcentuales así como estadísticas. Las variables en las que existió diferencia estadísticamente significativa fue en el peso, IMC, VEF1 y FVC como era de esperarse así como también en los valores predictivos de las ecuaciones de Harris Benedict. Sin embargo debemos tomar en cuenta que dicha fórmula emplea datos como, peso, talla, edad y género pero no IMC, variable en la que encontramos una diferencia significativa importante. En algunas comparaciones como el REE vs Percentil \pm ó $<$ de 10 no resultó estadísticamente significativo, ello puede ser explicado por la n ya que creemos que al existir un mayor número de pacientes en el estudio, posiblemente alcanzaría significancia estadística.

En la mayoría de nuestros pacientes con FQ, las fórmulas habitualmente empleadas en la práctica clínica (como la de la OMS y la de Harris-Benedict) subestiman el REE. Estos datos son similares a los encontrados por otros autores^(3,28,29). Los valores del gasto energético medidos por calorimetría indirecta fueron superiores a los estimados por la fórmula de la OMS y de Harris-Benedict, aunque no de forma estadísticamente significativa en ambos casos. Se observó una subestimación del REE de los sujetos evaluados con ambas fórmulas en la comparación del REE entre los tres grupos estudiados, el grupo de FQ resultó el grupo con mayor gasto energético en reposo con 1270kcal/día en promedio, siendo un 16% mayor que el grupo de asmáticos, quienes en promedio gastaron 1075kcal/día mientras que la comparación del grupo de FQ y sanos fue mayor el primero en un 12% ya que los sanos gastaron 1121kcal/día en promedio. Hubo una diferencia del 4.2% aproximadamente entre los grupos de asma y sanos siendo mayor el gasto en esta último grupo.

Estas ecuaciones fueron diseñadas para poblaciones sin enfermedad y con características de composición corporal posiblemente diferentes de las de los pacientes con FQ ⁽³⁰⁾.

En nuestro trabajo la subestimación parece estar relacionada con el deterioro de la función pulmonar ya que pudimos observar que a mayor deterioro de la función pulmonar existe más demanda de energía (Kcal/día). En la tabla 4 se muestra que por cada punto porcentual de deterioro del VEF₁ se incrementa el RER en 6.08 Kcal/día. Al realizar

Parece que en reposo los pacientes con afectación pulmonar moderada pueden experimentar aumentos muy discretos del REE, sin embargo, en los pacientes con enfermedad pulmonar grave el REE está aumentado también en reposo, debido a la falta de reserva respiratoria⁽³¹⁾. Así, algunos autores han encontrado correlaciones negativas entre la función pulmonar (parámetros espirométricos) y el REE, por el contrario, otros⁽³⁴⁾ no observan dichas asociaciones. Esta discordancia podría explicarse por la diferente gravedad de los pacientes estudiados..Por lo tanto, al igual que indican otros estudios publicados en la literatura médica, el REE de los pacientes pediátricos con FQ parece estar aumentado respecto a la población sana y de la misma manera comparados con otra enfermedad pulmonar crónica como lo es asma leve persistente. Existe mucha controversia sobre las causas de este incremento.

El estado nutricional como factor que altera el REE también es tema de debate. En nuestro trabajo los pacientes desnutridos tienen mayores valores de gasto energético por IMC.

En conclusión, las fórmulas habitualmente utilizadas para estimar el REE en niños con FQ lo subestiman sistemáticamente, con independencia de los valores del REE.

XV. CONCLUSIONES

1.- Existe una diferencia del REE entre los tres grupos comparados ya que el grupo de FQ resultó con mayor gasto energético en reposo con 1270kcal/día en promedio, siendo un 16% mayor que el grupo de asmáticos, quienes en promedio gastaron 1075kcal/día mientras que la comparación del grupo de FQ y sanos fue mayor el primero en un 12% ya que los sanos gastaron 1121kcal/día en promedio. Hubo una diferencia del 4.2% aproximadamente entre los grupos de asma y sanos siendo mayor el gasto en esta último grupo..

2.- En el caso de los pacientes sanos y asmáticos la fórmula de Harris Benedict sobre estima el gasto energético ya que se observó un gasto menor de un 3 y 20% aproximadamente de los valores reales. Por otro lado en los pacientes con FQ dicha fórmula sub estima el gasto energético en reposo ya que los pacientes mostraron un gasto mayor de hasta casi un 15%, que los valores predichos por Harris Benedict; y la fórmula de la OMS es la que más se acerca a los valores reales mostrados por los pacientes con una diferencia de sub estimación del 1%.

3.- Existe una fuerte asociación entre el estado nutricional y el gasto energético en reposo, en otras palabras a mayor grado de desnutrición mayor será el requerimiento del REE.

4.- La asociación entre el incremento del REE y el deterioro de la función pulmonar fue altamente significativa (como era de esperarse) ya que por cada punto porcentual que descienda VEF1, el REE se incrementa en 6.08kcal/día.

5.- Al parecer no existe relación entre la colonización crónica por *Ps aeruginosa* y/o *S. aureus* y el incremento del REE, esto puede ser explicado ya que nuestros paciente al momento se encontraban estables, sin datos de exacerbación pulmonar.

6.- En el caso de la asociación con mutaciones no pudimos realizar análisis ya que no contamos con la determinación de las mutaciones completas de nuestros pacientes.

XVI. BIBLIOGRAFIA

1. - Jhonson M.R. Ferkol T.W. Sheperd R.S. Energy cost of activity and exercise in children and adolescents with cystic fibrosis: *J. Cystic Fibrosis*. January 2006; 5 (1), 53-58
- 2.- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis*. 2005;4:7-26.
- 3.- Sinasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cystic Fibrosis*. 2002;1:51-75.
- 4.- Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care. Consensus Conference Report. *Chest*. 2004; 125 Suppl 1:1-39.
- 5.- Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y tratamiento de la afectación respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:316-24.
6. - Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19:387-94.
- 7.- Marín VB, Velandia S, Hunter B, Gattas V, Fielbam O, Herrera O, Díaz E. Energy expenditure, nutrition status and body composition in children with cystic fibrosis: *Nutrition* Feb 2004; 20 (2):181–186.
- 8.- 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* April 2007; 6(2): 131-136.
- 9.- McCauley J, Allen J, Waters M, Gruca M, Baur L, et al, Resting energy expenditure in children with cystic fibrosis: *J Paed & Child Health*, June 199; 32(3): A1-A30.
10. - Steinkamp G, Drommer A, Von der Hardt H. Resting energy expenditure before and after treatment for *Pseudomonas Aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis, *Am J Clin Nutr*, May 1993; 57 (5): 685-689.
11. - Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, Pencharz PB. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr* Dec 1991; 119 (6): 913-9.
12. - Bowler IM, Green JH, Wolfe SP, Littlewood JM. Resting energy expenditure and substrate oxidation rates in cystic fibrosis, Jun 1993; *Arch Dis Child*; 68 (6): 754-759.

- 13.- Spicher V cols. Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1991 Jun; 118 (6): 865-872.
- 14.- Dauncey M.J. Metabolic effects of alerting the 24hrs energy intake in man, using direct and indirect calorimetry. *British Journal of Nutrition.* 1980; 43: 257 – 269.
- 15.- Technical Report Series, Energy and protein requirements; World Health Organization, Geneva; 1985: 724
- 16.- Jillian Trabulsi, Richard F Ittenbach, Joan I Schall, et al. Evaluation of formulas for calculating total energy requirements of preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2007;85:144 –151.
- 17.- Zeitlin S R, Bond S, Wootton S, Gregson R K, Radford M, Increased resting energy expenditure in childhood asthma: does this contribute towards growth failure? *Arch. Dis. Child.* 1992; 67:1366-1369.
- 18.- Rosner, Fundamentals of bioestadistic. Estados Unidos: Duxbury, 2000 Pág. 236 Cap. 7 Hypotesis testings.
- 19.- Gibson LE, Coocke RE. A test for concentrations of electrolytes in sweat in Cystic fibrosis of the páncreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545 – 549.
- 20.- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a Consensus Statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132:589-95.
- 21.- Dakin C, y cols, Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 31: 436 – 442.
22. - American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
23. - Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Issued REVISTA. indd 141 28/5/07 06:10:51 142 GINA 2006 National Institutes of Health. Heart, Lung and Blood Institute.
- 24.- Knudson RJ, y cols, Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-734.
25. - Ruppel G.L. Specialized test regimens. En: Ruppel G.L Pulmonary Function Testing. 8 ed. St. Louis Missouri Mosby, 2003: 339 – 356.

- 26.- Grunow JE, y cols. Energy expenditure in cystic fibrosis during activities of daily living. *J.Pediatr* 1993 122(2):243-6.
- 27.- Tomezsko J.L. y cols, Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1994 ; 35:451-60.
- 28.- Reilly JJ, Evans TJ, Wilkinson J, Paton JY. Adequacy of clinical formulae for estimation of energy requirments in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1999;81:20-4.
- 29.- Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1987;111: 496-500.
- 30.- Reeves MM, Capra S. Predicting energy requirements in the clinical setting: are current methods evidence based? *Nutr Rev*.2003;61:143-51.
- 31.- Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition*. 2001;17:22-5.
- 32.- Buchdahl RM, Cox M, Fulleylove C, Marchant JL, Tomkins AM, Brueton MJ, et al. Increased resting energy expenditure in cystic fibrosis. *J Appl Physiol*. 1988;64:1810-6.
- 33.- Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scalin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in chidren with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1996;40:578-86.
- 34.-The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Disponible en:<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>

XVII. ANEXOS

Hoja de recolección de datos # 1 FQ, 2 Asma y 3 sanos

Hoja 1 FQ

Folio	Nombre	Edad en meses	Sexo Género	Edad al Dx en meses	Peso en Kg	Talla en cms.	IMC	Percentil IMC
-------	--------	---------------	-------------	---------------------	------------	---------------	-----	---------------

Mutación 1	Mutación 2	Germen Aislado	VEF1 lts.	VEF1 %	FVC lts.	FVC %	Kcal Harrison Benedict (HB)	Kcal OMS
------------	------------	----------------	-----------	--------	----------	-------	-----------------------------	----------

Kcal Reales	Diferencia de Kcal OMS / Reales	Diferencia de Kcal HB / Reales	Consumo de O2	Producción de CO2	RER
-------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------	-------------------	-----

Hoja 2 Asma

Folio	Nombre	Edad en meses	Sexo género	Peso en kgs.	Talla en cms.	IMC
-------	--------	---------------	-------------	--------------	---------------	-----

Percentil IMC	Tipo de asma	VEF1 Its	VEF 1 %	FVC Its.	FVC %	VEF 1 Post broncodilatador en Its.	VEF 1 Post broncodilatador en %
---------------	--------------	----------	---------	----------	-------	------------------------------------	---------------------------------

Kcal x Harrison Benedict(HB)	Kcal Reales	Diferencia Kcal HB / Reales	Consumo de O2	Producción de CO2	RER
------------------------------	-------------	--------------------------------	---------------	-------------------	-----

Hoja 3 Sanos

Folio	Nombre	Edad	Sexo	Peso	Talla	IMC
-------	--------	------	------	------	-------	-----

Percentil IMC	VEF1 Its	VEF 1 %	FVC Its.	FVC %	VEF 1 Post broncodilatador en Its.	VEF 1 Post broncodilatador en %
---------------	----------	---------	----------	-------	------------------------------------	---------------------------------

Kcal x Harrison Benedict(HB)	Kcal Reales	Diferencia Kcal HB / Reales	Consumo de O2	Producción de CO2	RER
------------------------------	-------------	-----------------------------	---------------	-------------------	-----