

Promotor:	Fundación Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (FSEEN)
-----------	---

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

PROYECTO NutriEcoMuscle

“Estudio observacional sobre la composición corporal en pacientes post-UCI con COVID u otros síndromes de distrés respiratorios a los que se realiza una intervención nutricional y rehabilitación motora”

Título abreviado: “Aplicación de la ecografía en la evaluación y plan nutricional del paciente post-UCI con COVID u otros síndromes de distrés respiratorio”.

Medicación:	Suplemento nutricional oral diseñado para la recuperación muscular
-------------	--

Indicación:	Ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria
-------------	---

Diseño:	Estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluirán pacientes que hayan precisado ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria.
---------	---

Versión protocolo:	1.1 03/11/2020
--------------------	----------------

This trial will be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki and will be consistent with GCP guidelines and pertinent regulatory requirements.

Confidentiality statement

Information and data included in this protocol contain trade secrets and privileged or confidential information which is the property of the Sponsor. No person is authorized to make it public without written permission of the Sponsor. These restrictions on disclosure will apply equally to all future information supplied to you which is indicated as privileged or confidential. This material may be disclosed to and used by your staff and associates as it may be necessary to conduct the clinical study.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
1 INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Impedancia bioeléctrica (BIA)	9
1.2 Ecografía Nutricional (muscular y adiposa).....	10
1.3 Tratamiento nutricional: Suplementos Nutricionales.....	10
1.3.1 Proteínas	11
1.3.2 Aminoácidos Esenciales	12
1.3.3 Vitamina D	13
1.4 Recuperación Muscular y Ejercicio.....	13
2 HIPÓTESIS	14
3 OBJETIVOS.....	14
3.1 Objetivo principal.....	14
3.2 Objetivo secundarios.....	14
4 MATERIAL Y MÉTODOS	14
4.1 Diseño del Estudio.....	14
4.2 Promotor	15
4.3 Equipo Investigador.....	15
4.4 Criterios de Selección	15
4.4.1 Criterios de inclusión.....	15
4.4.2 Criterios de exclusión	15
4.5 Métodos de medida	16
4.5.1 Estado nutricional: Valoración global subjetiva (VGS)	16
4.5.2 Estado nutricional: Criterios GLIM	16
4.5.3 Índice de Barthel	16
4.5.4 Dinamometría	17
4.5.5 Test de la marcha: Test levántate y anda.....	17
4.5.6 Ecografía nutricional	18
4.5.7 Impedancia bioeléctrica (BIA)	18
4.5.8 Cuestionario de Calidad de Vida Relacionado con la Salud SF-12.....	18
4.5.9 Analítica.....	19

4.6	Variables.....	19
4.6.1	Variable principal	19
4.6.2	Variables secundarias.....	19
4.6.3	Variables de tolerancia y adherencia	20
5	PROCEDIMIENTOS	20
5.1	Visita presencial basal	20
5.2	Visita telefónica a los 45 días	21
5.3	Visita presencial a los 3 meses	21
5.4	Flujo de visitas	22
6	MANEJO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
6.1	Manejo de datos	22
6.2	Análisis estadístico	23
6.2.1	Análisis descriptivo.....	23
6.2.2	Metodología estadística	23
6.2.3	Análisis multivariable	24
6.3	Tamaño de la muestra.....	24
7	COMITÉ DE ÉTICA	25
8	BIBLIOGRAFIA	26
	ANEXOS	31
	ANEXO 1: Valoración global subjetiva (VGS).....	31
	ANEXO 2: Metodología de Ecografía Nutricional	31
	ANEXO 3: Cuestionario de Calidad de Vida SF 12	31
	ANEXO 4: Ejercicio muscular	31
	ANEXO 5: Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	31
	ANEXO 6: Cuestionario de Tolerabilidad Gastro Intestinal	31

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) comenzó en Wuhan, provincia de Hubei (China) en diciembre de 2019. Su rápida expansión globalizada promovió la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el pasado 11 de marzo. En España, el primer caso positivo se confirmó el 31 de enero. Desde entonces hasta el 31 de agosto se han registrado 462.858 casos confirmados de COVID-19, 134.231 ingresos hospitalarios, 12.312 en unidades de Cuidados Intensivos y 29.094 fallecidos. (Actualización nº 196. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19)¹.

La pandemia por COVID-19 ha supuesto y supone un reto sin precedentes para los sistemas sanitarios en todo el mundo. Los pacientes ancianos y aquellos con patologías crónicas tienen peores resultados y mayor mortalidad. La enfermedad afecta principalmente el tracto respiratorio, y en casos graves puede producir un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), disfunción multiorgánica y ser fatal. Las complicaciones respiratorias agudas requieren a menudo estancias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19.

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es una enfermedad grave tanto inmunológica como inflamatoria. Se trata de una urgencia médica precipitada por procesos agudos que lesionan el pulmón, como son la sepsis, neumonías virales (tales como la ocasionada por COVID-19) o bacterianas, aspiración de contenidos gástricos, traumatismos torácicos o shocks profundos y prolongados.

El SRDA representa una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes en las UCI. El estudio epidemiológico de referencia LUNG-SAFE, realizado sobre datos de UCI de 50 países diferentes, estimó la incidencia en un 10,4% de los ingresos en la UCI y más del doble (23,4%) entre los pacientes con ventilación mecánica. Este estudio reporta una mortalidad hospitalaria del 40%.

El SDRA es un tipo de insuficiencia respiratoria aguda debida a un edema agudo de pulmón de causa inflamatoria. Como resultado del daño directo o indirecto en el pulmón (por ejemplo, como respuesta frente a una infección bacteriana), los macrófagos residentes alveolares aumentan la secreción de citocinas y mediadores inflamatorios, lo que produce el reclutamiento de monocitos y neutrófilos de la circulación al espacio alveolar. Estas células liberan mediadores tóxicos (entre los que se encuentran los metabolitos reactivos del oxígeno), con el objetivo de eliminar los patógenos, pero que también producen daños en el

endotelio y epitelio alveolar. Esto produce finalmente la pérdida de la función barrera, el paso de fluidos al espacio intersticial y alveolar, dando lugar a un edema pulmonar. Clínicamente se da una situación de hipoxemia grave, una alteración en la eliminación de CO₂ y una disminución de la distensibilidad pulmonar que puede cronificarse si la inflamación persiste en el tiempo y origina fenómenos de fibrosis pulmonar.

La situación de SDRA viene definida por una serie de criterios de consenso internacional establecidos en la Conferencia de Berlín²

Tabla 1. Definición del síndrome distrés respiratorio agudo en la conferencia de Berlín

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [(PaO₂/FiO₂) × (barometric pressure/760)].

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Los tratamientos actuales del SDRA están dirigidos principalmente al soporte de las funciones vitales, en especial las respiratorias. Incluyen la ventilación mecánica, la restricción de fluidos, maniobras de reclutamiento para provocar una apertura total o parcial de alveolos colapsados como por ejemplo posicionar al paciente en decúbito prono, la utilización de PEEP (presión positiva de fin de inspiración) para contribuir a la apertura de los alveolos, oxigenación por membrana extracorpórea en las situaciones de SDRA severo y el uso de bloqueantes neuromusculares. También se ha valorado el uso de tratamientos dirigidos a frenar la inflamación, en especial con corticoides, aunque hasta el momento no hay evidencia científica de que su uso sea beneficioso o disminuya la mortalidad globalmente en el SDRA.

Existe una estrecha relación entre el deterioro de la función respiratoria y la incidencia de desnutrición. Un alto porcentaje de los pacientes con patología respiratoria crónica, sobre todo los que presentan enfisema, tienen un índice de masa corporal bajo, con depleción de la masa magra, de etiología multifactorial. La pérdida de peso con depleción de la masa libre de grasa y la disminución del índice de masa corporal en los pacientes que presentan neumopatía crónica se asocia con un mayor número de reingresos y de reagudizaciones y con una mayor mortalidad^{3,4,5,6,7}.

En la insuficiencia respiratoria aguda, sobre todo en la que aparece en los procesos inflamatorios graves, existe una importante desnutrición. De forma recíproca, estudios observacionales realizados en períodos de hambruna, así como estudios experimentales en humanos, han demostrado que la desnutrición altera la función respiratoria por afectación de la musculatura ventilatoria, del parénquima pulmonar y de los mecanismos inmunológicos⁸.

Los pacientes afectos por COVID-19, a nivel nutricional pueden desarrollar, según la clasificación de las guías de la Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo (ESPEN), una "Desnutrición relacionada con la enfermedad aguda con inflamación" por diferentes causas: aumento de requerimientos energéticos y dificultad para cubrirlos por intensa anorexia, existencia de una situación inflamatoria grave y coexistencia de dificultades en la alimentación. En particular, la infección por SARS-COV-2 puede ir acompañada de náuseas, vómitos y diarrea que afectan tanto a la ingesta como a la absorción de alimentos. Este perfil de paciente presenta pérdida de masa muscular y funcionalidad debido a la situación catabólica de su organismo, agravada por una situación de inmovilización y estancia hospitalaria prolongada (especialmente en pacientes que requieren ingreso en UCI).

Además, se debe tener en cuenta, que muchos de estos pacientes ya tienen un alto riesgo de sufrir desnutrición por tener enfermedades crónicas o ser pacientes de edad avanzada que asocian una mayor prevalencia de comorbilidades y cambios en la composición corporal, como la pérdida gradual de la masa muscular esquelética y el deterioro de la función muscular (sarcopenia).

Por otro lado, la desnutrición es un factor predictor de mortalidad muy importante en otras infecciones víricas como la gripe⁹.

Según las recientes guías de la ESPEN para el manejo nutricional de los pacientes con infección por SARS-COV-2, a todos aquellos pacientes tras la infección por SARS-COV-2 (adultos mayores, pacientes polimórbidos u obesos) se les debería realizar una valoración nutricional¹⁹.

Existen dificultades en establecer un diagnóstico con criterios universalmente aceptados para todos los pacientes como queda de manifiesto en la multitud de métodos de cribados y criterios diagnósticos diferentes en las distintas sociedades científicas como la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) y la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)^{20,21}. Un marcador nutricional debe ser sensible para que añada valor al diagnóstico nutricional e identificar alteraciones en las etapas tempranas. Por otro lado, debe ser bastante específico para mostrar modificaciones solo con la intervención nutricional, y además el soporte nutricional adecuado debe corregir los valores alterados del marcador.

En la práctica clínica, como no existe un solo marcador diagnóstico ni pronóstico, en la valoración del estado nutricional, utilizamos pruebas de cribado y de valoración que incluyen parámetros clínicos, antropométricos, analíticos, índices nutricionales y pruebas de funcionalidad y de CC.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso para el diagnóstico de la desnutrición, respaldado globalmente por las sociedades de nutrición clínica de todo el mundo, donde se introducen los criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) (19). Éstos proponen un enfoque en dos pasos para el diagnóstico de desnutrición. En primer lugar, es necesario identificar el riesgo de desnutrición mediante el uso de herramientas validadas como los cribados MUST o NRS-2002. En segundo lugar, se debe realizar la valoración nutricional para el diagnóstico y clasificación de la gravedad de la desnutrición (tabla 2). Según GLIM, el diagnóstico de desnutrición requiere al menos 1 criterio fenotípico y 1 criterio etiológico.

Por otra parte, la pérdida de la masa muscular esquelética y la función muscular puede ser de gran magnitud y un problema importante en los sobrevivientes de la UCI.

La valoración de la composición corporal (CC) ha demostrado su utilidad, tanto a nivel individual en un momento concreto, como para estimar cambios en el tiempo de carácter longitudinal, tanto para conocer el estado nutricional, como para identificar riesgo de malnutrición y para planificar el soporte nutricional más adecuado^{22,23}.

Dentro de la CC, lo que realmente estamos evaluando es el funcionamiento de los diferentes órganos como el músculo, el tejido adiposo, los órganos metabólicos como hígado, etc. La obtención de datos morfológicos de tamaño puede ser insuficiente y debemos evaluar siempre su funcionalismo (músculo-fuerza) para conocer el alcance del problema de la desnutrición²³.

Los parámetros antropométricos básicos como el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) deben ser siempre obligatorios, tanto para realizar el screening como para realizar la

valoración del estado nutricional, ya sea en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Parámetros complementarios como la determinación de perímetros (cintura, medio del brazo, pantorrilla) y pliegues (tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco), en algunos casos son recomendables y en otros necesarios para completar pruebas de cribado²⁴.

Peso, talla e IMC no son parámetros suficientemente sensibles para valorar cambios tempranos en la CC²⁵. Los métodos de CC en la práctica clínica estiman la masa grasa (FM, del inglés fat mass) y la masa libre de grasa (FFM, del inglés fat free mass) en el modelo más sencillo (compartimental). Los modelos más complejos analizan distintos componentes de la FFM: agua corporal total (TBW, del inglés total body water), agua intracelular (ICW, del inglés intracelular water), agua extracelular (ECW, del inglés extracelular water), y masa celular activa (BCM, del inglés body cell mass). Los compartimentos corporales pueden medirse cuantitativamente. Además de la antropometría, la impedancia bioeléctrica (BIA), la densitometría de rayos X doble fotón dual (DXA) y las técnicas radiológicas, son actualmente las técnicas más utilizadas en los centros que pueden disponer de las mismas. DXA es el método de referencia para analizar el compartimento óseo, se considera también técnica de referencia para CC en la práctica clínica porque permite valorar con precisión FM y masa magra (MM), tanto a nivel corporal total como a nivel segmentario, valorando además la grasa visceral y la relación entre FM y MM, estimando así el índice sarcopénico. Su accesibilidad y coste limitan todavía su uso clínico, unido a la dificultad añadida de no tener disponibilidad a pie de cama y no valorar correctamente los cambios de hidratación. Sin embargo, en poco tiempo, ha pasado de ser una técnica experimental a su uso clínico individualizado para valorar cambios de CC en respuesta a tratamiento nutricional²⁶.

Tabla 2: Criterios GLIM

Criterios para el diagnóstico de desnutrición del Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) working group

Traducción: Romina Barritta. www.globaldietitians.com

1 criterio fenotípico + 1 criterio etiológico = DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN					
	Criterio fenotípico			Criterio etiológico	
	Pérdida de peso (%)	Bajo BMI (kg/m ²)	Masa muscular reducida	Ingesta alimentaria (o absorción) reducida	Inflamación
Desnutrición moderada	5-10% en los últimos 6 meses ó 10-20% más de 6 meses	<20 en < 70 años ó <22 en ≥ 70 años	Déficit leve a moderado*	≤ 50% del requerimiento energético, ó cualquier reducción por mas de 2 semanas, ó cualquier condición GI que afecte la asimilación/absorción de alimentos	Enfermedad/injuria aguda ó relacionada a enfermedad crónica
	> 10% en 6 meses ó > 20% en mas de 6 meses	<18.5 en < 70 años ó <20 en ≥ 70 años	Déficit severo*		

* según técnicas validadas de composición corporal ó mediciones antropométricas como circunferencia muscular del brazo, perímetro pantorrilla o examen físico nutricional, y fuerza de agarre como una medida de apoyo adicional. Jensen, 2018. JPEN

1.1 Impedancia bioeléctrica (BIA)

La Impedancia bioeléctrica (BIA) es un método indirecto para la medida de la CC, basado en la capacidad del cuerpo humano para transmitir la corriente eléctrica. La BIA es, probablemente, el método más usado en el momento actual para estudiar la CC en diversos contextos, fundamentalmente por su bajo coste, su facilidad de uso y transporte, y por presentar menor variabilidad inter-observador que otras técnicas.

BIA estima la CC de forma indirecta basada en varias asunciones, muchas de las cuales pueden alterarse en estados patológicos como la hidratación y/o cambios de la geometría corporal. Además, el empleo de ecuaciones predictivas desarrolladas para una población o patología específica limitan su uso clínico. Además de los datos obtenidos en la valoración indirecta de los compartimentos corporales, la BIA proporciona valores eléctricos crudos: Z (impedancia), R (resistencia), X (reactancia), y el ángulo de fase (AF) que expresa la relación entre R y X. Su aplicación directa o su representación vectorial en un software específico ha demostrado su utilidad para valorar los cambios de CC a corto plazo, servir como marcador específico del estado nutricional y sobre todo, los valores crudos de AF se relacionan de forma directa con estado de la salud celular, e informan de cambios tanto a corto como a largo plazo como indicador de pronóstico nutricional, y de riesgo de morbilidad y mortalidad. El AF es, por tanto

un marcador nutricional que refleja no solo el contenido de BCM, sino que es uno de los mejores indicadores de la función de las membranas celulares²⁷⁻²⁹.

En este sentido, el AF aporta una medida de cambios de energía (eléctrica) que está en relación con el funcionalismo celular y con la composición del medio interno, pero no desde el punto de vista molecular, sino bioeléctrico. Los cambios en la bioenergía de las células y tejidos son muy sensibles a cambios nutricionales y metabólicos, y nos aportan una información integral de composición y funcionalidad del tejido.

BIA actualmente ha dejado de ser una técnica de CC indirecta basada únicamente en ecuaciones predictivas para ser una técnica de uso clínico en nutrición basada en los parámetros eléctricos crudos que informan precozmente sobre el funcionalismo celular y el grado de hidratación de la FFM.

1.2 Ecografía Nutricional (muscular y adiposa)

La aplicación de ultrasonidos para el estudio morfológico y estructural de la masa muscular es una técnica emergente. En la actualidad, existen diferentes estudios de validación sobre la técnica de medición.

La ecografía es una técnica de ultrasonido que determina el área de la superficie muscular en posición transversal y longitudinal. En particular, con el análisis de ultrasonido, es posible medir los parámetros clave de la arquitectura muscular, como el volumen muscular, la longitud del fascículo³⁰.

Aunque existen diferentes estructuras musculares susceptibles de evaluar, gran parte de los estudios se centran en el recto anterior de los cuádriceps o en combinaciones de varios grupos musculares que impliquen grandes paquetes musculares con importancia funcional sobre el paciente en cuanto a la marcha o las ABVD. La medición del recto anterior de los cuádriceps es una de las medidas más referenciadas por su correlación con la fuerza y las pruebas de ejecución o desempeño funcional³¹.

1.3 Tratamiento nutricional: Suplementos Nutricionales

Una adecuada valoración del estado nutricional del paciente y de su composición corporal y función muscular, así como la prescripción de un tratamiento nutricional dirigido a la recuperación muscular, es esencial para reducir complicaciones, mejorar los resultados clínicos, y disminuir el riesgo de reingresos hospitalarios.

En las guías ESPEN sobre el manejo nutricional del paciente infectado por SARS-COV-2 se concluye que el tratamiento nutricional mediante planes nutricionales individualizados y suplementos nutricionales orales es indispensable durante el ingreso hospitalaria y éste debe continuar tras el alta hospitalaria, puesto que muchos de estos pacientes ya presentaban previo al ingreso factores de riesgo nutricional y la infección y la hospitalización empeoran la desnutrición o el riesgo.

Existe evidencia científica reciente sobre el posible impacto positivo de la actividad física combinada con la suplementación de aminoácidos o sus metabolitos sobre la masa y fuerza muscular.^{33, 34}.

El aporte nutricional deberá aportar proteínas de rápida absorción, rica en aminoácidos esenciales claves en la síntesis de proteína muscular, y enriquecidos con vitaminas que favorezcan su absorción

1.3.1 *Proteínas*

La tasa de síntesis de proteína muscular está controlada predominantemente por la respuesta a estímulos anabólicos, como la actividad física y el consumo de alimentos³⁵. La ingesta de proteína dietética y/o aminoácidos específicos incrementa en gran medida la tasa de síntesis de proteínas musculares e inhibe la degradación proteica, lo que favorece la deposición neta de proteína muscular³⁶.

La cantidad de proteína dietética adicional o proteína suplementaria necesaria depende de la enfermedad, su gravedad, el estado nutricional del paciente antes de la enfermedad, así como del impacto de la enfermedad en el estado nutricional del paciente.

La mayoría de los adultos mayores con una enfermedad aguda o crónica tienen unos requerimientos superiores de proteína (es decir, 1,2-1,5 g proteínas/kg de peso corporal/día). Los pacientes con enfermedad o lesión grave o con desnutrición severa pueden necesitar hasta 2,0 g proteína/kg de peso corporal/día.

La cinética de absorción y la composición en aminoácidos de las proteínas de la dieta son factores importantes que deben ser considerados. La rapidez de absorción de los aminoácidos dietéticos por el intestino influye en la tasa de síntesis proteica posprandial, descomposición y, finalmente, deposición proteica³⁷. Esta observación ha contribuido al desarrollo del modelo de proteínas “rápidas” versus “lentas”³⁸, que puede tener implicaciones significativas para la prevención y el tratamiento de la sarcopenia³⁶. Las proteínas “rápidas” se caracterizan por una rápida aparición de los aminoácidos en la circulación sanguínea después de la digestión,

mientras que las proteínas “lentas” tienen un aumento menor de los aminoácidos plasmáticos postprandiales. Por ejemplo, la proteína del suero lácteo se considera una proteína rápida y, tras su ingesta, la aparición de aminoácidos en plasma es alta, rápida y transitoria. En contraste, la caseína se considera una proteína lenta ya que coagula en el estómago (cuando disminuye el pH a 4,6, su punto isoeléctrico), retrasando el vaciamiento gástrico y produciendo una liberación de aminoácidos más lenta, más baja y más larga en la circulación sanguínea³⁷.

Existe una relación positiva entre la concentración de aminoácidos circulantes y la síntesis de proteínas musculares, lo que implica que la síntesis de proteínas musculares es mayor en presencia de niveles de aminoácidos plasmáticos superiores^{39, 40, 41}.

Además, un pico máximo elevado de aminoácidos parece ser más relevante que un aumento continuo de aminoácidos en un nivel bajo, ya que la síntesis de proteína muscular responde rápidamente a una mayor disponibilidad de aminoácidos (aproximadamente 30 minutos), tras lo cual se inhibe (después de aproximadamente 2,5-3 horas), incluso con una disponibilidad continuada de aminoácidos⁴². Por lo tanto, la estimulación de la síntesis de proteína muscular no se prolonga y este efecto anabólico transitorio sobre el músculo se conoce como “efecto muscular completo”⁴³.

Es por ello que una fuente de proteína rápida, como la proteína de suero de leche, parece ser más beneficiosa que una fuente de proteína lenta, como la caseína. Lo cual está respaldado por la evidencia de que la ganancia de proteína es mayor en sujetos ancianos después de la ingesta de lactoproteína sérica en comparación con caseína⁴⁴.

1.3.2 Aminoácidos Esenciales

Se ha demostrado que la síntesis de proteína muscular responde a la concentración extracelular de AAEs⁴⁵, al transporte posterior y a la velocidad de deposición de aminoácidos intracelulares en el músculo⁴⁶.

También se ha demostrado que cantidades elevadas de AAEs y leucina en un único bolo permiten la estimulación de la síntesis proteica muscular en adultos mayores⁴⁷⁻⁵⁰. En consecuencia, unos niveles plasmáticos postprandiales más elevados de AAEs y leucina se correlacionan con una mayor tasa de síntesis proteica muscular^{51,52}.

Los aminoácidos esenciales circulantes son necesarios en la cantidad correcta (equivalente a 10-15 g de aminoácidos esenciales ingeridos por toma) para ser incorporados al tejido muscular (Paddon-Jones y Rasmussen, 2009).

Para activar la síntesis proteica muscular se necesita un estímulo, un “detonante anabólico”, como el ejercicio físico y/o cantidades suficientes del aminoácido esencial

leucina (3 g por toma). La leucina activa la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) para iniciar este proceso⁵³.

Se ha demostrado que la leucina es el único aminoácido de cadena ramificada que estimula la vía de señalización mTOR⁵⁴.

1.3.3 *Vitamina D*

La vitamina D desempeña un papel en la reducción del umbral anabólico para la estimulación Sanabólica de la síntesis de proteína muscular por la leucina⁵⁵. La deficiencia de vitamina D tiene un impacto negativo en el metabolismo muscular y esto puede restablecerse mediante la administración de suplementos de vitamina D⁵⁶

1.4 Recuperación Muscular y Ejercicio

Las personas afectadas por la COVID-19 y otros SDR permanecen ingresadas en las Unidades de Cuidados Intensivos. De la ventilación mecánica y la sedación a las que son sometidas, con el fin de mitigar la insuficiencia respiratoria grave, derivan otras dificultades como la debilidad muscular extrema o la disminución de su capacidad funcional. El papel del ejercicio y la fisioterapia en estas circunstancias se vuelve determinante para una mejor recuperación.

Dicha intervención en la atención a los pacientes críticos comienza unos diez días después de que el enfermo ingrese en la UCI. Una vez que las personas abandonan los cuidados intensivos, deben continuar con el tratamiento en planta. Lo mismo sucede cuando reciben el alta y regresan a sus hogares, ya que las secuelas “severas” que arrastran los pacientes que superan ingresos en UCI por COVID 19 y otros SDRs son multiorgánicas. El paciente deberá realizar rehabilitación para una correcta recuperación del aparato cardio-respiratorio y neuromuscular (Si bien los coronavirus no son una causa común de enfermedad neurológica, se ha informado que causan infección directa del sistema nervioso central (SNC), así como presuntos trastornos parainfecciosos)^{59, 60, 61}

Dicha recuperación deben monitorizarse en el tiempo para asegurar la recuperación del paciente, no sólo de los parámetros analíticos y de composición corporal, sino a través de herramientas de medida de la funcionalidad del paciente, su fuerza muscular y su calidad de vida.⁶²

2 HIPÓTESIS

La hipótesis de este estudio es que una intervención nutricional que incluya suplementos nutricionales específicos dentro de un programa global (nutricional y de rehabilitación motora) para la recuperación muscular en pacientes dados de alta tras un ingreso en UCI provocado por infección por SARS-COV-2 de más de 72 horas mejorará su estado nutricional y composición corporal (masa celular activa, masa libre de grasa determinada por BIA y masa muscular determinada por ecografía), asociada con una mejora de la situación funcional y de la calidad de vida.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Evaluar los posibles cambios de la composición corporal de los pacientes afectos de SDRA a los tres meses del alta hospitalaria y tras haber realizado un programa de intervención nutricional y de recuperación física que incluya un suplemento nutricional oral diseñado para la recuperación muscular (100% lactoproteína sérica enriquecido con leucina y Vitamina D) y rehabilitación motora durante un período de tratamiento de 3 meses.

3.2 Objetivo secundarios

Evaluar posibles diferencias en la composición corporal y en la recuperación muscular al alta hospitalaria entre pacientes ingresados en UCI por SDRA por COVID19 vs. pacientes ingresados en UCI por SDRA en relación con otras patologías, apareados por sexo, edad, Índice de Masa Corporal (IMC), SOFA, tipo de soporte ventilatorio en UCI (VMI, GNAF) e índice de Barthel previo al ingreso hospitalario.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del Estudio

Estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluirán pacientes que hayan precisado ingreso en UCI por SDRA. Los pacientes se dividirán en 2 grupos (COVID-19 y No COVID-19) en una proporción de 2:1.

Todos ellos serán valorados al alta hospitalaria (máximo 5 días previos), a los 45 días (+/-5 días) y a los 3 meses (+/-5 días)

El estudio se llevará a cabo en 10 centros hospitalarios que dispongan de Unidad de Nutrición.

4.2 Promotor

FSEEN Fundación Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*
Calle Villalar, 7 28001 Madrid
secretaria@seen.es

*La FSEEN cuenta con el apoyo económico de Nutricia (financiador) para la realización de este estudio.

4.3 Equipo Investigador

Dr. José Manuel García Almeida
Responsable de la Unidad de Nutrición.
Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.
Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Quirón Salud Málaga.

Dr. Clara Joaquín Ortiz
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

4.4 Criterios de Selección

4.4.1 Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre los 40 años y los 70 años (inclusive)
- Duración del ingreso en UCI mayor o igual a 72h
- Se incluya en un programa de nutrición y recuperación funcional

4.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes gestantes
- Paciente que no otorguen su consentimiento
- Pacientes con dificultades para la bipedestación
- Pacientes amputados
- Pacientes que previo al ingreso presenten Barthel < 60 (dependencia severa)
- Pacientes con IMC un previo mayor de 50 Kg/m²

4.5 Métodos de medida

4.5.1 *Estado nutricional: Valoración global subjetiva (VGS)*

Para hacer la valoración del estado nutricional se realizará a través del cuestionario de Valoración global subjetiva (VGS) (ANEXO 1).

4.5.2 *Estado nutricional: Criterios GLIM*

La clasificación del grado de desnutrición se realizarán siguiendo los criterios GLIM y aplicación de la fórmula que se expresaba en la tabla 2 (página 9).

Criterio fenotípic +1 criterio etiológico= DIAGNOSTICO DE DESNUTRICIÓN

El criterio fenotípico se medirá a través del % de pérdida de peso, el IMC y la reducción de masa muscular.

El criterio etiológico se medirá a través de la observación de la reducción de la ingesta (o absorción) y el tipo de inflamación sufridas.

4.5.3 *Índice de Barthel*

El índice de Barthel fue elaborado en 1965 para medir la evolución de los sujetos con procesos neuromusculares y musculoesqueléticos, incluye diez áreas y ha sido ampliamente utilizado en unidades de Rehabilitación. El contenido fundamental descansa en tareas dependientes de extremidades inferiores, pero se acerca más al proceso de discapacidad al incluir la movilidad. Consta de 10 ítems, cada uno de los cuales mide la dependencia o independencia, así como la continencia de esfínteres (Anexo 6). Las puntuaciones de máxima independencia y dependencia son 100 y 0, respectivamente. Se debe interrogar al paciente sobre cada una de las actividades correspondientes y según su capacidad para realizarla se dará un puntaje de 0, 5 ó 10 (hasta 15 para determinadas actividades), con un puntaje máximo de 100 puntos (90 si utiliza silla de ruedas).

El índice de Barthel monitoriza cambios en la evolución del paciente en grupos de actividades básicas de la vida diaria. Las diferentes puntuaciones se interpretan de la siguiente forma²⁶:

- ≥ 60 puntos: independiente
- 40-55: dependencia moderada

- 20-35: dependencia grave o severa
- <20: dependencia total

De acuerdo con el puntaje obtenido en el índice de Barthel, se clasifica la funcionalidad de un paciente o el grado de rehabilitación recomendable²⁷. Si el puntaje es igual a 100 el paciente podrá hacer sus actividades diarias de auto cuidado sin un asistente de salud, sin que esto signifique que pueda vivir solo. Cuanto más cerca esté a 0, mayor será su dependencia.

A pesar de ser una escala numérica, el peso de cada uno de los ítems es muy diferente, por lo que variaciones de la misma magnitud en diferentes tramos de la escala no tienen el mismo significado. Así, una variación de 10 puntos no supone lo mismo entre 50-60 que entre 80-90. No obstante, la magnitud mínima de cambio esperable, no atribuible a errores en la medición y que es clínicamente significativa se ha estimado en 20 puntos (Índice de Barthel= 0 a 20) aun cuando cambios de menor magnitud pueden ser muy significativos para los pacientes. Es relativamente insensible al cambio. Por su validez, sensibilidad y fiabilidad, esta escala es útil para describir el estado funcional y sus cambios en el tiempo. Se correlaciona con el juicio clínico y predice la mortalidad y la ubicación más adecuada al alta hospitalaria.

4.5.4 *Dinamometría*

La prueba de resistencia de fuerza en la mano se realizará con un dinamómetro de mano adaptado a usos sanitarios (Jammar). Esta evaluación se lleva a cabo con el paciente sentado en una silla, con hombro y antebrazo en posición neutra y codo en 90 grados de flexión. El participante realizaba una fuerza de prensión máxima durante 3 segundos, con reposo de 1 minuto entre cada repetición, realizando dos intentos, donde el mejor de ambos será el que se utilice para el estudio.

4.5.5 *Test de la marcha: Test levántate y anda*

Se realizará el siguiente test al paciente:

- El paciente se sienta en una silla con brazos
- Se le indica que se levante (inicio prueba y de cronometraje), camina 3 metros y vuelve a sentarse en la silla inicial (fin de cronometraje)
- Interpretación: < 20 segundos, estado normal; > 20 segundos, riesgo de caída aumentado.

4.5.6 Ecografía nutricional

La ecografía nutricional (modelo ecógrafo Mindray Z7) consiste en una medición de ultrasonido con transductor de partes blandas de 10–12 MHz y con una sonda de matriz lineal multifrecuencia (ancho de la sonda, 38–58 mm). Para las mediciones véase el anexo 2 (METODOLOGIA DE ECOGRAFÍA NUTRICIONAL)

4.5.7 Impedancia bioeléctrica (BIA)

Se utilizará un modelo de BIA, monofrecuencia (50Khz) tetrapolar para obtención de medidas de resistencia y reactancia. Las mediciones se realizarán usando la técnica tetrapolar mano-pie, colocando dos electrodos sobre la superficie dorsal de la mano y del pie, otros sobre la prominencia del pulso (muñeca) y el último entre el maléolo medial y lateral del tobillo. Los pacientes se colocarán en posición de decúbito supino, de acuerdo con las recomendaciones estándar, y no podrán ingerir líquidos dos horas antes de la realización de la prueba.

- Valor de la resistencia (Rz) y reactancia (Xc), medido en ohm.
- Valor del ángulo de fase (AF), medido en grados

Se analizarán los siguientes valores:

- SPA, FM (Kg), FFM (Kg), BCM(Kg), TBW (L), ECW(L), ICW (L), ASMM, SMI Variables de recálculo : FMI (Kg/m²), FFMI (Kg/m²), SMI(Kg/m²)

4.5.8 Cuestionario de Calidad de Vida Relacionado con la Salud SF-12

El cuestionario de Salud SF-12 es la adaptación realizada para España por Alonso y colaboradores^{63,64} del SF-12 Health Survey^{65, 66}. Se trata de un cuestionario genérico de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

El SF-12 es una versión reducida del Cuestionario de Salud SF-36 diseñada para usos en los que éste sea demasiado largo. El SF-12 se contesta en una media de ≤ 2 min. y el SF-36 entre 5 y 10 min. Este instrumento proporciona un perfil del estado de salud y es una de las escalas genéricas más utilizadas en la evaluación de los resultados clínicos, siendo aplicable tanto para la población general como para pacientes con una edad mínima de 14 años y tanto en estudios descriptivos como de evaluación. Se trata de un cuestionario auto-administrado, aunque también se ha utilizado administrado mediante un entrevistador en entrevista personal, telefónica o mediante soporte informático. Consta de 12 ítems provenientes de las 8 dimensiones del SF-36 Función Física (2), Función Social (1), Rol físico (2), Rol Emocional (2), Salud mental (2), Vitalidad (1), Dolor corporal (1), Salud General (1). Las opciones de respuesta

forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem. (Ver el cuestionario en el ANEXO 3).

4.5.9 *Analítica*

Se recogerán de los análisis de laboratorio standard disponibles en la historia clínica del paciente los siguientes parámetros y sus unidades (siempre que estén disponibles para la visita basal y a los tres meses): hemograma, albúmina y pre-albumina, colesterol, PCR, urea, creatinina, glucosa, HbA1c, fibrinógeno y dímero D, vitamina D, ferritina, marcadores cardiacos (PRO-BNP, CK-MB y troponina)

4.6 Variables

4.6.1 *Variable principal*

Diferencias en los cambios de la composición corporal de los pacientes afectos de SDRA a los tres meses del alta hospitalaria en las siguientes variables:

- Ecografía nutricional
- Impedancia bioeléctrica mediante el ángulo de fase
- Dinamometría

4.6.2 *Variables secundarias*

Como variables secundarias se analizarán los cambios tras tres meses de tratamiento desde el alta hospitalaria:

- Cambios en el estado nutricional mediante la escala VSG y criterios GLIM
- Cambios en el índice de barthel
- Cambios en la antropometría
- Cambios en el test de marcha
- Cambios en la calidad de vida
- Cambios en los parámetros analíticos
- Variables demográficas (edad y género)
- Historia clínica del paciente (diabetes mellitus, obesidad, HTA, EPOC, IRC, ICC, patología oncológica activa),
- Información sobre el ingreso en UCI (fecha, índice SOFA, tipo de ventilación mecánica, IL-6 al ingreso, días hospitalarios previos al ingreso en UCI, fecha de alta en UCI).

Por otra parte se realizará un análisis para evaluar posibles diferencias en las variables tanto principales como secundarias entre pacientes ingresados en UCI por SDRA por COVID19 vs. pacientes ingresados en UCI por SDRA en relación con otras patologías, ajustadas por sexo, edad, Índice de Masa Corporal (IMC), SOFA, tipo de soporte ventilatorio en UCI (VMI, GNAF) e índice de Barthel previo al ingreso hospitalario.

4.6.3 *Variables de tolerancia y adherencia*

Se analizarán la tolerancia y la adherencia al tratamiento durante los 3 meses de tratamiento.

Se harán recuento de los viales no utilizados y se agrupará a los pacientes por percentiles en función con el cumplimiento del tratamiento.

Adicionalmente se pedirá a los pacientes que completen un cuestionario de tolerabilidad gastrointestinal (Anexo 6).

5 PROCEDIMIENTOS

5.1 Visita presencial basal

Durante el alta hospitalaria, el paciente será informado del estudio y se le ofrecerá participar en él. Una vez firmado su consentimiento del estudio, se recogerán las variables demográficas (edad y género) y su historia clínica (índice de Barthel, diabetes mellitus, obesidad, HTA, EPOC, IRC, ICC, patología oncológica activa), así como datos relacionados con su ingreso en UCI (fecha, índice SOFA, tipo de ventilación mecánica, IL-6 al ingreso, días hospitalarios previos al ingreso en UCI, fecha de alta en UCI). Finalmente se recogerán las siguientes pruebas al alta hospitalaria:

- Fecha de alta hospitalaria tras UCI
- Estado nutricional: valoración global subjetiva (VGS)
- Índice de Barthel
- Antropometría: peso, talla, IMC ó circunferencia cintura, perímetro cintura-cadera
- Criterios GLIM
- Dinamometría
- Test de la marcha: Test levántate y anda
- Ecografía nutricional
- Impedancia bioeléctrica (BIA)
- Test de calidad de vida EQ-5D

- Se recogerán los siguientes parámetros analíticos siempre que estén disponibles: hemograma, albúmina y pre-albumina, colesterol, PCR, urea, creatinina, glucosa, HbA1c, fibrinógeno y dímero D, vitamina D, ferritina, marcadores cardiacos (PRO-BNP, CK-MB y troponina)

A todos los pacientes se les proporcionarán en la visita basal unas recomendaciones dietéticas específicas junto con un suplemento nutricional oral específico para la recuperación muscular (100% lactoproteína sérica enriquecida con leucina y Vitamina D). El producto será suministrado de manera gratuita por el financiador del estudio (Nutricia). La posología de éste serán 2 envases al día repartidos entre las comidas. También se les proporcionará unas recomendaciones de ejercicio (Anexo 4 “Ejercicio muscular”)

5.2 Visita telefónica a los 45 días

Se realizará una visita telefónica a los 45 días para confirmar la tolerancia al tratamiento y el cumplimiento del suplemento nutricional.

5.3 Visita presencial a los 3 meses

Se recogerán las siguientes valoraciones a los 3 meses del alta hospitalaria:

- Valoración global subjetiva (VGS)
- Índice de Barthel
- Antropometría: peso, talla, IMC ó circunferencia cintura y perímetro cintura-cadera.
- Criterios GLIM
- Dinamometría
- Test de la marcha: Test levántate y anda
- Ecografía nutricional
- Impedancia bioeléctrica (BIA)
- Test de calidad de vida EQ-5D
- Se recogerán los siguientes parámetros analíticos siempre que estén disponibles: hemograma, albúmina y pre-albumina, colesterol, PCR, urea, creatinina, glucosa, HbA1c, fibrinógeno y dímero D, vitamina D, ferritina, marcadores cardiacos (PRO-BNP, CK-MB y troponina).
- Confirmar tolerancia al tratamiento
- Cumplimiento del suplemento nutricional

5.4 Flujo de visitas

Tabla 3. Visitas del Estudio

Visita	Visita Basal	Visita Intermedia	Visita Mes 3
Tipo	Presencial	Telefónica	Presencial
Días	Alta Hospitalaria (0)	45±5	90±5
Datos demográficos	X		
Antecedentes	X		
Información Ingreso	X		
Estado nutricional	X		X
Índice de Barthel	X		X
Datos antropométricos	X		X
Criterios GLIM	X		X
Dinamometría	X		X
Test de marcha	X		X
Ecografía	X		X
Impedancia bioeléctrica	X		X
Calidad de Vida	X		X
Analítica	X		X
Tolerancia al tratamiento		X	X
Adherencia al tratamiento		X	X

6 MANEJO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

6.1 Manejo de datos

La recogida de datos se llevará a cabo en una base de datos electrónica específicamente desarrollada para el estudio.

El acceso al eCRD estará restringido a los investigadores, promotor, monitores, clínicos y a los encargados de la gestión de datos. Solo el promotor, el investigador y su equipo, el monitor del estudio, los representantes de los Comités de Ética, las Autoridades de Salud (en el caso de solicitarlo) y el personal responsable de la gestión de datos tendrán acceso a los datos de los pacientes. El acceso se realizará mediante un nombre de usuario y contraseña personales e intransferibles que se le enviará a cada investigador mediante correo electrónico.

Los datos serán completados directamente por los investigadores o sus colaboradores en una única introducción. Cualquier dato introducido o su posterior modificación en el eCRD será auditabile a través de un sistema de auditoría de la persona que realizó la introducción/cambio y la fecha del momento. Así mismo se indicará el motivo del cambio cuando proceda.

La gestión de datos personales cumplirá los requisitos de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos

personales y a la libre circulación de estos datos. El personal del centro mantendrá confidencial la identidad de los pacientes y la participación del paciente en el ensayo quedará reflejada en su historia clínica. El nombre del paciente no aparecerá en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio. En el CRD, el paciente se identificará únicamente por un código. Los datos introducidos en el eCRD no podrán ser asociados a los pacientes y permanecerán totalmente anonimizados, es decir, los pacientes no pueden ser identificados por su nombre o cualquier otro dato personal identificados únicamente por su código de paciente. Todos los datos serán recogidos de los registros médicos. Los datos serán recogidos garantizando la confidencialidad y autenticidad.

La base de datos es propiedad del promotor y será utilizada para la realización de publicaciones en revistas indexadas. No se realizará ninguna publicación sin la autorización del previa del promotor. La base de datos será gestionada por la CRO y se albergará en servidores seguros contratados por la misma y ubicados en la UE. A la finalización del estudio se hará una exportación de la misma y se entregará al promotor quien se encargará de su custodia junto al archivo maestro del estudio.

6.2 Análisis estadístico

6.2.1 Análisis descriptivo

Los datos demográficos y clínicos de los sujetos del estudio se describirán mediante índices estadísticos descriptivos. La descripción de variables cuantitativas se realizará estimando la media, desviación típica, IC95%, mínimo, máximo, mediana, percentil 25, percentil 75 y el número de valores válidos de cada variable, mientras que la descripción de variables cualitativas se realizará estimando las frecuencia absolutas y relativas.

6.2.2 Metodología estadística

Todas las comparaciones cuantitativas a nivel transversal se llevarán a cabo mediante el test T de Student para muestras independientes, ya sean valores referentes a las diferentes escalas e índices a estudio, como variables que puedan ser consideradas posibles factores de confusión. La asociación para variables cualitativas se resolverá mediante el test de la ji-cuadrada o Exacto de Fisher en función de la distribución de los datos. A nivel longitudinal, las comparaciones se realizarán mediante el test T de Student apareado para variables cuantitativas o el test de Mc Nemar para variables cualitativas.

6.2.3 Análisis multivariable

En caso de observar un efecto de confusión para la variable edad u otras variables a estudio y las distintas escalas, se considerarán modelos multivariados con la finalidad de ajustar los resultados por dichos valores de confusión.

Los análisis transversales serán ajustados mediante la utilización de modelos de regresión logística binaria. Los resultados se mostrarán en forma de OR ajustado (razón de odds), acompañado por p valor e intervalo de confianza.

El análisis longitudinal se plantea llevarlo a cabo mediante técnicas de análisis de la varianza para medidas repetidas. En función del porcentaje de valores perdidos se utilizarán modelos de efectos mixtos (fijos y aleatorios). En ambos casos se considerará el ajuste por variables de confusión de estos modelos, así como la inclusión de términos de interacción.

En los contrastes de hipótesis para la inferencia poblacional se postula una significación estadística de 0.05. Los análisis se realizarán con los programas estadísticos SAS v9.3.

6.3 Tamaño de la muestra

Tomamos como variables principales la diferencia en la ECO muscular, en el ángulo de fase y la fuerza de prensión manual antes y después de 3 meses de tratamiento según se indica en “Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal” de Garcia Almeida et al⁶⁸.

Estudios previos proporcionaron datos sobre los cambios de medidas de eco muscular, ángulo de fase y de la fuerza de la mano en pacientes desnutridos que recibieron un suplemento nutricional. Por ejemplo, según Barichella M et al⁶¹, el cambio en la prensión manual tras un soporte nutricional fue de 1.2 (0.3-2.2) kilos en pacientes con Parkinson, mientras que, según Bauer et al⁶⁰, se produjo un cambio de 0.8 (SD=3.6) kilos tras tres meses de tratamiento en pacientes con sarcopenia. Por otra parte, la metodología de la nutrición y su valoración en los pacientes críticos se muestra en el miniVADEMECUM Nutricional del Dr. García Almeida et al.

Así, se realizaron los siguientes cálculos muestrales:

Para aceptar como significativa una diferencia de 0.5 cm² en el cambio del área muscular recto anterior suponiendo una desviación típica de 1.0 o un cambio de 0.2 cm en eje x suponiendo una desviación típica de 0.5 tras 3 meses de tratamiento, se requiere una muestra de 83 pacientes con un nivel de significación del 5% y una potencia del 90% aceptando la posibilidad de un 20% de pérdidas de seguimiento y/o abandonos.

Para aceptar como significativa una diferencia de 0.5 puntos en el cambio del ángulo de fase suponiendo una desviación típica de 1.5 tras 3 meses de tratamiento se requiere una muestra de 120 pacientes, con un nivel de significación del 5% y una potencia del 90% aceptando la posibilidad de un 20% de pérdidas de seguimiento y/o abandonos.

Asimismo, para aceptar como significativa una diferencia significativa de al menos 1 kilo en el cambio de la fuerza de la mano en los pacientes con suplemento antes y después del tratamiento suponiendo una desviación típica de 3.0, se estima necesaria una muestra de 120 pacientes, con un nivel de significación del 5% y una potencia del 90% aceptando la posibilidad de un 20% de pérdidas de seguimiento y/o abandonos.

Por tanto, para poder detectar las diferencias en la ECO muscular, en el ángulo de fase y la fuerza de la mano antes y después de 3 meses de tratamiento se necesitarán un total de 120 pacientes.

Los cálculos del tamaño muestral se realizaron con el programa estadístico PASS v11.0.

7 COMITÉ DE ÉTICA

El protocolo del estudio se ha preparado en conformidad con los requisitos de la Buena Práctica Clínica de la Unión Europea y la revisión actual de la Declaración de Helsinki.

A todos los participantes, se les pedirá un consentimiento informado por escrito.

El presente protocolo será sometido para aprobación por el Comité Ético de Investigación clínica del Hospital Germans Trias i Pujol.

8 BIBLIOGRAFIA

1. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_196_COVID-19.pdf
2. ARDS Definition Task Force, Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N.D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., Slutsky, A.S., 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307, 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
3. Bellani et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. February 23, 2016, Vol 315, No. 8.
4. Planas M, Burgos R: Nutrición e insuficiencia respiratoria. *Nutr Hosp* 2000, 15 (suppl. 1):93-100
5. Lanbo C, Prescott E, Lange P y cols.: Prognostic value of nutricional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:1856-1881.
6. Miguel Díez J, Grau Carmona T, Izquierdo Alonso JL: Papel de la nutrición en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 1998, 110:307-316.
7. Schols AMWJ: Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6:110-116
8. LOPEZ MARTINEZ, J.; PLANAS VILA, Mercé; AÑON ELIZALDE, José Manuel ."Nutrición artificial en la insuficiencia respiratoria". *Nutr. Hosp.* 2005, vol.20, suppl.2, pp.28-30. ISSN 1699-5198.
9. Ezzell L, Jensen GL: Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1415-1416.
10. Reyes, L., Arvelo, W., Estevez, A., Gray, J., Moir, J. C., Gordillo, B., et al. Population-based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009. *Influenza Other Respir. Viruses* 2010;4:129-140
11. ASPEN BOARD OF DIRECTORS: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adults and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26:(suppl. 1):63SA-65SA.
12. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)31242-0/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)31242-0/fulltext)
13. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(15\)00348-9/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(15)00348-9/fulltext)
14. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. [https://www.jamda.com/article/S1525-8610\(16\)30113-X/fulltext](https://www.jamda.com/article/S1525-8610(16)30113-X/fulltext)
15. Abordaje de la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) en pacientes hospitalizados con COVID19. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/923/260320_040233_1452207369.pdf

16. Continuidad asistencial al alta en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2. semFYC. <https://www.semfyc.es/consulta-el-documento-de-continuidad-asistencial-al-alta-en-pacientes-con-diagnostico-de-neumonia-por-sars-cov-2/>
17. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(20\)30140-0/pdf](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(20)30140-0/pdf)
18. T.Cederholmab1G.L.Jensenc1M.I.T.D.CorreiadM.C.GonzalezeR.FukushimaT.HigashiguchigG.Baptist ahR.BarazzoniiR.BlaauwjA.CoatskIA.CrivellimD.C.EvansnL.GramlichovV.FuchsarlovskypH.KellerqL.Llid orA.MalonestK.M.Mogensenu...J.Yu. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition* (38), Issue 1, 2019, Pages 1-9
19. Abordaje nutricional del paciente con COVID-19 desde la perspectiva de medicina interna. <https://www.fesemi.org/abordaje-nutricional-del-paciente-con-covid-19-desde-la-perspectiva-de-medicina-interna>
20. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group; ASPEN Malnutrition Task Force; ASPEN Board of Directors. Con- sensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(3):275-83.
21. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36(1):49-64.
22. Lee SY, Gallager D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:566-72.
23. Baracos V, Caserotti P, Earthman CP, Fields D, Gallagher D, Hall KD, et al. Advances in the science and application of body composition measurement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:96-107.
24. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:7-25.
25. Gonzalez MC, Correira MITD, Heymsfield SB. A requiem for BMI in the clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:1-8.
26. Bellido D, Carreira J. Análisis por absorciometría de rayos X de doble energía y composición corporal. *Nutr Clin Med* 2008;2:85-108.
27. Carreira J, Bellido D, Bellido V, Soto A, García Almeida JM. Análisis de la com- posición corporal por impedancia bioeléctrica: principios físicos y modelos analíticos. *Nutr Clin Med* 2011;5:9-26.
28. Bellido D, Carreira J, Bellido V, Soto A, García Almeida JM. Análisis de la com- posición corporal por impedancia bioeléctrica: modalidades y aplicaciones clínicas. *Nutr Clin Med* 2011;5:63-79.
29. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJC, Earthman CP. Bioimpedance at the Bed- side: Current Applications, limitations and opportunities. *Nutr Clin Pract* 2015;30:180-93.

30. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018;9:269-78.
31. Berger J, Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Henriquez S, Leiva L, et al. Rectus femoris (RF) ultrasound for the assessment of muscle mass in older people. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2015;61:33-8.
32. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age* 2013;35(6):2377-88.
33. Jones C, Eddleston J, McCairn A, Dowling S, McWilliams D, Coughlan E, Griffiths RD. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial. *J. Crit. Care* 2015;30:901-590
34. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, Connolly B, Whelan K. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1119-1132
35. Wall, B.T.; Gorissen, S.H.; Pennings, B.; Koopman, R.; Groen, B.B.L.; Verdijk, L.B.; van Loon, L.J.C. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. *PLoS ONE* 2015, 10, e0140903.
36. Landi, F.; Laviano, A.; Cruz-Jentoft, A.J. The anorexia of aging: Is it a geriatric syndrome? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2010a, 11, 153–156.
37. Boirie, Y. Dangin, M. Gachon, P. Vasson, M-P. Maubois, J-L. Beaufrere, B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(26): p. 14930-5
38. Wolfe, R. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: p. 475-82. Wolfe, R.R. Regulation of muscle protein by amino acids. *J. Nutr.* 2002, 132, 3219S–3224S.
39. Wolfe, R. Protein supplements and exercise. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72(2 Suppl): p. 551S-7S.
40. Bohe, J. Low, A. Wolfe, R. Rennie, M. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol*, 2003. 552(Pt 1): p. 315-24.
41. Rennie, M. Bohé, J. Smith, K. Wackerhage, H. Greenhaff, P. Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle. *J Nutr*, 2006. 136(1 Suppl): p. 264S-8S
42. Bohe, J. Low, J. Wolfe, R. Rennie, M. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of aminoacids. *J Physiol*, 2001. 532(Pt 2): p. 575-9.
43. Glynn, E. Fry, C. Drummond, M. Timmerman, K. Dhanani, S. Volpi, E. Rasmussen, B. Excess Leucine Intake Enhances Muscle Anabolic Signaling but Not Net Protein Anabolism in Young Men and Women. *J Nutr.* 2010.

44. Dangin, M. Guillet, C. Garcia-Rodenas, C. Gachon, P. Bouteloup-Demange, C. Reiffers-Magnani, K. Fauquant, J. Ballèvre, O. Beaufrère, B. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol.* 2003; 549: p. 635-44.
45. Shimokawa I, Chiba T, Yamaza H, and Komatsu T. Longevity genes: Insights from calorie restriction and genetic longevity models. *Mol Cells.* 2008;26:427-435.
46. Guarente L. Mitochondria--a nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins *Cell.* 2008;132:171-176.
47. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, Nguyen T, Martin CK, Volaufova J, Most MM, Greenway FL, Smith SR, Deutsch WA, Williamson DA, and Ravussin E, for the Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:1539-1548.
48. Ingram DK, and Roth GS. Glycolytic inhibition as a strategy for developing calorie restriction mimetics. *Exp Gerontol.* 2011;46:148-154.
49. Alvers AL, Fishwick LK, Wood MS, Hu D, Chung HS, Dunn WA, and Aris JP. Autophagy and amino acid homeostasis are required for chronological longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Aging Cell.* 2009;8:353-369.
50. D'Antona G, Ragni M, Cardile A, Tedesco L, Dossena M, Bruttini F, Caliaro F, Corsetti G, Bottinelli R, Carruba MO, Valerio A, and Nisoli E. Branched- chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab.* 2010;12:362-372.
51. Piper PW. Long-lived yeast as a model for ageing research. *Yeast.* 2006;23:215-226.
52. Lin SJ, Defossez PA, and Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science.* 2000;289:2126-2128.
53. Li F, Yin Y, Tan B, Kong X, Wu G. Leucine nutrition in animals and humans: mTOR signaling and beyond. *Amino Acids.* 2011 Nov;41(5):1185-93. doi: 10.1007/s00726-011-0983-2.
54. Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr.* 2000 Oct;130(10):2413-9.
55. Salles J, Chanet A, Giraudeau C, Patrac V, Pierre P, Jourdan M, Luiking YC, Verlaan S, Migné C, Boirie Y, Walrand S. 1,25(OH)2-vitamin D3 enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res.* 2013 Dec;57(12):2137-46. doi: 10.1002/mnfr.201300074.
56. Chanet A, Verlaan S, Salles J, Giraudeau C, Patrac V, Pidou V, Pouyet C, Hafnaoui N, Blot A, Cano N, Farigon N, Bongers A, Jourdan M, Luiking Y, Walrand S, Boirie Y. Supplementing Breakfast with a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Medical Nutrition Drink Enhances Postprandial Muscle Protein Synthesis and Muscle Mass in Healthy Older Men. *J Nutr.* 2017 Aug 23. pii: jn252510. doi: 10.3945/jn.117.252510.
57. "Neurologic complications of COVID-19", Bridwell R, Long B, Gottlieb M, Am J Emerg Med. 2020 Jul

58. "Neurological Implications of COVID-19 Infections", "Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK.", "Neurocrit Care. 2020 Jun
59. "Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses", "Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C.", "Brain Behav Immun. 2020 Jul
60. J.M. Bauer et al. Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. JAMDA 16 (2015) 740-747
61. Barichella M et al. Muscle-targeted nutritional support for rehabilitation in patients with parkinsonian syndrome. Neurology 2019;93:e1-e12. doi:10.1212/WNL.0000000000007858
62. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: composición y función. Nutr Hosp. 2018;35(3):1-14. DOI
63. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil M, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J. M, Santed R, Valderas J. M, Ribera A, Domingo-Salvany A, and Alonso J. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gac Sanit 2005; 19 (2):135-50.
64. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C y de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. Med Clin Barc 1998; 111:410-416.
65. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. 1996;34:220-33.
66. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Crossvalidation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998;51:1171-8.
67. Mueller et al. Can Sarcopenia Quantified by Ultrasound of the Rectus Femoris Muscle Predict Adverse Outcome of Surgical Intensive Care Unit Patients and Frailty? A Prospective, Observational Cohort Study. Ann Surg. 2016 December; 264(6):1116–1124. doi:10.1097/SLA.0000000000001546.
68. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: composición y función. [Nutr Hosp 2018;35(N.º Extra. 3):1-14] DOI: 10.20960/nh.2027
69. Galindo Martín CA et al. ROUNDS Studies: Relation of Outcomes with Nutrition Despite Severity—Round One: Ultrasound Muscle Measurements in Critically Ill Adult Patients. Journal of Nutrition and Metabolism, Volume 2018, Article ID 7142325, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2018/7142325>
70. Hadda et al. Trends of loss of peripheral muscle thickness on ultrasonography and its relationship with outcomes among patients with sepsis. Journal of Intensive Care (2018) 6:81 <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0350-4>

ANEXOS

- ANEXO 1: Valoración global subjetiva (VGS)
- ANEXO 2: Metodología de Ecografía Nutricional
- ANEXO 3: Cuestionario de Calidad de Vida SF 12
- ANEXO 4: Ejercicio muscular
- ANEXO 5: Hoja de información al paciente y consentimiento informado
- ANEXO 6: Cuestionario de Tolerabilidad Gastro Intestinal

ANEXO 1: Valoración global subjetiva (VGS)

Modificado de Detsky AS y cols: JPEN 1987; 11:8-13.

A. Historia clínica

1. Peso corporal

Pérdida en los últimos 6 meses

Total: _____ Porcentaje: _____ % Variaciones en las últimas dos semanas:

- Aumento
- Sin cambio
- El Disminución

2. Cambios en el aporte dietético

NO

SÍ Duración _____ semanas. Tipo:

- Dieta oral sólida insuficiente
- Dieta oral líquida hipocalórica
- Dieta oral líquida exclusivamente
- Ayuno completo

3. Síntomas gastrointestinales de duración superior a 2 semanas

- Ninguno
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Disfagia
- Dolor abdominal
- Anorexia

4. Capacidad funcional

- Completa
- Disfunción Duración _____ semanas. Tipo:
- Trabajo limitado
- Ambulante
- Encamado

5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales

Demandas metabólicas (estrés): Diagnóstico primario

- No estrés
- Estrés bajo
- Estrés moderado
- Estrés alto

B. Examen físico

(Para cada opción especificar: 0 = normal; 1+ = leve; 2+ = moderado; 3+ = severo)

Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax): __ Edemas maleolares: _____

Ascitis: _____

Pérdida de masa corporal (cuádriceps, deltoides): __ Edemas sacros: __

C. Estimación de la VSG (seleccionar una opción)

A = Bien nutrido

B = Riesgo o sospecha de desnutrición

C = Desnutrición severa

ANEXO 2: Metodología de Ecografía Nutricional

ECOGRAFÍA NUTRICIONAL

Dr. José Manuel García Almeida

Responsable de la Unidad de Nutrición.

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Quirón Salud Málaga.

Isabel María Vegas Aguilar

Técnico Superior en Dietética y Nutrición (FIMABIS).

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.

ECOGRAFÍA NUTRICIONAL

La ecografía nutricional es un nuevo concepto que utiliza la determinación de medidas a través de ultrasonidos para evaluar la composición corporal de masa magra y masa grasa del organismo.

ECOGRAFÍA MUSCULAR EN NUTRICIÓN

La medición del recto anterior del cuádriceps es una de las medidas más referenciadas por su correlación con la fuerza y las pruebas de ejecución o desempeño funcional. Están en desarrollo diferentes técnicas de medición, utilización de contraste ecográfico, etc., para una evaluación más precisa de la situación morfológica y funcional muscular.

Definición

- Técnica emergente, económica, portátil y no implica radiación ionizante.
- Determina el área de la superficie muscular en posición transversal y longitudinal con el volumen muscular, la longitud del fascículo y el ángulo de peneación muscular.
- Recto anterior del cuádriceps o en combinaciones de varios grupos musculares que impliquen grandes paquetes musculares con importancia funcional sobre el paciente en cuanto a la marcha o las actividades básicas de la vida diaria.

Técnica de medición

- Con el paciente en decúbito supino a 45 ° con las rodillas extendidas y relajadas, determinar la altura de medición en el tercio inferior de la línea imaginaria entre la cresta ilíaca anterosuperior y el borde superior de la rótula. Para minimizar la variabilidad de la medida, repetir la medición tres veces y tomar como resultado el valor medio.

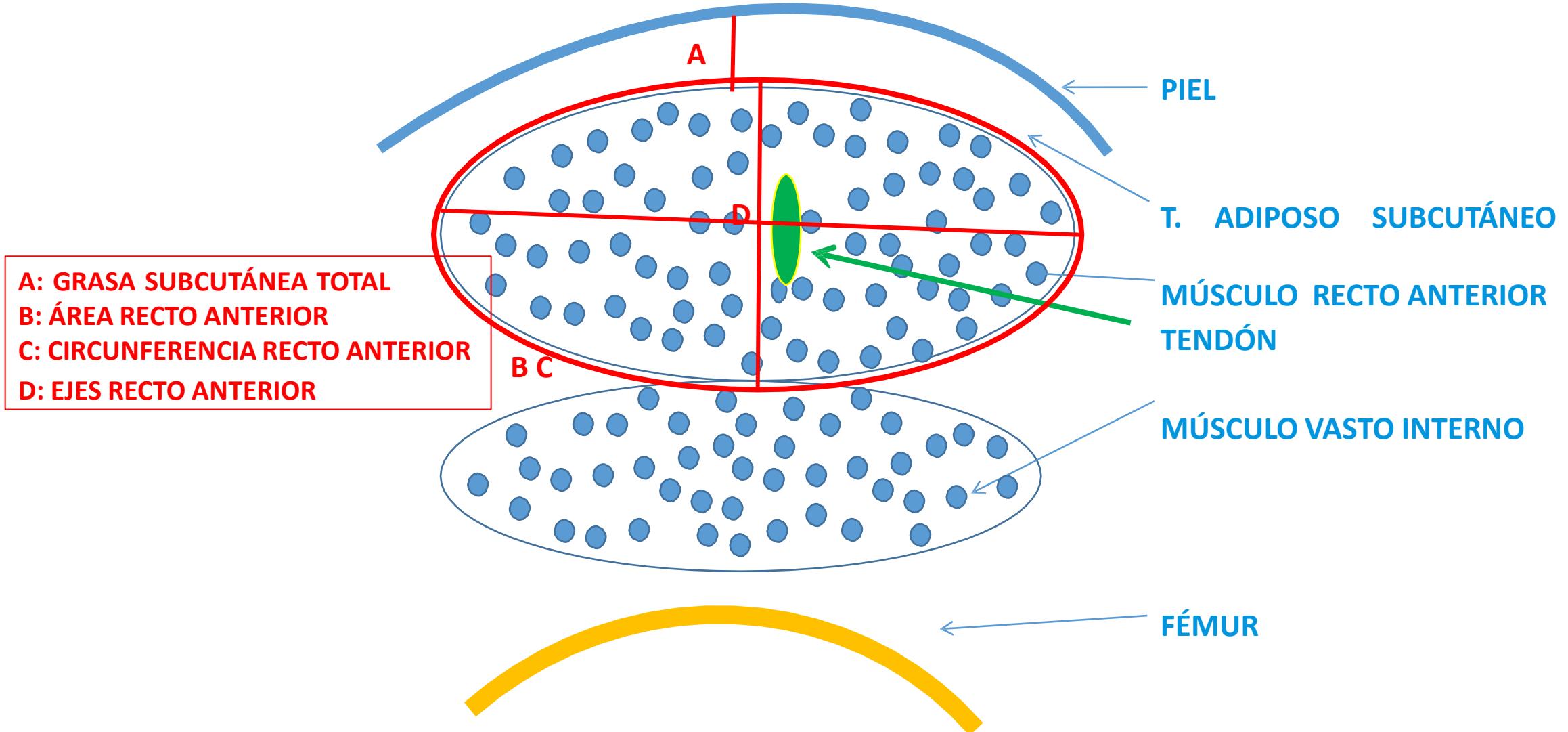
Utilidad clínica

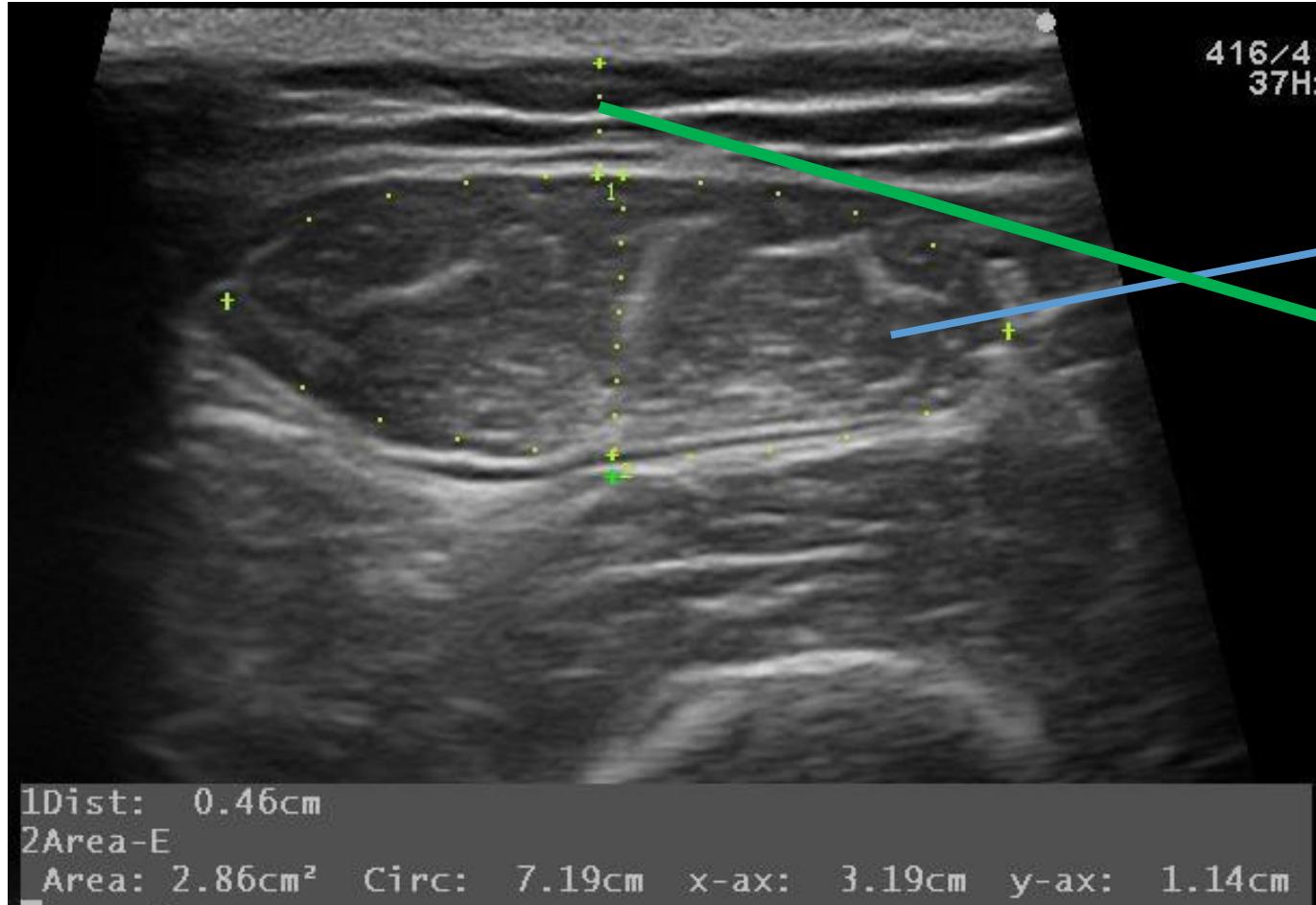
- Desarrollar nuevas técnicas válidas, estandarizadas, fiables, precisas y coste-efectivas.
- Medición de la afectación de la masa muscular en el diagnóstico de desnutrición.



Medición de 1/3 inferior fémur

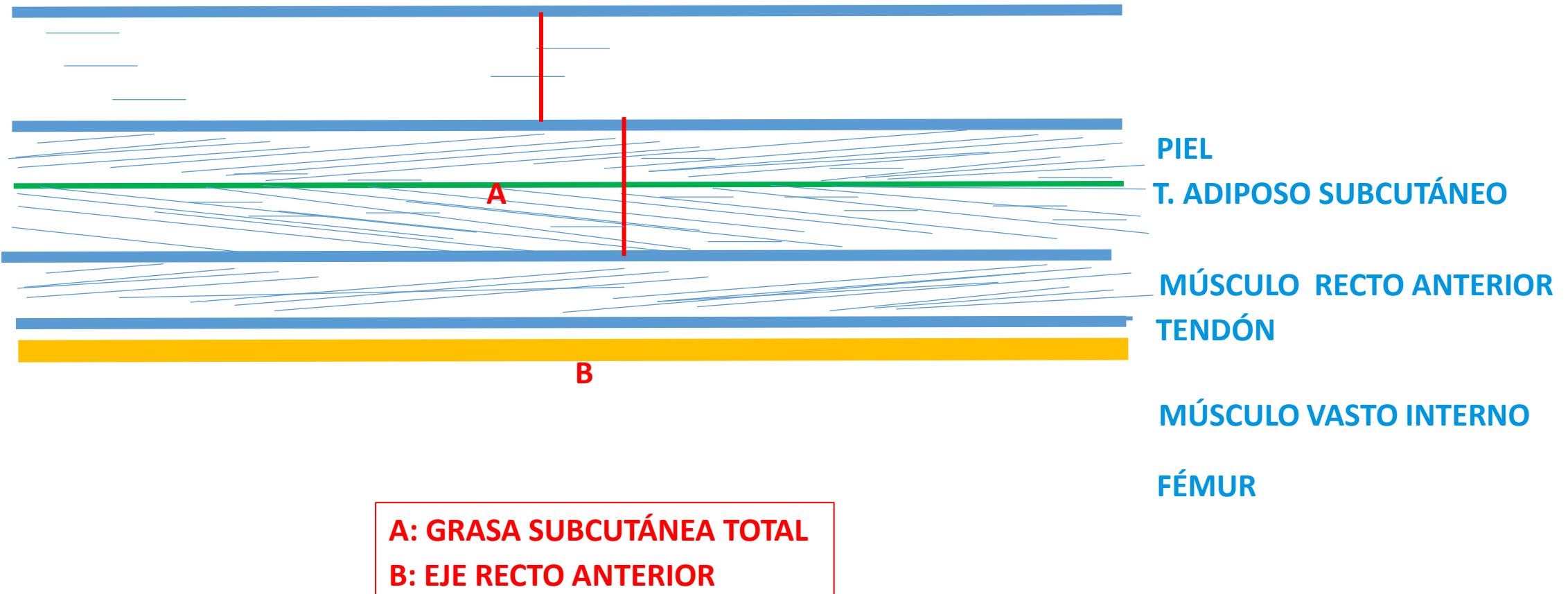
IMAGEN TRANSVERSAL PIERNA

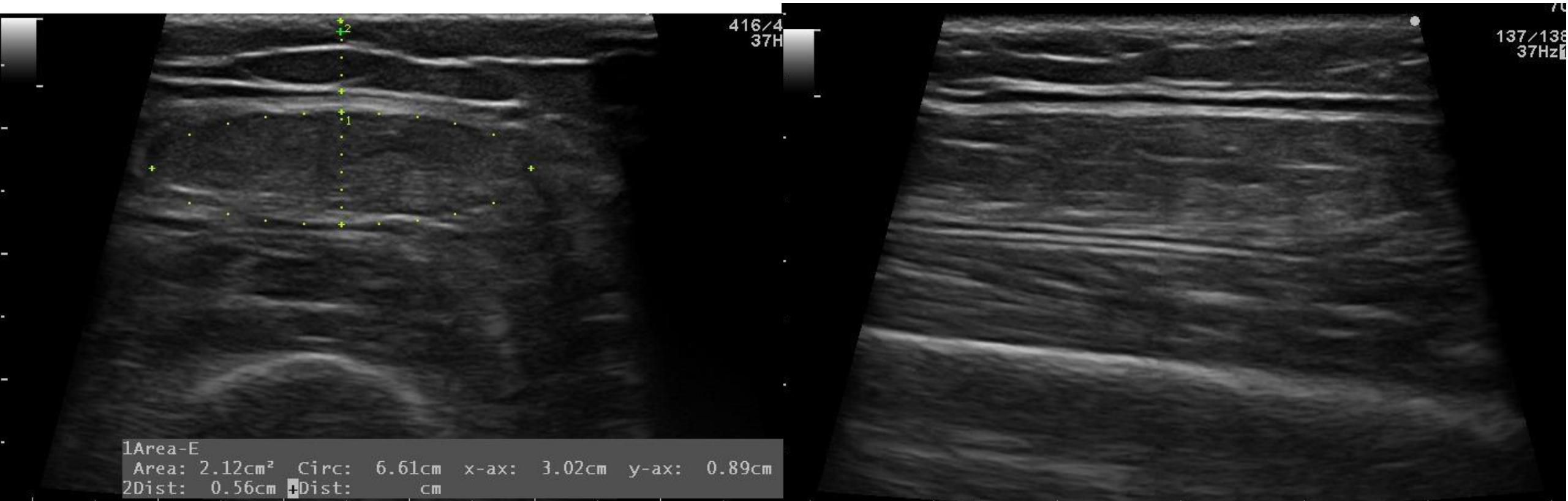




Medidas:
Recto anterior área (cm²) ,
circunferencia (cm) eje -X (cm)
y eje-Y (cm)
Tejido adiposo (cm)

IMAGEN LONGITUDINAL PIERNA





ECOGRAFÍA DEL TEJIDO ADIPOSO EN NUTRICIÓN

Definición

- Técnica de evaluación de los tejidos adiposos subcutáneos (capa superficial y profunda) y viscerales.

Técnica de medición

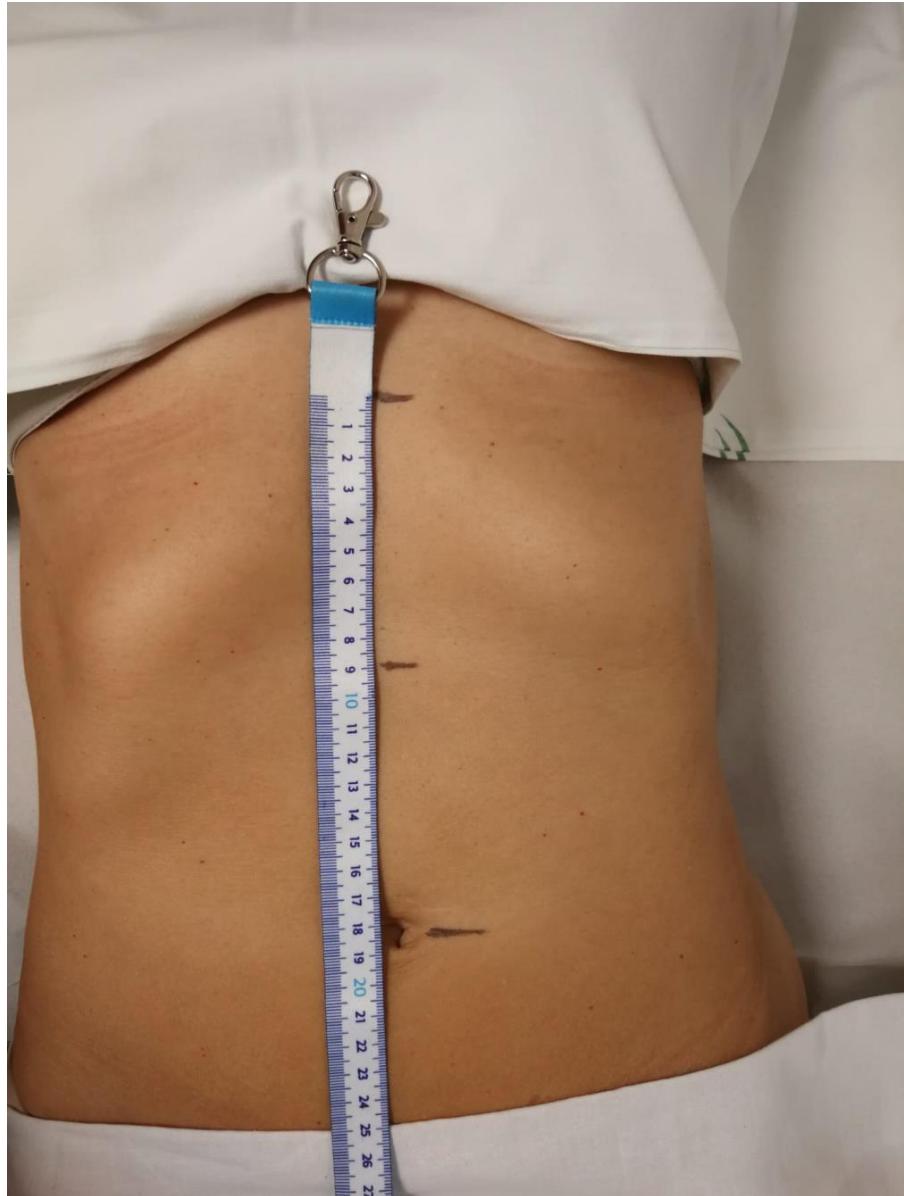
- Con el paciente en decúbito supino:
 - **Medición de los tejidos adiposos subcutáneos:** se coloca el transductor entre el apéndice xifoides y el ombligo en la línea media. Las imágenes se toman durante la expiración, en un plano transversal con una profundidad de sonda variable de 4-10 cm, perpendicular a la piel. Se diferencian las capas superficial y profunda.
 - **Medición del tejido adiposo visceral (técnica de Hamagawa):** se determina en posición transversal. Medir la distancia entre el límite del peritoneo parietal hasta la línea alba en la cara interna en la unión de los dos músculos rectos abdominales. Para minimizar la variabilidad de la medida Para minimizar la variabilidad de la medida, repetir la medición tres veces y tomar como resultado el valor medio.

Utilidad clínica

- Evaluar la distribución grasa y correlacionar con las variables clínicas.
- Tipos de tejido adiposo:
 - Tejido adiposo subcutáneo superficial: reserva energética.
 - Tejido adiposo subcutáneo profundo: regulación neuroendocrina.
 - Tejido adiposo visceral preperitoneal: es tejido visceral, ectópico. Equivalente de esteatosis hepática.

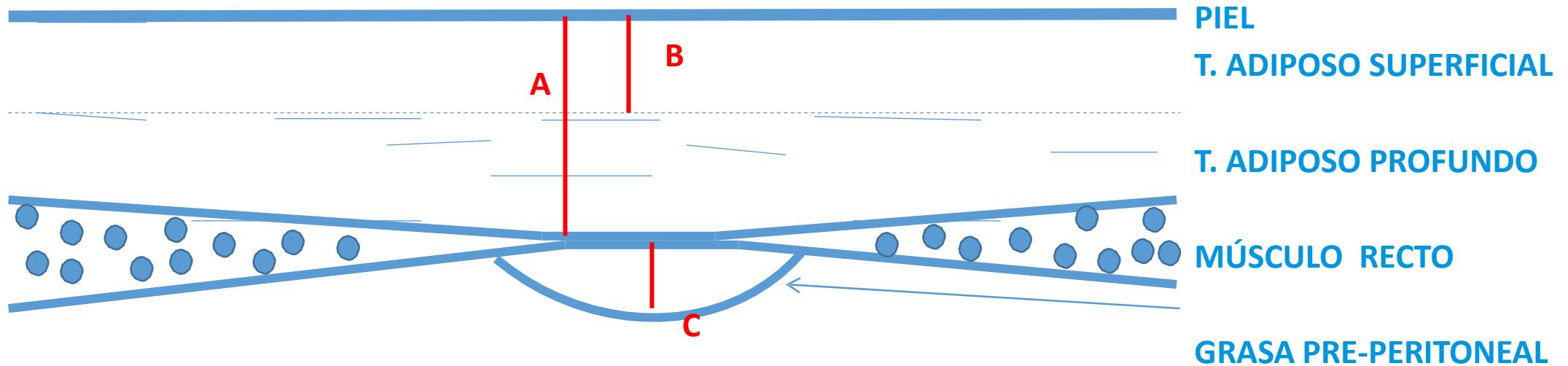
Limitaciones de la ecografía nutricional

- Alteración inducida por el impacto mecánico de la presión aplicada.
- No existen medidas de normalidad y por patologías.
- Se necesitan estudios clínicos que ayuden a establecer unos patrones de evaluación

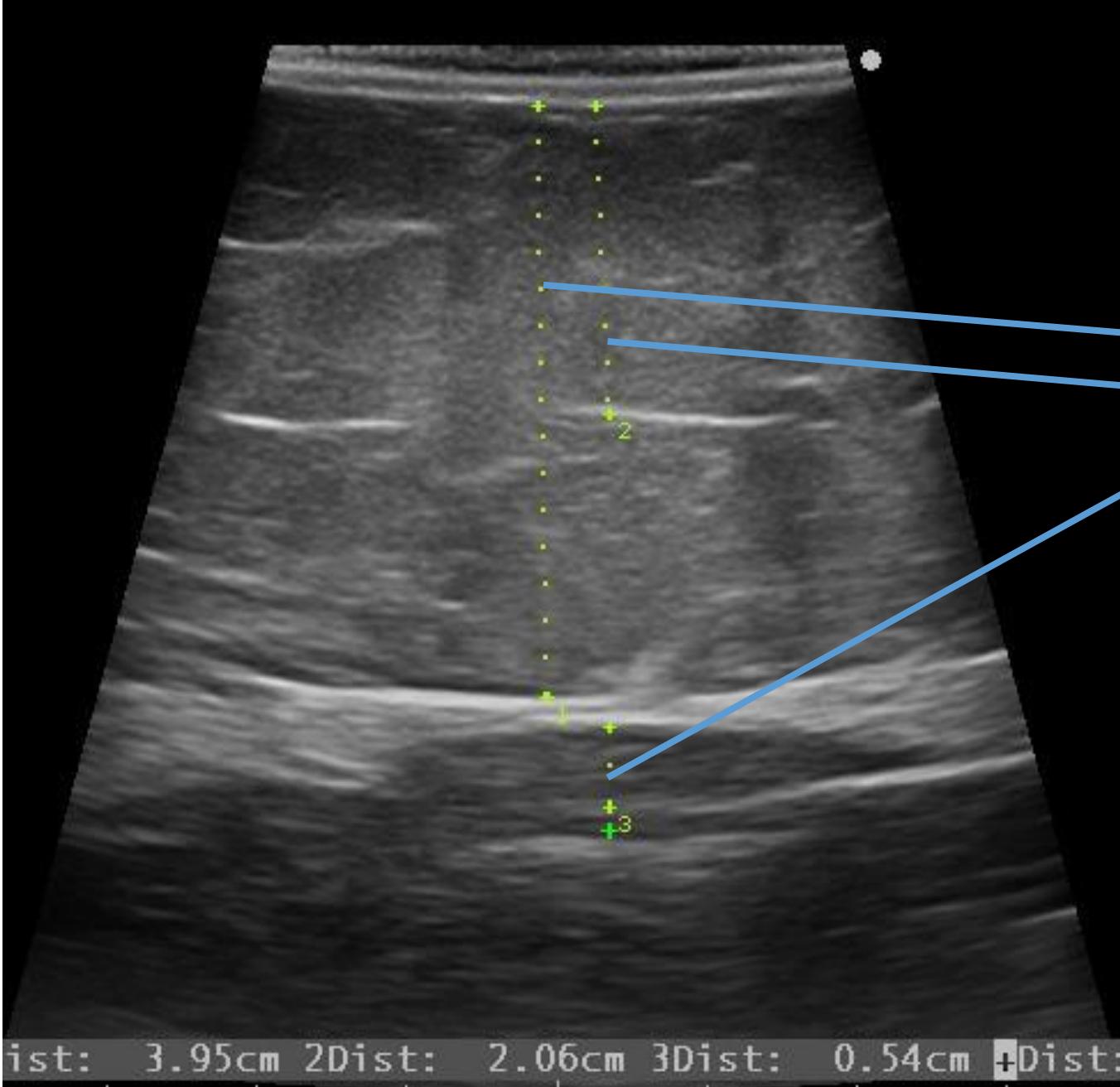


Medición de grasa abdominal

IMAGEN ABDOMEN



- A: GRASA SUBCUTÁNEA TOTAL**
- B: GRASA SUBCUTÁNEA SUPERFICIAL**
- C: GRASA PREPERITONEAL**



Medidas
Grasa total (cm)
Grasa superficial (cm)
Grasa pre-peritoneal(cm)

Bibliografía

Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018;9:269-78.

García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: composición y función. *Nutr Hosp.* 2018;35(3):1-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2027>

Galindo Martín CA, Monares Zepeda E, Lescas Méndez OA. Bedside Ultrasound Measurement of Rectus Femoris: A Tutorial for the Nutrition Support Clinician. *J Nutr Metab.* 2017;2017:2767232. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2767232>

Hamagawa K, Matsumura Y, Kubo T, Hayato K, Okawa M, Tanioka K, et al: Abdominal visceral fat thickness measured by ultrasonography predicts the presence and severity of coronary artery disease. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36: 1769-1775. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.08.004>

Hernández-Socorro CR, Saavedra P, López-Fernández JC, Ruiz-Santana S. Assessment of Muscle Wasting in Long-Stay ICU Patients using a New Ultrasound Protocol. *Nutrients.* 2018;10(12):1849. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10121849>

Schlecht I., Wiggermann P, Behrens G, Fischer B., Koch M., Freese J, et al. Reproducibility and validity of ultrasound for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissues. *Metabolism.* 2014; 63(12): 1512-1519. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.012>

Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Coudyzer W, Cornelissen V, Vanhees L. Reliability and validity of the ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD-patients. *BMC Med Imaging.* 2012;12:7. DOI: [10.1186/1471-2342-12-7](https://doi.org/10.1186/1471-2342-12-7)

ANEXO 3: Cuestionario de Calidad de Vida SF 12

CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>				
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada

2. **Esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora
3. Subir **varios** pisos por la escalera

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1	2
Sí	No

4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?
5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1	2
Sí	No

6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?
7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?
8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>				
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

1	2	3	4	5	6
Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

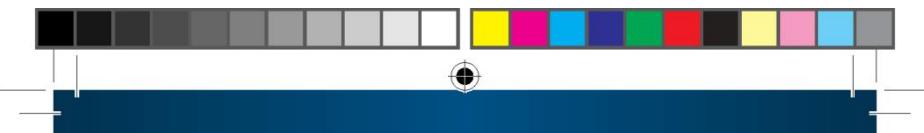
9. ...se sintió calmado y tranquilo?
10. ...tuvo mucha energía?
11. ...se sintió desanimado y triste?

<input type="checkbox"/>					
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>				
Siempre	Casi	Algunas siempre	Sólo veces	Nunca alguna vez

ANEXO 4: Ejercicio Muscular



Programa de ejercicio físico y recuperación muscular



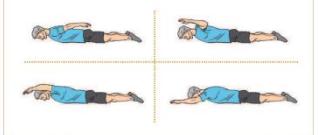
Elaborado por:
Dra. Adela Gómez González
UGC de Rehabilitación y Medicina Física
Dr. José Manuel García Almeida
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de la Victoria – Málaga



➤ Ejercicios de fuerza de tronco y miembro inferior

Participan en la bipedestación y la deambulación:

Extensión de tronco



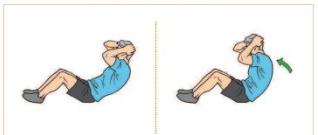
Extensión de piernas



Extensión de rodillas



Abdominales



Flexión de rodillas



Sentadillas



Puntillas



9 10

AB-ProgramaDRE-100x180-230216-V6.indd 10-11 7/3/16 16:09

2| PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSCO

➤ Fase de calentamiento:

Mover las articulaciones de forma suave (cuello, brazos, cintura y piernas). Caminar en el sitio durante 5 minutos.

➤ Fase de entrenamiento aeróbico o entrenamiento de resistencia:

Aumento de la resistencia muscular, beneficios cardiovesselares y mejora en la calidad de vida por aumento de la tolerancia al ejercicio físico y las AVd.

- Pedalier (uso de brazos y piernas)
- Bicicleta estática
- Caminatas por terreno llano

15 - 30 minutos / día
(ritmo tolerable, sin llegar a la fatiga)

➤ Fase de fortalecimiento muscular:

Aumento de la masa muscular, aumento de la fuerza muscular y mejoría en la realización de las actividades diarias.

- 2-3 sesiones / semana.
- 3 sets de 5 repeticiones del ejercicio con reposo entre sets 2-5 minutos.
- **Intensidad:** progresiva hasta llegar a la fatiga (bandas, pesas, bártaras...).
- **Duración de la sesión:** 30-45 minutos.

6



3| TIPOS DE EJERCICIOS:

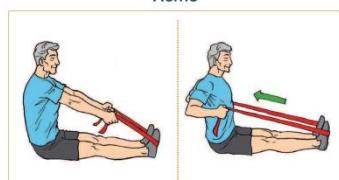
➤ Ejercicios de fuerza de miembro superior

Implicados en funciones de actividades diarias para elevación de objetos, manipulación...

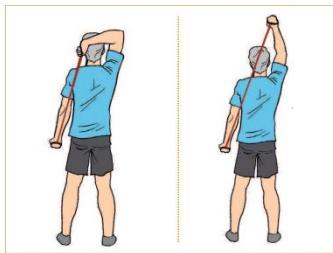
Prensa de hombros



Remo



Extensión de brazos



Flexión de brazos



7

8

ANEXO 5: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

(en documento aparte)

Anexo 6. Cuestionario de tolerabilidad gastrointestinal

CUESTIONARIO DE TOLERABILIDAD GASTROINTESTINAL

Cuestionario de sintomatología gastrointestinal (rodeé con un círculo el número que le indique el paciente)

¿Cómo se ha sentido durante los últimos 7 días? Muy mal (0) Muy bien (10)

A horizontal scale with numbers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10. There are vertical tick marks between each number. Two vertical bars are at the ends of the scale: one at 0 and one at 10.

Durante los últimos 7 días ¿Ha sufrido NÁUSEAS? Nada (0) Muy frecuentemente (10)

A horizontal scale with numbers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10. There are vertical tick marks between each number. Two vertical bars are at the ends of the scale: one at 0 and one at 10.

Durante los últimos 7 días ¿Ha padecido VÓMITOS? Nada (0) Muy frecuentemente (10)

A horizontal scale with numbers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10. There are vertical tick marks between each number. Two vertical bars are at the ends of the scale: one at 0 and one at 10.

Durante los últimos 7 días ¿Ha sufrido DIARREA? Nada (0) Muy frecuentemente (10)

A horizontal scale with numbers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10. There are vertical tick marks between each number. Two vertical bars are at the ends of the scale: one at 0 and one at 10.

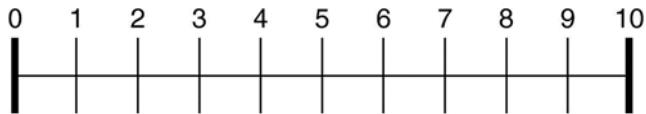
Durante los últimos 7 días ¿Ha sufrido ESTREÑIMIENTO? Nada (0) Muy frecuentemente (10)

A horizontal scale with numbers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10. There are vertical tick marks between each number. Two vertical bars are at the ends of the scale: one at 0 and one at 10.

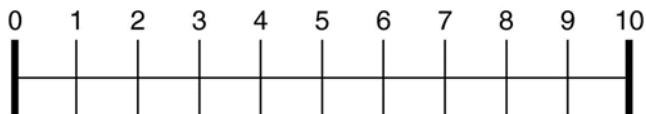
Durante los últimos 7 días ¿Ha notado REFLUJO O ACIDEZ? Nada (0) Muy frecuentemente (10)

A horizontal scale with numbers 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10. There are vertical tick marks between each number. Two vertical bars are at the ends of the scale: one at 0 and one at 10.

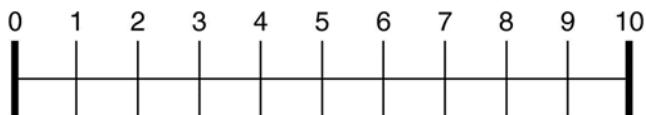
Durante los últimos 7 días ¿Ha sufrido DOLOR DE TRIPA? Nada (0) Muy frecuentemente (10)



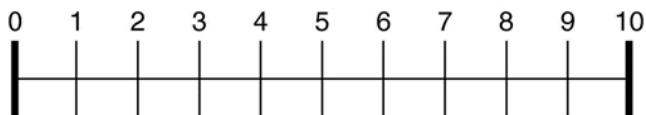
Durante los últimos 7 días ¿Ha sentido HINCHAZÓN en la tripa? Nada (0) Muy frecuentemente (10)



Durante los últimos 7 días ¿Ha sufrido DOLOR DE ESTÓMAGO? Nada (0) Muy frecuentemente (10)



Durante los últimos 7 días ¿Ha padecido FLATULENCIA? Nada (0) Muy frecuentemente (10)



Durante los últimos 7 días ¿Se ha sentido SACIADO tras la toma del suplemento? Nada (0) Muy frecuentemente (10)

