

Nutrición Hospitalaria



**Investigación en nutrición clínica
y generación de nuevas
evidencias: el programa
NutriCOVer**

**Investigation in clinical nutrition
and generation of new evidence:
the NutriCOVer program**

10.20960/nh.04068

03/16/2022

Investigación en nutrición clínica y generación de nuevas evidencias: el programa NutriCOVer

Investigation in clinical nutrition and generation of new evidence: the NutriCOVer program

Gabriel Oliveira¹, Pere Clavé Civit², Julia Álvarez Hernández³, Cristina de la Cuerda Compes⁴, José Manuel García Almeida⁵ y Clara Joaquín Ortiz⁶

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Regional de Málaga Carlos Haya. Universidad de Málaga. Málaga.

²Laboratorio de Fisiología Gastrointestinal. Hospital de Mataró. Universidad Autónoma de Barcelona. Mataró, Barcelona.

³Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid.

⁴Sección de Nutrición. Hospital Universitario General Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

⁵Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Correspondencia: Gabriel Oliveira. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Regional de Málaga Carlos Haya. Av. de Carlos Haya, 84. 29010 Málaga
e-mail: gabrielolveiracasa@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

RESUMEN

NutriCOVer es un programa de investigación impulsado por Nutricia a nivel global para apoyar iniciativas de investigación clínica en 16 países de todo el mundo. El programa tiene como objetivo adaptar el cuidado nutricional a las necesidades de los pacientes con COVID-19 dados de alta de la unidad de cuidados intensivos.

En España se están desarrollando tres proyectos de investigación, siendo un país de referencia dentro del programa NutriCOVer. Estos estudios analizan la evolución de los pacientes tras una COVID-19 grave desde el punto de vista nutricional, evaluando aspectos relevantes como la prevalencia y evolución de la desnutrición y la sarcopenia (estudio NUTRICOVID), la prevalencia y el impacto de la disfagia (estudio COVID-19-DN-OD) y los cambios de la composición corporal medida por ecografía nutricional y bioimpedanciometría (estudio NUTRIECOMUSCLE).

En este artículo, los investigadores que lideran estos tres proyectos discuten todos los pasos que han seguido para el desarrollo de los estudios en el contexto de una pandemia mundial: desde la idea inicial, el diseño y el reclutamiento de pacientes hasta los problemas de ejecución que se han encontrado en el día a día o la política de publicación de los resultados. Además, ofrecen algunas impresiones sobre los resultados iniciales y las implicaciones que pueden tener estos estudios para cambiar la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Investigación biomédica. Investigación en medicina traslacional. Planes y programas de investigación en salud. Foros de discusión. Promoción de la investigación. Estado nutricional.

ABSTRACT

NutriCOVer is a global research program sponsored by Nutricia to support initiatives in clinical investigation in 16 countries worldwide. The program's objective is to adapt nutritional care to the needs of

patients with COVID-19 who have been discharged from the intensive care unit.

In Spain — a reference country for the NutriCOVer program — three research projects are being carried out. These studies analyze the clinical course of COVID-19 patients from a nutritional point of view, evaluating relevant aspects such as the prevalence and evolution of malnutrition and sarcopenia (the NUTRICOID study), the prevalence and impact of dysphagia (the COVID-19-DN-OD study), or changes in corporal composition measured through nutritional ultrasound and bioimpedance analysis (the NUTRIECOMUSCLE study).

In this article, the principal investigators of the three projects discuss the steps taken to develop these studies in the context of a worldwide pandemic: from initial concept, study design, and patient recruitment to problems in the execution of the project in day-to-day practice and publication policies. Also, they offer some insights on the initial results and the implications which these studies may have for current clinical practice.

Keywords: Biomedical research. Translational medical research. Health research plans and programs. Discussion forums. Research promotion. Nutritional status.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con COVID-19 presentan una elevada tasa de hospitalización y muchos requieren un ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Tras el alta de cuidados intensivos, una alta proporción de pacientes pueden estar desnutridos o en riesgo de desnutrición. Sin embargo, los datos sobre el estado nutricional y las necesidades de los pacientes con COVID-19 dados de alta de la UCI son limitados.

El programa NutriCOVer es un programa impulsado por Nutricia para apoyar iniciativas de investigación clínica en 16 países de todo el mundo. Tiene como objetivo adaptar el cuidado nutricional a las necesidades de los pacientes con COVID-19 dados de alta de la UCI. España es un país de referencia dentro de este programa pues aquí se desarrollan tres de los principales proyectos del mismo. Los objetivos principales de estos tres estudios se resumen en la tabla I.

En este artículo se resume una tertulia entre los investigadores principales de estos tres estudios. Tras una breve presentación sobre la investigación en nutrición clínica, cinco de los investigadores que lideran los proyectos discuten todos los pasos que han seguido para el desarrollo de los mismos, desde la idea inicial de investigación hasta su publicación. Además, se comentan los retos y dificultades para su desarrollo en el contexto de una pandemia mundial que ha desbordado los servicios sanitarios. Asimismo, se presentan y discuten algunos resultados iniciales de los tres estudios.

Este trabajo ilustra la importancia de la investigación en nutrición clínica y cómo estudios como los que se desarrollan dentro del programa NutriCOVer pueden generar evidencia, tener un impacto relevante en la práctica asistencial y mejorar calidad de vida de los pacientes.

INTRODUCCIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN CLÍNICA. PROYECTO NUTRICOVER

La prevalencia de la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es muy elevada en el ámbito hospitalario y tiene amplias repercusiones clínicas en términos de morbilidad, calidad de vida y costes sanitarios. Por ello, la investigación en nutrición clínica es esencial para mejorar los resultados de salud con el objetivo de disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes y, también, para disminuir los costes o utilizar mejor los recursos. En los últimos años se han producido innovaciones en numerosos áreas del conocimiento que afectan a la nutrición clínica:

bioquímica clásica, microbiota, epigenética, genómica, proteómica, metabolómica, cultivos celulares, modelos animales, etc. Además, se han generado importantes avances en la medida de la composición corporal, en la valoración de la funcionalidad y en la terapia médica nutricional (nuevas formulaciones y mejoras e innovación en los sistemas de administración). La prevalencia de la desnutrición entre los pacientes hospitalizados por SARS-Cov-2 (COVID-19) es muy elevada (1).

La investigación en nutrición debe ser, en la medida de lo posible, una investigación traslacional. Es la manera más rápida de conseguir que los nuevos conocimientos científicos sean transferidos no solamente a la investigación clínica sino también a la práctica asistencial. La investigación traslacional es «la investigación multidisciplinar sobre problemas clínicos que traslada el conocimiento adquirido en el laboratorio a los métodos de prevención, diagnóstico o terapia en pacientes y que utiliza datos de pacientes e información obtenida de la práctica clínica».

La investigación traslacional comprende, por tanto, desde estudios en modelos electrónicos, celulares y animales (siempre que se utilicen genes, células o datos obtenidos de pacientes en la práctica clínica), incluyendo todas las fases de los ensayos clínicos, estudios observacionales y estudios poscomercialización hasta la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria.

En la investigación en general, y en nutrición en particular, los clínicos juegan un papel clave. La práctica clínica puede dar como resultado una información muy valiosa y, si el clínico es capaz de integrar asistencia/práctica clínica e investigación, se convierte en el protagonista del cambio.

Sin embargo, la investigación y las innovaciones no surgen por generación espontánea. Hacen falta una serie de condicionantes previos. Por encima de todo, hace falta cultivar una «cultura de investigación». Las unidades de nutrición y, en general, todos los servicios clínicos deben integrar en su actividad la investigación

clínica y traslacional. Los centros donde se conjugan asistencia, docencia e investigación se caracterizan por tener la mayor calidad asistencial. Cuando las unidades realizan investigación, independientemente del tipo y extensión, se alcanzan mayores cotas de calidad en la atención sanitaria que presta a sus usuarios (2). En general, para conseguir que la investigación produzca cambios en la práctica clínica, mejore los resultados de salud, se publique en revistas de alto impacto bibliométrico o se acompañe de patentes, los estudios suelen ser multicéntricos y, a ser posible, de intervención o que incluyan técnicas específicas o innovadoras.

Por otra parte, la COVID-19 ha supuesto un reto sin precedentes para el mundo y ha cambiado nuestras vidas en muy poco tiempo de forma radical. La pandemia ha tenido importantes repercusiones sanitarias y económicas y ha revolucionado la investigación con aspectos tanto positivos como negativos.

Dentro de los aspectos positivos, en un periodo cortísimo de tiempo se ha avanzado notablemente en la investigación, produciéndose avances que se han traducido en cambios en la práctica clínica a una velocidad nunca vista (3,4). A la par que se generaban nuevos conocimientos, se han comunicado los resultados de la investigación prácticamente en tiempo real, con amplia repercusión en los medios y en las redes sociales. En este sentido cabe destacar, entre los aspectos negativos, que en muchas ocasiones ha faltado reflexión y se han aplicado tratamientos sin una base suficientemente sólida (5).

En los pacientes con COVID-19, la nutrición clínica resulta ser una terapia de soporte esencial que, junto con corticoides, oxigenoterapia y anticoagulantes, ha salvado más vidas que muchos tratamientos ensayados. Además, al ser transversal, desempeña un papel esencial en todas las fases de la infección por COVID-19, no solo en la fase aguda, y tiene importantes repercusiones sanitarias, sociales y económicas.

Algunas características de estos tres estudios se resumen en la tabla I. A continuación, los principales investigadores de estos proyectos

discuten el arranque y desarrollo de los estudios, y presentan algunos resultados preliminares.

DEBATE

¿Cómo surge la idea del proyecto?

Dra. Julia Álvarez

La Dra. Cristina de la Cuerda y yo estamos aquí en nombre de todo un gran colectivo de investigadores involucrados en el estudio NUTRICOVID, con el auspicio de la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid (SENDIMAD).

Desde que comenzó la pandemia, los profesionales sanitarios dedicados a la nutrición clínica hemos estado muy sensibilizados con lo que implica la infección por SARS-CoV-2. Por razones personales o profesionales, en nuestra actividad asistencial clínica diaria somos testigos de la implicación de los aspectos nutricionales en la evolución de esta enfermedad.

En este contexto, el 5 de mayo, en una reunión con Nutricia para preparar el curso precongreso-SENPE 2021, nos informaron de la liberación de un presupuesto importante a nivel internacional para investigación sobre nutrición y COVID-19. En dos días se tenía que presentar el proyecto en los Países Bajos. La Dra. de la Cuerda y yo estuvimos pensando en la falta de conocimiento sobre el estado nutricional de los pacientes y la Dra. de la Cuerda propuso desarrollar la investigación bajo el paraguas de la SENDIMAD. Esta sociedad ya tiene un grupo de trabajo potente y la colaboración siempre es muy fluida. Por medios telemáticos, en medio de la enorme sobrecarga de trabajo de la primera ola en Madrid y en apenas 48 horas se fueron depurando posibles preguntas de investigación y se diseñó el proyecto que finalmente fue presentado con éxito en los Países Bajos con muy buenas críticas por su interés y rigurosidad.

Dr. Pere Clavé

Nuestro estudio se planteó casi «por desesperación» en medio de una primera ola en la que la pandemia nos arrolló. Yo he sido durante diez años presidente de la *European Society for Swallowing Disorders* (ESSD) y, en una de mis últimas acciones, organizamos un webinar intentando ofrecer a los clínicos que manejan pacientes con disfagia diez puntos elementales para manejar bien a dichos pacientes y también proteger a los profesionales. La mayoría de nuestros procedimientos generan aerosoles y, por tanto, el riesgo de contagio es muy alto.

La COVID-19 se asocia a trastornos de la percepción a nivel del olfato y del gusto, y esto se puede asociar con trastornos de la deglución, los cuales a su vez se asocian con neumonías aspirativas y desnutrición. Así que comenzamos a pensar en la prevalencia y el impacto de la disfagia en los pacientes con COVID-19. La desesperación venía por ver que esto pasaba en el hospital. Lo que estábamos intentando conceptualizar estaba ocurriendo en nuestro centro.

Aquí quiero agradecer el papel de Nutricia por proporcionar certidumbre en un momento en que el que nadie tenía ninguna. Con la financiación necesaria, el estudio se diseñó y se puso en marcha muy rápidamente a pesar de las muchísimas dificultades y gracias al enorme esfuerzo del personal investigador. El reto era muy grande: cribar a todos los pacientes con COVID-19 que ingresaban en el centro, en un contexto de pandemia, sin vacunas y desbordados por las sobrecarga asistencial. Actualmente hemos cribado a más de 1500 pacientes y hemos aprendido mucho.

De esta situación se pueden sacar tres grandes mensajes. El primero es el valor y la importancia de estar preparados para hacer investigación clínica. Especialmente en un momento en el que hace falta recoger datos de forma sistemática para responder a preguntas y resolver problemas apremiantes de los pacientes. Por ello es esencial tener formación y experiencia en la investigación, al igual

que en otros aspectos del manejo clínico de los pacientes. En segundo lugar, hay que reconocer que el impacto clínico que tiene esta enfermedad desde el punto de vista nutricional es muy grande. En tercer lugar, hay que recordar algo tan prevalente y tan olvidado como la disfagia. Si muchos clínicos no ven la desnutrición, la disfagia sería ya la «gran invisible».

Respecto al estudio NUTRIECOMUSCLE, ¿cómo surge la idea de un ensayo con ecografía nutricional cuando es una técnica que todavía está en desarrollo y en un contexto de tantas dificultades?

Dra. Clara Joaquín

Nos dimos cuenta de que nuestros pacientes con COVID-19 perdían mucha masa muscular y mucho peso a expensas de esa masa muscular. Necesitábamos objetivar esos cambios y ver cómo evolucionaban. Entonces, desde el comité gestor del área de nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), empezamos a trabajar en el tema y José Manuel García Almeida propuso la ecografía nutricional.

Dr. José Manuel García Almeida

Yo también estaba en la dinámica de la sobrecarga asistencial en medio de la pandemia, coordinando una planta de ocho médicos y dos enfermeras, cuando pensé en el posible papel de la ecografía en estos pacientes. Como siempre, la duda y la pregunta de investigación surge de la clínica y ello es muy motivador.

Yo tenía el antecedente de haber visto más de veinte pacientes que iban saliendo de la UCI con pérdida muscular y veía en la ecografía la foto de la afectación muscular y la grasa inflamada. Era algo que había investigar.

Teniendo estos antecedentes y en medio de la pandemia, ¿cuál era la pregunta de investigación que emanaba de la práctica clínica y que había que responder?

Dr. Pere Clavé

Era muy evidente que los pacientes se deterioraban rápidamente desde el punto de vista nutricional y funcional. La pérdida funcional se relaciona en gran medida con la disfagia. Además, había una situación neurológica sensorial con pérdida de la percepción del gusto y el olfato, y muchos pacientes sufrían estados confusionales de diverso grado, lo que acrecienta los trastornos de la deglución.

En este contexto, la primera pregunta que nos hicimos fue: ¿Cómo son de prevalentes los trastornos de la deglución y la desnutrición de nuestros pacientes? En segundo lugar: ¿Cómo impactan estos trastornos de la deglución en su pronóstico? En tercer lugar, dado que ya vimos que la primera ola nos atropellaba, nos preguntamos: ¿Es posible tratar y prevenir estos trastornos? ¿Cómo podemos hacerlo? Luego hemos ido añadiendo matices y otra preguntas, pero este era el marco global del estudio.

¿Cómo se planteó el seguimiento del estudio?

Dr. Pere Clavé

Decidimos hacer un seguimiento de seis meses teniendo en cuenta nuestra capacidad para llevar a cabo el estudio. Recogimos datos de antes del ingreso, del ingreso, al alta, y a los tres y seis meses del alta. Hasta el momento hemos recogido datos de unos 1500 pacientes y tenemos analizados casi una tercera parte.

Dra. Cristina de la Cuerda

Nosotros, en medio de una situación que también nos desbordaba, pensamos que era necesario hacer una recogida de datos principalmente de forma prospectiva, aunque el estudio se planteó de

forma ambispectiva, es decir, incluyendo una parte retrospectiva que se hacía telefónicamente y recogiendo datos de la historia clínica de forma sencilla. Desde el principio nos planteamos que la evolución se pudiera hacer de forma telemática y con un seguimiento de un año, seleccionando pruebas de cribado sencillas de la desnutrición y la sarcopenia junto con pruebas de evaluación de la capacidad funcional del paciente y la calidad de vida. Este diseño sencillo fue un acierto porque nos ha permitido seguir a los pacientes sin tener pérdidas y reclutar el número de pacientes esperado.

En el caso del estudio NUTRIECOMUSCLE, ¿cómo se planteó el diseño de un estudio tan complejo que no se puede hacer de forma telemática?

Dra. Clara Joaquín

La ecografía nutricional es una técnica emergente y por ello, en primer lugar, necesitábamos formar a los investigadores en la técnica, para hacerla todos de manera homogénea. Desde Nutricia se aportaron los ecógrafos a los centros participantes.

Dr. José Manuel García Almeida

Efectivamente, la ecografía depende mucho del explorador y era fundamental uniformar las medidas. Por ello era tan importante la formación. Desde la SEEN se facilita un curso acreditado en ecografía nutricional. Es interesante que ya exista capacitación para esta técnica emergente. La formación va tan rápida como la pandemia. Además, pensamos que era necesario incluir muchos centros para obtener una muestra grande. Había dificultades para calcular el tamaño muestral dada la falta de datos previos de referencia. Son dificultades añadidas que nos encontramos al trabajar con una técnica emergente.

Por otra parte, la pregunta clínica surgía de las limitaciones de las técnicas habituales para diagnosticar adecuadamente a los pacientes

con COVID-19 que salían de la UCI. Por ello nos planteamos técnicas emergentes.

Dra. Clara Joaquín

Sí, además de la ecografía, incorporamos la bioimpedanciometría como segunda técnica de validación para así tener una visión tanto cuantitativa como cualitativa. Al principio, tuvimos dificultades para realizar las técnicas en los pacientes afectados de COVID-19 antes del alta hospitalaria (que era el momento basal), pero poco a poco fuimos trabajando de manera más fluida.

¿Cómo se planteó la necesidad de un grupo control en el estudio NUTRIECOMUSCLE?

Dr. José Manuel García Almeida

El tipo de estudio que planteamos no es compatible con un diseño aleatorizado doble ciego, que es con el que se consigue el mayor grado de evidencia. Sin embargo, Clara tuvo la idea genial de hacer un grupo de control con pacientes con SDRA pero sin COVID para poder comparar fenotipos.

Dra. Clara Joaquín

Sí, la idea era ver qué diferencias había en la recuperación entre pacientes con o sin COVID-19 tanto en el momento basal como en la recuperación, una vez apareados los pacientes por variables como edad, sexo, tipo de ventilación mecánica, etc. En mi opinión, creo que encontraremos diferencias entre estos dos tipos de pacientes.

Por otra parte, tuvimos algunas dificultades relacionadas con los comités de ética e investigación. Aunque con diferencias entre hospitales, cuando intentamos introducir una pequeña modificación en el estudio, las decisiones de los comités éticos se prolongaron y esto retrasó el inicio del estudio.

Dr. Pere Clavé

Respecto al grupo de control, nosotros decidimos que no tendríamos grupo de control y que asumiríamos que el primer corte de nuestra primera serie, es decir, nuestra práctica clínica habitual respecto a la disfagia y la desnutrición, sería nuestro nivel basal con el que compararíamos cualquier otra mejora a partir de esa primera intervención. En esos momentos nos organizamos para hacer una «foto» de lo que estaba ocurriendo y no tuvimos tiempo de estructurar una respuesta como tal. Por tanto, nuestro primer objetivo era hacer esa foto, que creemos que describe el impacto de la COVID-19 en un centro sanitario con respecto a la prevalencia y el pronóstico de la disfagia y la desnutrición. En las siguientes olas hemos ido introduciendo modificaciones en nuestro algoritmo de manejo que estamos analizando y que pensamos que suponen una mejora respecto al primer nivel de intervención. Es decir, el primer estudio es descriptivo. Nuestro segundo estudio, que estamos terminando, compara las tres olas, que son, además, fenotípicamente diferentes. Tenemos datos de la cuarta ola, que se comportó más como una meseta, y datos de la quinta ola que también queremos analizar.

Además, lo que también hemos hecho es acordarnos de un fenotipo que estudiamos siempre: los ancianos frágiles. En las tres olas que ya tenemos analizadas hemos estudiado qué ha pasado con los pacientes de más de sesenta años si los catalogamos por su índice de fragilidad. Puedo adelantar que el impacto de la COVID-19 en esta población ha sido enorme.

En resumen, hemos hecho un análisis de cinco olas, comparando la intervención que hemos hecho en cada ola, más un análisis fenotípico de un grupo que pensamos que debemos estudiar y que es el anciano frágil.

¿Qué comentarios se pueden hacer sobre el diseño, los materiales y métodos, y los criterios de inclusión y exclusión?

¿Algún comentario sobre la factibilidad de meter otras pruebas como biobanco, citoquinas, etc.?

Dr. José Manuel García Almeida

Yo creo que ahí tenemos el reto del futuro. Los datos clínicos se están recogiendo pero, para profundizar aun más en la investigación traslacional, lo ideal sería analizar otras variables o muestras (p. ej., recogida prospectiva de muestras biológicas en el biobanco). La implicación de los comités de ética e investigación en la revisión de estos proyectos aumenta el valor del rigor de la misma. Se consolida la investigación traslacional como la investigación del futuro.

Dr. Pere Clavé

La factibilidad es un aspecto muy importante porque, en el diseño, «el papel lo aguanta todo», pero luego hay que llevarlo a cabo en la fase de campo.

Hay que dar las gracias al equipo humano (dietistas, logopedas, etc.), que se han ganado la complicidad del equipo puramente asistencial para realizar todo el cribado en 1500 pacientes. Han realizado un trabajo que hay que reconocer y son la clave del éxito del estudio. La parte de más valor de los métodos del estudio es el factor humano.

Dra. Julia Álvarez

Me gustaría apuntar una curiosidad del estudio NUTRICOVID en Madrid. Cuando realizamos el cálculo del tamaño muestral, se indicó que debían seleccionarse solo 12 hospitales por ser realistas en la practicidad del estudio. Sin embargo, al presentar el proyecto en el grupo de trabajo de nutrición de la SENDIMAD, mostraron interés todos los profesionales del grupo, pertenecientes a 19 centros hospitalarios. Nutricia dio el apoyo para incluir todos los centros interesados y definitivamente han participado 16 centros. En este contexto, nos encontramos con dificultades administrativas y retrasos en la tramitación de las autorizaciones de los comités éticos. Los

distintos comités tenían tiempos distintos en la ejecución de sus funciones. De hecho, un hospital no pudo participar porque, mientras esperaba las decisiones del comité ético, el personal investigador dejó de estar disponible. En resumen, la factibilidad se puede ver limitada por circunstancias inesperadas en un primer momento.

Dra. Clara Joaquín

Con respecto a los comités éticos, además de los comités habituales, había comités específicos para proyectos sobre el COVID-19, por lo que había que pasar dos comités y esto alargaba el tiempo para iniciar el estudio.

Dr. Pere Clavé

A pesar de estos problemas hubo una ventana de oportunidad en ese sentido. Hubo un cambio muy rápido en la ley de ensayos clínicos que decretó, durante el tiempo en que estuvo declarado el estado de alarma, que los comités debían reaccionar en cuarenta y ocho horas dado el interés público de los estudios. Había semanas con numerosas reuniones de los comités para dar respuesta a todas las solicitudes. Incluso hubo una posibilidad legal que permitía conseguir el consentimiento a posteriori o de manera telemática. Acabada esta fase, volvimos a la realidad habitual.

Dr. José Manuel García Almeida

En un diseño experimental de ensayo clínico es lógico evaluar el estudio desde el punto de vista ético, pues todo estudio alberga un riesgo. Pero para la investigación clínica debería existir una norma que permitiera evaluar los datos de forma agregada y sin necesidad de pasar por el comité ético cuando hacemos constar en la historia que tenemos la autorización del paciente

¿Qué se puede decir sobre los aspectos económicos de la investigación?

Dr. Pere Clavé

La investigación es cara a corto plazo y baratísima a largo plazo. No hay más que ver que, en dos años, la humanidad ha conseguido fabricar una vacuna de última generación para la COVID-19, con el ahorro que ello supone. La investigación necesita financiación y los sanitarios tienen escasa formación en aspectos económicos. No saben cómo hacer un presupuesto para una investigación o cómo hacer una memoria económica que incluya el impacto de la investigación en términos de salud. También habría que enseñar cómo convencer a los gestores de la necesidad de la financiación y de los beneficios a largo plazo, pues los gestores son cortoplacistas.

Dr. José Manuel García Almeida

Los aspectos económicos son algo que se aprende tarde, especialmente si no estás en grandes estructuras de investigación. Y la financiación es fundamental. Creo que en ese sentido, en concreto en la nutrición, la industria ha cogido el relevo. Ahora se ve España no como un mero país de consumo sino como una fuente de investigación de la máxima calidad.

¿Qué dificultades reales del día a día ha habido durante el desarrollo del estudio?

Dra. Clara Joaquín

En nuestro estudio, por ejemplo, vimos que algún centro tuvo dificultades para reclutar pacientes cuando se abrieron centros específicos para pacientes con COVID-19. Por otro lado, el hecho de que muchos pacientes hubieran tenido estancias hospitalarias prolongadas con multitud de pruebas diagnósticas dificultaba la inclusión en el estudio, ya que algunos sujetos no querían someterse a pruebas complementarias extra. No obstante, la mayoría de ellos

accedieron a participar una vez que iban comprendiendo el beneficio que podía reportar el estudio.

Dr. José Manuel García Almeida

Siempre surgen dudas pero muchas las hemos resuelto de manera telemática entre los investigadores. En el día a día te das cuenta de detalles que no están en el protocolo y que hay que ir resolviendo, como los márgenes de días para hacer las revisiones cuando hay varios días de fiesta. También surgían dudas del manejo nutricional, el cual tenía que ser estándar en todos los centros.

Dra. Cristina de la Cuerda

En nuestro caso tuvimos la ventaja de contar con una CRO (*Contract Research Organization* u organización de investigación por contrato) detrás del estudio, lo que ha facilitado el trabajo, la organización, la comunicación entre investigadores, etc. Han hecho un trabajo muy riguroso y ello ha permitido desarrollar el estudio de forma adecuada. Ha habido dudas: un hospital acabó retirándose, como ya hemos comentado; el reclutamiento fue más lento de lo esperado en algunos centros; hubo bajas de personal, etc., pero con la colaboración entre la CRO y las investigadoras se han ido superando las dificultades.

Dr. Pere Clavé

Nosotros hemos puesto un énfasis especial en cómo manejamos la gran cantidad de datos que generamos con cada paciente y el diferente origen de los mismos. Tenemos una historia clínica informatizada y hacíamos distintas pruebas, y todo eso había que pasarlo al cuaderno de recogida de datos (CRD), lo que supone un gran esfuerzo. La historia clínica no se comunica con el CRD y nosotros no contábamos con una CRO. El futuro pasa por conectar la ingente cantidad de datos que se pueden recoger de distintas maneras con un sistema único de gestión de datos. Es un tesoro que tenemos a nuestro alcance y que nos puede dar información muy

valiosa. Nos puede hacer ver cómo cambian las enfermedades o cuál es el impacto de nuestros tratamientos.

Respecto a la publicación de los resultados, ¿cuál ha sido la planificación en ese sentido?

Dra. Julia Álvarez

Nosotros, en el grupo de investigadores de NUTRICOVID, compartimos un documento que define la política de autorías y publicaciones. Ya hemos comunicado resultados en el congreso de la ESPEN; también comunicaremos en el congreso de la SENPE (Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo) y, próximamente, en el congreso de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición). En el mes de noviembre lo haremos en el congreso de la propia SENDIMAD, que le dedicará un espacio en una mesa redonda. Además, ya está aceptado un artículo en *Clinical Nutrition* con datos preliminares (6). La idea es seguir publicando los datos definitivos y tal vez prolongar el proyecto para investigar las nuevas preguntas que van surgiendo.

Dra. Clara Joaquín

En el estudio NUTRIECOMUSCLE aún estamos en fase de reclutamiento. Desde el principio se diseñó un reclutamiento competitivo y en las publicaciones estarán presentes todos los investigadores, dando mayor relevancia a aquellos con mayor número de pacientes.

Dr. José Manuel García Almeida

Es importante que haya una política clara de publicación previa y nosotros hemos aprendido de otros estudios. En el orden de los autores hay que tener en cuenta el trabajo realizado en el estudio, el número de pacientes reclutados y la implicación en la escritura del artículo. Al final, el artículo en PubMed es como una foto de todo el proyecto y tiene que haber unas normas claras desde el principio.

Estudio COVID-19-DN-OD en el Hospital de Mataró (CSDM)

Dr. Pere Clavé

El objetivo principal del proyecto era evaluar la prevalencia de la disfagia orofaríngea (DO) y la desnutrición (DN), las necesidades de tratamiento compensatorio y las complicaciones a los 3 y 6 meses de seguimiento de los pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital de Mataró (Consorti Sanitari del Maresme, CSdM), el cual es un hospital de tamaño medio (\approx 450 camas). En segundo lugar, determinar si los pacientes con OD y aquellos con OD y DN tienen peor pronóstico. En tercer lugar, evaluar el efecto terapéutico de una intervención multimodal basada en el tratamiento de la OD y la DN (manejo observacional en la primera ola frente a cribado y tratamiento en la segunda y la tercera ola, y en la fase de *plateau* posterior).

Los primeros datos se han publicado recientemente (1). La primera cohorte consta de 200 pacientes de la primera ola evaluados en 4 puntos: al ingreso, al alta y tras un seguimiento con control a los 3 y 6 meses. Como resultados, se puede destacar que más del 80 % de los pacientes con COVID-19 estaban en situación de riesgo de desnutrición y que eso impactó en la prevalencia de la desnutrición. El 45,5 % tenían desnutrición siguiendo los criterios GLIM. Pero lo más novedoso es la alta prevalencia de disfagia (51,7 %). Es un síntoma que hay que buscar, no solo preguntando al paciente sino buscando signos físicos. Además, la DO se asociaba a una disminución de la eficacia y de la seguridad de la deglución en una gran proporción de casos, lo que puede dar lugar a DN y a complicaciones respiratorias.

Las conclusiones del estudio indican que la DO es un factor de riesgo independiente para la DN durante la hospitalización, y que por ello hay que buscarla de forma activa. Además, la hospitalización se prolonga en los pacientes con DN en comparación con aquellos sin

ella ($21,9 \pm 14,8$ vs. $11,9 \pm 8,9$ días; $p < 0,0001$). Asimismo, la OD se asocia de forma independiente a comorbilidades, síntomas neurológicos y baja funcionalidad (1).

En el seguimiento se observó que la pérdida de capacidad funcional de los pacientes con DO sufrida durante el ingreso no se recuperaba posteriormente en los pacientes de la primera ola, en los cuales solo se hizo observación. Los parámetros antropométricos y bioquímicos tardaron hasta seis meses en recuperarse. Otra conclusión derivada de todos estos hallazgos es que la DO impacta en la supervivencia. Existe una diferencia muy significativa a los 6 meses entre los pacientes con o sin DO. La DO es un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 6 meses, cosa que no ocurre con la desnutrición.

Con la primera ola también aprendimos que hay que ser todo lo precoces que se pueda. No hay que esperar a que el paciente esté desnutrido o manifieste signos de DO, pues ya se llega tarde. El cribado tiene que ser tan precoz como sea posible, debe incluir todos los fenotipos de pacientes, no solo los más graves, y enseguida hay que tratar a los pacientes con riesgo (7). La introducción de suplementos se hizo de forma sistemática en la segunda y la tercera olas, y fue muy bien aceptada por el personal de enfermería y por los pacientes. En comparación con la primera ola, en la segunda y la tercera olas, ya con un cribado y un tratamiento precoces, se ha observado una menor disminución del peso y una menor prevalencia final de la DO (8).

Estudio multicéntrico sobre la evolución del estado nutricional de los pacientes críticos supervivientes de COVID-19 durante la primera ola en Madrid. Estudio NUTRICOVID

Dra. Cristina de la Cuerda

Se trata de un estudio realizado en el marco de la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid (SENDIMAD) en el que han participado 16 hospitales de la Comunidad

de Madrid. Es un estudio multicéntrico, ambispectivo y observacional que tiene como objetivo describir la evolución del estado nutricional en pacientes críticos supervivientes a la COVID-19 durante la primera ola de la enfermedad en la Comunidad de Madrid. En el momento de esta presentación, están recogidos los datos de alrededor del 60 % de los pacientes que han terminado un año de seguimiento.

Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes adultos con infección confirmada por COVID-19, ingresados en la UCI entre el 1 de marzo y el 30 de junio de 2020; 2) posibilidad de seguimiento tras el alta hospitalaria por el grupo del estudio; 3) firma del consentimiento informado.

El tamaño muestral que se estimó al inicio del estudio fue de 207 pacientes, contando con un diez por ciento de pérdidas. El seguimiento se hacía al alta y a los 3,6 y 12 meses por medio de visitas telefónicas. Aquí se presentan brevemente solo los resultados al alta. Las variables analizadas incluían el cribado nutricional por medio del índice MUST, el cribado de la sarcopenia por medio del índice SARC-F, la funcionalidad por medio del índice de Barthel, la calidad de vida por medio del cuestionario EQ-5D, las comorbilidades, el cuidado nutricional y la mortalidad. Además se recogieron datos de los recursos sanitarios gastados durante la hospitalización, al alta y a los 12 meses.

Finalmente se reclutaron 176 pacientes, el 72 % varones, con una edad media de 60 ± 11 años (el 95 % del tamaño muestral calculado). Los resultados preliminares se han publicado recientemente (6). Destaca que, al ingreso, la proporción de pacientes con obesidad era del 60,2 % y que, al alta, la pérdida de peso fue del 17 %. Al alta, alrededor del 80 % de los pacientes tenían cierto grado de dependencia, valorada por el índice de Barthel. La proporción de pacientes con riesgo nutricional o riesgo de sarcopenia fue muy alta ($MUST \geq 2$ y $SARC-F \geq 4$ puntos en el 84 % y 87 % de los pacientes, respectivamente). A pesar de ello, la prescripción de un tratamiento médico nutricional se realizó solo en el 38 % de los pacientes. Hay

que tener en cuenta que, dada la sobrecarga de trabajo de aquella época, algunos de estos datos se recogieron de forma retrospectiva. Los datos evaluados con las cinco dimensiones del cuestionario EQ-5D (movilidad, autocuidado, actividades de la vida diaria, dolor/molestias y ansiedad/depresión) indicaron una afectación grave de la calidad de vida al alta. La mediana de calidad de vida medida por una escala visual analógica (EVA) (100 = mejor salud imaginable; 0 = peor salud imaginable) fue de 40 (intervalo intercuartílico, IIC: 25-50). Respecto al uso de recursos sanitarios, la mediana de días en el hospital fue de 53 (IIC: 27-90) y la mediana de días en la UCI fue de 25 (IIC: 11-44). El 88 % de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) y el 54 % traqueostomía. Los datos a los 3 y 6 meses se presentarán próximamente.

Proyecto NUTRIECOMUSCLE: aplicación de la ecografía en la evaluación y el plan nutricional del paciente post-UCI con COVID u otros síndromes de distrés respiratorio

Dra. Clara Joaquín

En este caso, el estudio está en fase de reclutamiento y aún no se pueden presentar resultados.

El objetivo principal de este estudio es evaluar los posibles cambios de la composición corporal de los pacientes afectados de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) a los 3 meses del alta hospitalaria, tras haber realizado un programa de intervención nutricional y de recuperación física que incluya un suplemento nutricional oral diseñado para la recuperación muscular y la rehabilitación motora.

Los objetivos secundarios incluyen evaluar posibles diferencias en la composición corporal y en la recuperación muscular al alta hospitalaria entre los pacientes ingresados en la UCI o semicríticos por SDRA por COVID-19 frente a los pacientes ingresados por SDRA en relación con otras patologías, apareados por sexo, edad, IMC, SOFA

(*Sequential Organ Failure Assessment*), tipo de soporte ventilatorio (VMI, gafas nasales de alto flujo, etc.) e índice de Barthel previo al ingreso hospitalario.

Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyen pacientes que han precisado ingreso en la UCI por SDRA. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad comprendida entre los 25 y los 75 años; 2) duración del ingreso en la UCI/semicríticos mayor o igual a 72 h; 3) que se incluyera en un programa de nutrición y recuperación funcional al alta hospitalaria. Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes gestantes; 2) pacientes que no otorguen su consentimiento; 3) pacientes con dificultades para la bipedestación con ayuda; 4) pacientes amputados; 5) pacientes que antes del ingreso presenten un índice de Barthel < 60 (dependencia severa); 6) pacientes con IMC previo mayor de 50 kg/m². Los pacientes se dividieron en 2 grupos (COVID-19 y no COVID-19) en una proporción de 2:1. Todos ellos son valorados al alta hospitalaria, a los 45 días y a los 3 meses.

En el estudio participan 10 hospitales de toda la geografía española y el tamaño muestral estimado fue de 120 pacientes.

Al alta hospitalaria (visita basal), a todos los pacientes se les proporcionan recomendaciones dietéticas específicas, un suplemento nutricional oral específico para la recuperación muscular (100 % de lactoproteína sérica enriquecida con leucina y vitamina D); 2 envases al día repartidos entre las comidas) y recomendaciones de ejercicio físico.

Las variables analizadas en la visita basal y a los tres meses incluyen el estado nutricional, con valoración global subjetiva (VGS) y criterios GLIM, el índice de Barthel, una antropometría, una dinamometría, un test de la marcha, una ecografía nutricional, una impedancia bioeléctrica, el test de calidad de vida SF-12 y diversas analíticas con parámetros nutricionales y de inflamación. A los 45 días se hace una visita telefónica para confirmar la tolerancia al tratamiento y el cumplimiento con el suplemento nutricional.

Además, con la ecografía nutricional se evalúan la masa muscular a nivel del recto femoral anterior y el tejido adiposo abdominal, tanto el subcutáneo como el preperitoneal, que es equivalente al tejido visceral.

En el momento de esta presentación, el estudio estaba en fase de reclutamiento y había 70 pacientes incluidos. El periodo de reclutamiento finalizó el 31 de enero de 2021.

Conclusiones finales

Dr. Gabriel Oliveira

La investigación en nutrición clínica es indispensable para mejorar los resultados de salud. Es necesario fomentar una cultura de investigación y la formación continua en metodología de la investigación. Todos los profesionales sanitarios debemos reflexionar sobre la práctica clínica; somos importantes para realizar la investigación traslacional y, en última instancia, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La COVID-19 ha cambiado nuestra vida y ha supuesto un reto sin precedentes para la investigación. Los proyectos como NutriCOVER son necesarios para seguir mejorando, reflexionando y cambiando nuestra práctica con el objetivo final de mejorar los resultados de salud de los pacientes, que al fin y al cabo son el centro de nuestra actividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin-Martinez A, Ortega O, Viñas P, Arreola V, Nascimento W, Costa A, et al. COVID-19 is associated with oropharyngeal dysphagia and malnutrition in hospitalized patients during the spring 2020 wave of the pandemic. *Clin Nutr* 2021;S0261-5614(21)00297-1. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.06.010
2. Oliveira Fuster G. Pilares para la excelencia en las unidades de nutrición: la investigación. *Nutr Hosp* 2021;38(N.º Extra 1):19-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.3557>
3. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
5. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(26):2582. DOI: 10.1056/NEJMc2021225
6. Cuerda C, Sánchez López I, Gil Martínez C, Merino Viveros M, Velasco C, Cevallos Peñafiel V, et al. Impact of COVID-19 in nutritional and functional status of survivors admitted in intensive care units during the first outbreak. Preliminary results of the NUTRICOVID study. *Clin Nutr* 2021;S0261-5614(21)00526-4. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.017
7. Cereda E, Clavé P, Collins PF, Holdoway A, Wischmeyer PE. Recovery Focused Nutritional Therapy across the Continuum of Care: Learning from COVID-19. *Nutrients* 2021;13(9):3293. DOI: 10.3390/nu13093293
8. Viñas P, Alarcón C, Martín AM, Costa A, Riera S, Ortega O, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and malnutrition among hospitalized patients with Covid-19 at the three waves of the

pandemic. Clin Nutr ESPEN 2021;46:S623. DOI:
10.1016/j.clnesp.2021.09.229



Tabla I. Proyectos de investigación en España del programa NutriCOVer

Estudio	Investigadores	Localización	Objetivos principales
Estudio COVID-19-DN-OD	Dr. Pere Clavé	Hospital de Mataró (Consorti Sanitari del Maresme, CSdM)	Evaluar la prevalencia de disfagia orofaríngea y desnutrición, las necesidades de tratamiento compensatorio y las complicaciones a los 3 y 6 meses de seguimiento de los pacientes ingresados por COVID-19.
Estudio NUTRICOID	Dra. Julia Álvarez Dra. Cristina de la Cuerda	16 hospitales de la Comunidad de Madrid	Describir la evolución del estado nutricional en pacientes críticos supervivientes a la COVID-19 durante la primera ola de la enfermedad en la Comunidad de Madrid.
Estudio NUTRIECOMUSCLE	Dr. José Manuel García Almeida Dra. Clara Joaquim	10 hospitales de la geografía española	Evaluar los cambios de la composición corporal, medida principalmente mediante ecografía nutricional, de pacientes afectados de síndrome de distrés respiratorio del adulto a los 3 meses del alta hospitalaria, tras haber realizado un programa de intervención nutricional y de recuperación física que incluya un suplemento nutricional oral diseñado para la recuperación muscular y la rehabilitación motora.