

VOL. VI

N.º 4, JULIO-AGOSTO 19

Nutrición Hospitalaria

ORGANO OFICIAL
DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICION
PARENTERAL Y ENTERAL

SENPE

Incluida en Index Medicus, Medline e Indice Médico Español

**Nutrición
Hospitalaria**

Nutrición Hospitalaria

**ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL**

COORDINACION EDITORIAL

Redacción y administración:

Antonio López Aguado, 4
Teléfs.: 314 43 38 - 314 44 58
FAX: 314 44 99
28029 MADRID

Delegación en Cataluña:

Plaza de Eguilaz, 8 bis 3.º-3.º
Teléf.: 203 04 46
FAX: 203 02 62
08017 BARCELONA

Editor: J. A. RUIZ

Director comercial: J. TORRES GUZMAN

Publicidad Madrid:

M. A. GONZALEZ MATA

Teléfs.: 91/314 45 37 - 314 45 57

Publicidad Barcelona: P. GONZALEZ DIGON

Teléfs.: 93/203 04 46

Producción: J. COELLO GARCIA

Diseño y diagramación: J. L. MORATA

Secretaria de Redacción: C. MUÑOZ

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad y
Consumo con número de soporte válido S.V.R.: 318
Dep. Legal: M-34.580-1982
I.S.S.N.: 0212-1611

Suscripciones: L. ANDRES

Antonio López Aguado, 4
Teléfs.: 314 43 38 - 314 44 58

Se solicitará control de OJD.

Revista bimestral (6 números ordinarios,
y uno extraordinario): 3.300 ptas.
La Revista NUTRICIÓN HOSPITALARIA se distribuye entre
los miembros de la SENPE.

Reservados todos los derechos de edición. Se prohí-
be la reproducción o transmisión, total o parcial, de
los artículos contenidos en este número, ya sea por
medio automático, de fotocopia o sistema de graba-
ción, sin la autorización expresa de los editores.



**Nutrición
Hospitalaria**

Nutrición Hospitalaria

**ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL**

DIRECTOR

J. M. CULEBRAS

SUBDIRECTOR

S. SCHWARTZ RIERA

REDACTOR JEFE

A. GARCIA DE LORENZO Y MATEOS

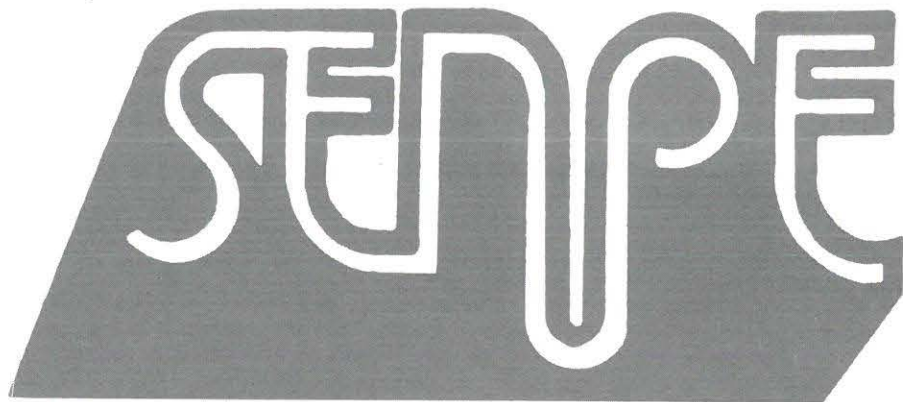
COMITE DE REDACCION

A. AGUADO MATORRAS
M. ANAYA TURRIENTES
M. ARMERO FUSTER
J. L. BALIBREA CANTERO
P. DE BUSTURIA JIMENO
T. CAPARROS FDEZ. DE AGUILAR
D. CARDONA PERA
S. CELAYA PEREZ
J. FIGUERAS FELIP
M. CAINZOS FERNANDEZ
A. GARCIA IGLESIAS
E. GARCIA IGLESIAS
D. GARCIA RODRIGUEZ
M. GINER NOGUERAS
J. GOMEZ RUBI
J. GONZALEZ GALLEGO

L. F. GONZALEZ HERMOSO
S. GRISOLIA GARCIA
M. L. DE LA HOZ RIESCO
E. JAURRIETA MAS
M. JIMENEZ LENDINEZ
V. JIMENEZ TORRES
L. LASSALETA GARBALLO
R. LOZANO MANTECON
J. C. MONTEJO GONZALEZ
C. ORTIZ LEYBA
J. DE OCA BURGUETE
J. S. PADRO MASSAGUER
V. PALACIOS RUBIO
A. PEREZ DE LA CRUZ
J. POTEI LESQUEREUX
N. PRIM VILARO

J. L. PUENTE DOMINGUEZ
J. A. RODRIGUEZ MONTES
F. RUZA TARRIO
J. SANCHEZ NEBRA
C. SANZ HERRANZ
A. SASTRE GALLEGO
A. SITGES CREUS
A. SITGES SERRA
E. TOSCANO NOVELLA
C. VARA THORBECK
G. VARELA MOSQUERA
C. VAZQUEZ
J. VOLTAS BARO
C. VILLARES GARCIA
J. ZALDUMBIDE AMEZAGA
A. ZARAZAGA MONZON





**SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL**

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

Presidente

J. ORDOÑEZ GONZALEZ

Vicepresidente

L. PICAZO SOTOS

Secretario

S. CELAYA PEREZ

Tesorero

C. ORTIZ LEYBA

Vocales

P. DE BUSTURIA GIMENO
E. GARCIA IGLESIAS
T. HENRIQUEZ MARTINEZ
J. JIMENEZ JIMENEZ
G. LAGUENS SAHUN
P. MARSE MILLA
N. PRIM VILARO
P. SABIN URKIA

Comité Científico-educacional

M. ARMERO FUSTER (ATS-DE)
J. M. CULEBRAS
A. GARCIA DE LORENZO Y MATEOS
(PORTAVOZ)
F. GONZALEZ HERMOSO
S. SCHWARTZ RIERA

Presidente de honor

J. M. CULEBRAS

Miembros de honor

A. AGUADO MATORRAS
A. GARCIA DE LORENZO Y MATEOS
F. GONZALEZ HERMOSO
S. GRISOLIA GARCIA
F. D. MOORE
A. SITGES CREUS
G. VAZQUERZ MATA
J. VOLTAS BARO
J. ZALDUMBIDE AMEZAGA

NORMAS PARA LA ADMISION DE TRABAJOS EN NUTRICION HOSPITALARIA

NUTRICIÓN HOSPITALARIA, publicación oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), aparece bimestralmente, más un número extraordinario coincidente con el Congreso o Reunión Nacional, y publica: editoriales, revisiones, trabajos originales, experimentales o clínicos, cartas al director, crítica de libros, bibliografía internacional y cuanta información resulte pertinente sobre temas relacionados con el vasto campo de la Nutrición.

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y que es sólo enviado a NUTRICIÓN HOSPITALARIA. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por el director de la misma. Antes de ser publicado cualquier trabajo habrá de ser informado positivamente por al menos dos expertos en el asunto tratado.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido original.

TRABAJOS ORIGINALES

- a) De cada trabajo debe enviarse un original y dos copias. El texto debe venir redactado en español.
- b) La presentación del trabajo se hará de la forma siguiente:

1. **Hoja frontal.**—1. Título completo de trabajo y un título corto para encabezar la página (no más de 50 letras, incluidos espacios). 2. Nombre y apellidos de los autores. 3. Servicio y centro donde se ha realizado el trabajo. En el caso de ser varios los Servicios, identificar los autores pertenecientes a cada uno con asteriscos. Se entienden que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto. Su participación en el mismo supone:

- a) Haber intervenido en su proyecto, en la discusión de los resultados y elaboración de las conclusiones.
 - b) Redacción del artículo o revisión crítica del mismo.
 - c) Aprobación de la versión final enviada para publicación.
4. Personas y señas a quien debe ser enviada la correspondencia.

II. **Resumen.**—Hasta 300 palabras. Deberá ser comprensible por sí mismo, sin ninguna referencia al texto, citas bibliográficas ni abreviaturas.

III. **Texto.**—Constará de los siguientes apartados: 1) Introducción. 2) Material y métodos. 3) Discusión. Las abreviaturas se definen la primera vez que se emplean. Todas las páginas deberán ser numeradas consecutivamente, incluyendo la frontal.

IV. **Bibliografía.**—Se ordenará y numerará por orden de aparición en el texto. Comenzará por apellidos e iniciales de los autores, título de trabajo en el idioma original; abreviatura de la revista de acuerdo al Index Medicus. Relacionar todos los autores si son seis o menos, si son más de seis, sólo los tres primeros seguidos de la expresión et al. Año, volumen y páginas inicial y final.

Para la cita de libros, nombres de autores, título del libro, editorial, página, ciudad de edición y año. Las citas en el texto se referirán al número de la bibliografía y eventualmente al primer autor; deben evitarse las citas de comunicación personal y las de trabajos en prensa, que sólo figurarán como tales si consta la aceptación de la revista.

V. **Pies de figuras.**—Vendrán en página independiente, según el orden en que son mencionadas en el texto. Serán breves y muy precisos, ordenando al final por orden alfabético las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición.

VI. **Tablas.**—Se enumerarán con cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Llevarán un título informativo en la parte superior y las abreviaturas empleadas con su correspondiente definición en la inferior. Ambas como parte integrante de la tabla.

VII. **Figuras.**—Se enviarán por triplicado con el número e indicativo de la parte superior al dorso y sin montar, salvo que formen una figura compuesta. Cada una de las figuras llevará pegada al dorso una etiqueta con el nombre del primer autor y el título del trabajo. No escribir directamente en la fotografía. Para asegurar una buena reproducción deben enviarse copias fotográficas en papel brillo, de alto contraste, de 10 x 13.

Los esquemas y gráficas se confeccionarán en tinta china, enviando copia fotográfica de las características señaladas. La rotulación será suficientemente grande y clara para poder ser legible después de la fotorreducción necesaria para adecuarla al ancho de la columna, excepcionalmente al ancho de la página.

VIII. **Palabras claves.**—Incluir una o varias palabras clave al final del resumen.

REVISIONES

Las revisiones del conjunto se estructurarán de igual manera que los trabajos originales. Se procurará que el número de citas bibliográficas esté comprendido entre 50 y 100. NUTRICIÓN HOSPITALARIA se reserva el derecho de encargar revisiones de conjunto sobre temas específicos.

CASOS CLINICOS

- a) Se enviarán tres copias del trabajo confeccionado en el siguiente orden: I) Hoja frontal. II) Resumen. III) Introducción. IV) Exposición del caso. V) Discusión. VI) Bibliografía.
- b) Tendrá una extensión máxima de 1.500 palabras, cinco folios a máquina a doble espacio.
- c) Para la redacción de los diferentes apartados y confección de las ilustraciones se seguirán las recomendaciones indicadas para los trabajos originales.

CARTAS AL DIRECTOR

Se enviarán dos copias, no tendrán una longitud superior a 500 palabras y no más de dos tablas o figuras.

EDITORIALES

Los editoriales se escribirán habitualmente a petición del Comité de Redacción. No tendrán más de tres páginas.

ENVIO DE ORIGINALES

Todos los originales serán enviados a: Dr. J. M. Culebras, director de NUTRICIÓN HOSPITALARIA. Apartado de Correos (Apto.) 1351, 24080-León. La casa editorial remitirá al primer firmante del trabajo 25 separatas sin costo. Los que deseen obtener un número mayor deben dirigirse directamente a la Editorial.

SUMARIO

REVISION

- FOLATOS EN NUTRICION HUMANA. DIFERENTES SITUACIONES CLINICAS EN LAS QUE EXISTE DEFITIC DE FOLATOS 207
A. Zarazaga, A. García de Lorenzo, P. Montañés y J. M. Culebras.

ORIGINALES

- COMPORTAMIENTO DE LA FUNCION TIORIDEA TRAS LA RESECCION INTESTINAL MASIVA. ESTUDIO EXPERIMENTAL 227
J. C. Martín del Olmo, J. Clement del Río y M. Díez González.
- SOPORTE NUTRICIONAL EN EL TRASPLANTE HEPATICO 235
M. Planas, M. Farriol, S. Schwartz, J. López, A. Pérez y J. B. Padró.
- DISEÑO DE MENUS DE NUTRICION PARENTERAL TOTAL: MODELO SIMPLIFICADO DERIVADO DE UN SISTEMA INFORMATICO 241
A. Valverde Conde, L. Peñas Maldonado, J. B. López Messa, J. J. Sanz Hernán, M. Iribarren Torres y E. Merino Cuesta.
- ESTABILIDAD DEL ACIDO FOLICO Y VITAMINA B₁₂ EN «NPT» 249
M. J. Almodóvar, M. V. Hernández Jaras, M. León-Sanz, B. Ortuño, J. Estenoz, E. Negro Vega, N. Marfagón y A. Herreas de Tejada.
- RESUMENES SELECCIONADOS DE LA LITERATURA MEDICA INTERNACIONAL 254
- NOTICIAS 262

SUMMARY

REVISIONS

- FOLATES IN HUMAN NUTRITION. DIFFERENT CLINICAL SITUATIONS WITH FOLATE DEFICIENCY 207
A. Zarazaga, A. García de Lorenzo, P. Montañés and J. M. Culebras.

ORIGINALS

- BEHAVIOR OF THE THYROID FUNCTION AFTER MASSIVE INTESTINAL RESECTION. EXPERIMENTAL STUDY (++) 227
J. C. Martín del Olmo, J. Clement del Río and M. Díez González.
- NUTRITIONAL SUPPORT IN HEPATIC TRANSPLANT 235
M. Planas, M. Farriol, S. Schwartz, J. López, A. Pérez and J. B. Padró.
- DESIGN OF TOTAL PARENTERAL NUTRITION MENUS: SIMPLIFIED MODEL DERIVED FROM A COMPUTER SYSTEM 241
A. Valverde Conde, L. Peñas Maldonado, J. B. López Messa, J. J. Sanz Hernán, M. Iribarren Torres and E. Merino Cuesta.
- STABILITY OF FOLIC ACID AND VITAMIN B₁₂ IN NPT 249
M. J. Almodóvar, M. V. Hernández Jaras, M. León-Sanz, B. Ortuño, J. Estenoz, E. Negro Vega, N. Marfagón y A. Herreros de Tejada.
- SELECTED ABSTRACTS FROM INTERNATIONAL MEDICAL LITERATURE 254
- NEWS 262

Revisión

Folatos en nutrición humana. Diferentes situaciones clínicas en las que existe déficit de folatos

A. Zarazaga*, A. García de Lorenzo**, P. Montañés*** y J. M. Culebras****

* Servicio de Cirugía General. ** Servicio de Medicina Intensiva. *** Servicio de Farmacia. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.
**** Servicio de Cirugía General. Complejo Hospitalario. León.

Resumen

Las encuestas alimentarias realizadas en distintos grupos de población en países industrializados han mostrado la existencia de déficit crónicos de micronutrientes clínicamente larvados. En algunos casos, como en el de los folatos, su labilidad frente a las técnicas de conservación, el cambio de los hábitos alimenticios, el abuso del alcohol y la gran cantidad de drogas medicamentosas de uso frecuente que interfieren en su absorción disminuyen su contenido en la dieta y su biodisponibilidad.

La aparición de una anemia macrocítica es un signo tardío de situación deficitaria, por lo que en situaciones de aumento de las necesidades y en pacientes incluidos en los grupos de riesgo se debe realizar un aporte suplementario con el fin de evitar lesiones irreversibles, si no es posible realizar una monitorización de los niveles de folatos.

Existen grupos de riesgo en los que se potencian varios factores etiológicos actuando a distinto nivel del metabolismo de los folatos, dificultando por ello su compensación dietética o medicamentosa, aun aumentando considerablemente el aporte. Estudiamos estos factores independientemente y en cada situación específica (ancianos, hepatópatas, alcohólicos, embarazadas y lactantes, neonatos, niños, síndromes de malabsorción, gastrectomizados, síndromes de inmunodeficiencia, anestesia y pacientes en tratamiento con medicación antifolática), valorando sus mecanismos de actuación y su potenciación en determinadas situaciones específicas.

Correspondencia: A. Zarazaga-Monzón.
Sector Embarcaciones, 10, 1, A.
Tes Cantos. 28760-Madrid.

Recibido: 10-IV-1991.
Aceptado: 17-V-1991.

Palabras clave: *Folatos. Acido fólico. Acido folínico. Metabolismo. Déficit. Requerimientos. Patología relacionada. Interacciones.*

Abstract

The alimentary surveys carried out on various sectors of the population in industrialized countries have shown the existence of chronic clinically silent deficiency in micronutrients.

In some cases, as in folates, their lability against conservation techniques, the change in alimentary habits, the abuse of alcohol and the great quantity of frequently used drugs which interfere in their absorption, diminish their content in the diet and their bio-availability.

The appearance of macrocytic anemia is a late deficiency sign, and therefore in situations of an increase need and in patients included in the risk groups, a supplemental intakes must be given in order to avoid irreversible lesions if it is not possible to monitorize the folate levels.

There are risk groups in which various etiological factors come into play, acting at a different metabolic level on the folates and making more difficult their dietetic or pharmacological compensation even if supply is considerably increased.

We studied these factors independently and in each specific situation (old people, patients with liver disease, alcoholics, pregnant women and nursing mothers, neonates, children, malabsorption syndromes, gastrectomy, AIDS, anaesthesia and patients being treated with antifolic medication), evaluating their mechanisms of action and their potentiation in determined specific situations.

Key words: *Folates. Folic acid. Folinic acid. Metabolism. Deficiency. Requirements. Related pathology. Interactions.*

Introducción

Las primeras publicaciones conocidas sobre situaciones compatibles con déficit de folatos datan de 1842 y de 1919. En ellas se describían casos de formas severas, y a menudo fatales, de anemia en embarazadas y en el puerperio. Posteriormente, y tras el descubrimiento del factor de Willis en 1937, se diferenció esta anemia (macroscítica) de la secundaria a déficit de vitamina B₁₂, llegándose en 1943, con la purificación del ácido pteroilglutámico, a la conclusión de que el factor de Willis era ácido fólico¹, nombre utilizado por Mitchell y cols.² en 1941.

Como ácido tetrahidrofólico (THFA), esta vitamina participa en la transferencia de unidades de carbono simples. Los grupos formil, hidroximetil, metil, metenil, metilene y formimino son transferidos enzimáticamente «a» y «desde» el THFA a otros compuestos. Estas reacciones participan en la degradación de la histidina, las conversiones de serina a glicina y de homocisteína a metionina y en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas.

Folato y folacín son los «genéricos» que describen a los compuestos que tienen propiedades nutricionales y estructuras químicas similares a las del ácido fólico (ácido pteroilglutámico o PGA). Las formas metabólicamente activas de los folatos tienen anillos pteridina reducidos (tetrahidro) y múltiples ácidos glutámicos unidos (poliglutamatos).

La actividad del folato se mide tanto por ensayos microbiológicos como por dilución radioisotópica.

Los folatos actúan en el metabolismo de los aminoácidos y en la síntesis de ácidos nucleicos como coenzimas que transportan fragmentos simples de carbono desde un compuesto a otro. El déficit de esta vitamina conduce a una alterada división celular y a alteraciones en la síntesis protéica, siendo estos efectos más importantes en los tejidos de rápido crecimiento.

Las diferentes formas del folato varían en su estabilidad bajo diversas condiciones, pero en general la luz ultravioleta, el calor y la oxidación pueden volver a la molécula de folato inactiva³.

La única presentación farmacológica de aporte de folatos que es directamente activa metabólicamente es aquella que está en forma de ácido folínico (N5-formiltetrahidrofolato), debido a que no precisa de pasos metabólicos interferibles por medicaciones o por situaciones clínicas específicas.

Fuentes alimentarias de folatos

Los folatos se encuentran en una gran parte de los alimentos naturales: vegetales frondosos, levaduras, legumbres, algunas frutas, carnes (hígado), etc. Existen algunos alimentos en los que su concentración es especialmente elevada: en las carnes, hígado de pollo y de cordero; en los vegetales, las endivias, la escarola y las coles.

Hasta un 50% de los folatos alimentarios pueden ser destruidos durante la preparación «casera» de los alimentos, proceso comercial y almacenamiento de ellos. El hecho de que los folatos sean termolábiles hace que puedan destruirse con una cocción prolongada. Asimismo, el almacenamiento prolongado e incluso la conservación en cámara a 4° disminuye la concentración de folatos en pocos días.

Resumen: en lo que respecta a los vegetales, podríamos decir que las condiciones de producción, cultivo, recolección, conservación, almacenaje, comercialización y preparación tendrán una importancia decisiva en la composición vitamínica del alimento; por tanto, no sólo se debería prestar atención a la ingestión de alimentos vegetales crudos (consecuentemente con mayor contenido en micronutrientes), sino también «de temporada» (con poco tiempo de permanencia en cámara). También debemos considerar que las diferencias que se objetivan en la absorción relativa de los folatos, mensurable en los diferentes alimentos, puede relacionarse con la presencia en éstos, de inhibidores de la folato hidrolasa, ligandos u otros factores desconocidos⁴.

La última edición (10 th) de las RDA⁵ disminuye prácticamente a la mitad las recomendaciones de ingesta de folatos de la edición anterior (9 th), para todos los grupos de edad-sexo, y sus propuestas están en concordancia con las de la FAO⁵. La base de ello estriba en que se considera que las dietas que aportan aproximadamente la mitad de las RDA de la novena edición mantienen tanto el adecuado *status* de folato como sus depósitos hepáticos (>3 µg/g). Es por ello que se ha evolucionado de aconsejar una ingesta de aproximadamente 3 µg/kg (adultos y adolescentes) a recomendar la ingesta de 200 µg/d y 180 µg/d para hombres y mujeres adultos, respectivamente, si bien persiste la premisa de que en el embarazo se deben aumentar las ingestas. Las recomendaciones en esta situación específica son actualmente de 400 µg/d.

Sin embargo, paralelamente a la disminución

en las cifras en las RDA, aumentan los grupos de población considerados con riesgo deficitario, bien sea por los cambios en los hábitos alimenticios, tratamientos con medicaciones antifoláticas, ingesta de alcohol, patologías que disminuyen su absorción o utilización, o la suma de varios de estos factores.

Metabolismo y absorción de los folatos

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del grupo B, formada por una molécula del ácido pterico (obtenida de la asociación de la pterina y del ácido para-aminobenzoico), sobre la que se fija mediante su radical amino una molécula de ácido glutámico. Es por tanto, el ácido pteroilglutámico un monoglutamato. Sin embargo, esta forma sólo representa un 25 % de la actividad vitamínica natural, ya que la mayor parte de los folatos (tres cuartas partes) se encuentran en los alimentos bajo la forma de poliglutamatos, pudiendo aglutinar al menos siete radicales glutamato en una molécula.

Aunque sólo los monoglutamatos son absorbidos directamente en el intestino, existen evidencias que indican que los poliglutamatos se hidrolizan en el borde en cepillo intestinal (folilpoliglutamato-hidrolasa) y son convertidos en monómeros antes de su absorción por las células mucosas⁶. Esta hidrólisis se realiza predominantemente en el yeyuno proximal mediante un mecanismo de difusión facilitada, y se piensa que no es un paso metabólico velocidad-limitante en el proceso de la absorción global de los folatos dietéticos⁷. Kevasan y cols.⁸ consideran que los folatos de la dieta son hidrolizados, preferencialmente, a formas absorbibles por una folil-conjugasa luminal de origen pancreático. Estos autores consideran que la conjugasa de la mucosa intestinal no juega el principal papel en la absorción fisiológica de los folatos dietéticos.

El transporte intestinal óptimo se realiza a un pH de 6,0 (a un pH > 7,0 o < 5,0, la capacidad de transporte disminuye a la mitad), y a modo de corolario, consideramos que este hecho podría explicar la aparición de déficit en pacientes sobre los que médica o quirúrgicamente se actúa disminuyendo la secreción ácida gástrica.

De manera general, podemos considerar que se absorbe el 90 % del folato-monoglutamato y del 50-90 % del folato-poliglutamato ingerido separadamente en una dieta, pero estos porcentajes pueden disminuir en relación con determinados alimentos, independientemente de si los fo-

latos derivan o han sido añadidos a ellos. Datos basados tanto en la composición de los alimentos como en la absorción intestinal indican que la biodisponibilidad de los folatos de una dieta estándar son aproximadamente la mitad de la del ácido fólico cristalino⁹.

En la absorción de los folatos actúan dos sistemas de transporte: un sistema de transporte activo, que actúa a concentraciones bajas y fisiológicas de sustrato, y otro de difusión pasiva, que actúa predominantemente con concentraciones altas o farmacológicas¹⁰.

La absorción media del ácido pteroilglutámico es del 85 %. Los poliglutamatos se absorben peor que los glutamatos, ya que precisan de la intervención de conjugasas existentes en la bilis y luz intestinal para su deconjugación en monoglutamatos. Esta acción enzimática se puede inhibir, como veremos más adelante, por múltiples factores (alteración del pH, sustancias inhibidoras contenidas en los alimentos, medicamentos, etc.) que interfieren la absorción.

Una vez absorbidos en forma de monoglutamatos son reducidos por acción de la folato-reductasa, formándose el ácido dihidrofólico (DHF), que a su vez, por acción de la dihidrofolato reductasa, se transformará en el ácido tetrahidrofólico (THF). Este último, finalmente, sufrirá un proceso de metilación, pasando a la circulación portal en la forma de N5-metiltetrahidrofolato, y será almacenado en el hígado o bien, adquiriendo un radical formilo, se transformará en N5-formiltetrahidrofolato o ácido folínico, que es la única forma metabólicamente activa (fig. 1).

Se estima que un adulto tiene un *pool* de folatos de $7,3 \pm 2,5$ mg (coeficiente de variación del 33 %)¹¹, principalmente en los depósitos hepáticos (7 μ g/g de hígado; de 3 a 16 μ g/g de hígado). Estos depósitos hepáticos no varían de manera sustancial con la edad.

En el plasma, los folatos parecen estar distribuidos en tres diferentes fracciones: las dos primeras son de igual magnitud, mientras que la última es la menor (menos del 5 %). Estas fracciones son: folato libre, folato pobremente unido a ligandos de baja afinidad (no específicos) y folatos unido a ligandos de alta afinidad (glicoproteína). Los ligandos de alta afinidad específicos para los folatos presentan concentraciones elevadas en neonatos y mujeres (embarazadas y no embarazadas), como la concentración de estos ligandos no se altera en las situaciones de déficit de folatos, se piensa que aquéllos son inducidos por las hormonas estrogénicas¹².

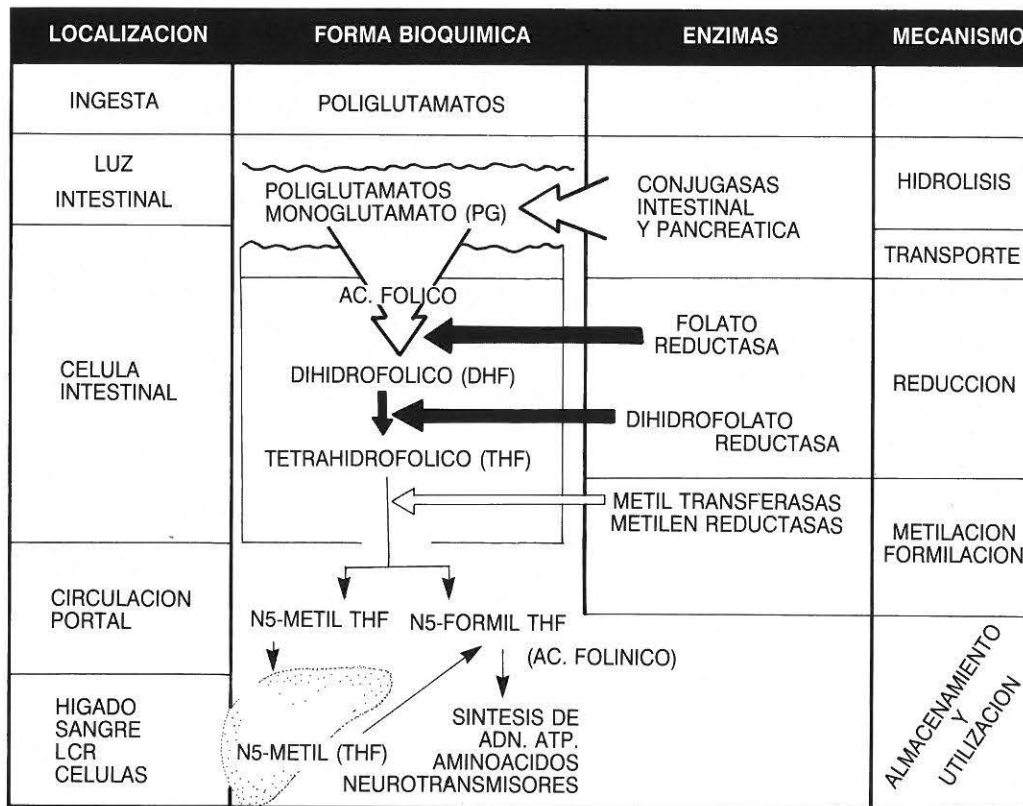


Fig. 1.

Eliminación de los folatos

Se excretan, tanto en forma activa como inactiva, por orina, bilis y heces. La excreción de folatos, en personas bien nutridas, se estima que es superior a 40 µg en orina y de aproximadamente 200 µg en heces. Las pérdidas fecales de folatos exceden a las pérdidas urinarias, lo que indica que las heces contienen folatos sintetizados por las bacterias intestinales. Es por ello que no es útil la determinación de los folatos fecales como marcador de ingesta, *turn-over* o absorción. El contenido biliar de folatos es aproximadamente cinco veces superior al sérico, pero la recirculación enterohepática tiende a conservar la reserva corporal¹³. La excreción biliar diaria alcanza aproximadamente 100 µg/d de folatos en forma activa: sin embargo, mediante el ciclo enterohepático se reabsorbe una gran proporción de éstos. El alcohol, la colestiramina, los cambios de la flora intestinal en los resacaos gástricos e intestinales y las distintas drogas medicamentosas pueden interferir este ciclo enterohepático, aumentando la eliminación.

En la mujer embarazada, las necesidades se incrementan por la eritropoyesis aumentada y el

acúmulo de folatos en el feto. En la fase de lactancia, estos también se eliminan por la leche materna.

Métodos de determinación de los folatos

Debido a que el folato dominante en suero y células rojas es el 5-metiltetrahydrofolato, los métodos analíticos deben ser capaces de determinar este derivado. El método microbiológico que mide adecuadamente los folatos séricos eritrocitarios utiliza *Lactobacillus casei*¹⁴. Actualmente existe una técnica radioisotópica para la determinación simultánea de folatos y vitamina B₁₂¹⁵. También hay un test para la detección de déficit previos de folatos en pacientes tratados con ácido fólico o en situación mixta de déficit de fólico y de hierro. Por último, debemos citar que la cromatografía líquida de alta resolución se emplea en la identificación de las cadenas de poli-gamma-glutamato contengan o no folatos¹⁶.

De cualquier manera, la existencia de una anemia megaloblástica es un signo tardío que informa de un estadio evolucionado de deficiencia, sin olvidar que si este déficit va asociado a una

carencia de hierro u otro micronutriente se podría enmascarar el cuadro clínico hasta la aparición de lesiones irreversibles. La determinación de folatos plasmáticos, por otra parte, informaría de la absorción reciente de éstos y no de un estado carencial crónico. Por tanto, tan sólo la determinación de folatos eritrocitarios servirá para determinar el estado de las reservas tisulares.

Consecuencias del déficit de folatos

La evidencia morfológica de déficit de folatos no se manifiesta hasta que los niveles hepáticos no descienden por debajo de 1µg/g. Estos niveles hepáticos tienen una correlación cerrada con los folatos de las células rojas¹⁷.

En el déficit experimental de folatos en humanos, los niveles séricos y eritrocitarios descienden por debajo de los límites aceptables (3 ng/ml y 160 ng/ml, respectivamente) y se objetiva déficit de síntesis de ADN, manifestado por hipersegmentación celular y anomalías en el test de supresión de dU (deoxiuridine). Las consecuencias tardías de la situación de deficiencia son la anemia macrocítica y la existencia de una médula ósea megaloblástica¹⁸.

Los folatos actúan en la formación de bases púricas y pirimídicas, en la síntesis del timidilato, (paso limitante en la síntesis del ADN), en la conversión de serina a glicina y del uracilo en timina, proceso este último importante también en la formación del ADN; en el metabolismo de la histidina y del formiminoglutámico, sintetizando glutamato (neurotransmisor), y finalmente en la formación de la metionina, a partir de la homocisteína, del 5-metil-tetrahidrofolato, de la vitamina B₁₂ y de la monocistina transferasa. Este proceso es de extraordinaria importancia para el SNC, ya que la metionina constituye el principal agente de las metilaciones orgánicas (fig. 2).

Merece la pena señalar la función de la vitamina B₁₂ como coenzima en el proceso de la demetilación, ya que en situaciones deficitarias de esta vitamina existe un incremento en la concentración del metiltetrahidrofolato circulante (forma biológicamente inactiva), lo que sugiere que la vitamina B₁₂ actuaría en ese último paso de la activación del ácido fólico^{19, 20}, siendo, por tanto, esencial en su ciclo metabólico.

Podemos considerar, pues, que los folatos intervienen en la síntesis de los ácidos nucleicos, en el metabolismo de los aminoácidos esenciales y en la síntesis de los neurotransmisores. De

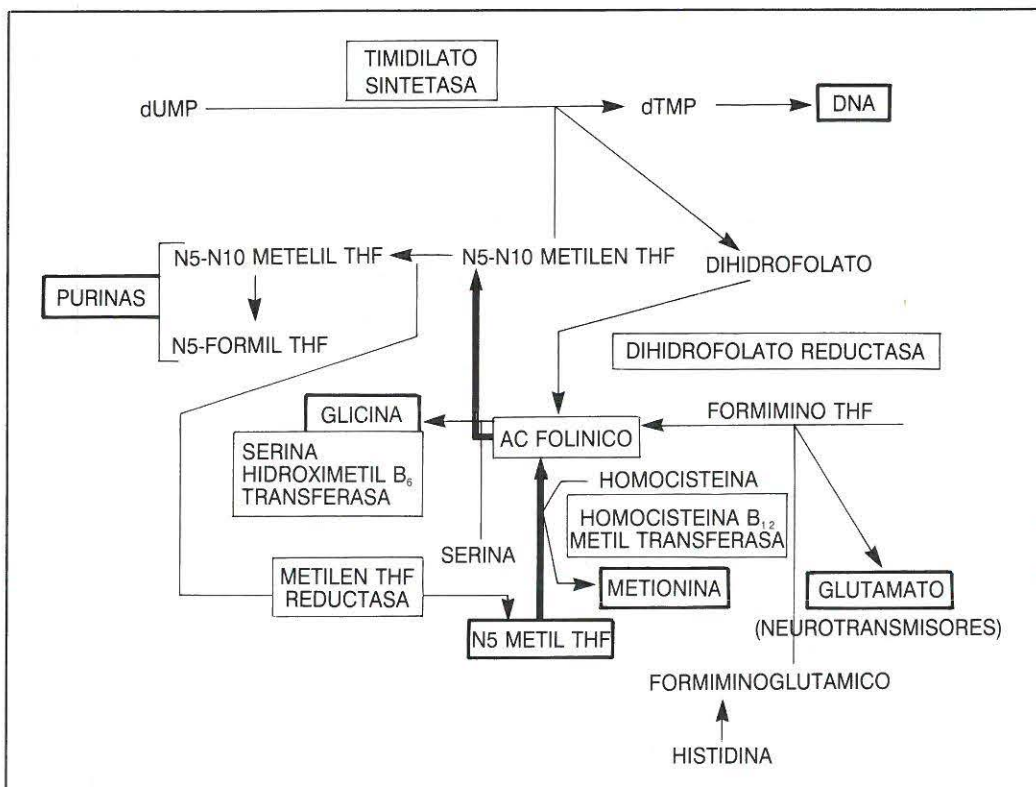


Fig. 2.

todo ello se puede concluir que su déficit repercutirá en la división celular y, más evidentemente, en la eritropoyesis, al ser las células sanguíneas un tejido de rápida renovación. Sin embargo, puede deducirse que estados deficitarios en determinadas épocas del desarrollo podrían ocasionar otras patologías menos conocidas, tales como deficiencias mentales²¹.

Alteraciones hematológicas

Son conocidas las experiencias realizadas por Herbert²² en 1962, en voluntarios sanos, sometidos a un régimen deficitario de ácido fólico, estableciendo las distintas fases (F) carenciales:

F. 1.^a: Disminución de la actividad de los folatos séricos a las tres semanas.

F. 2.^a: Hipersegmentación de neutrófilos medulares hacia la quinta semana.

F. 3.^a: Hipersegmentación de polinucleares hacia el 50 día.

F. 4.^a: Eliminación urinaria anormal de ácido formiminoglutámico al tercer mes.

F. 5.^a: Disminución de la tasa eritrocitaria de folatos al cuarto mes.

F. 6.^a: Megaloblastosis nuclear entre el 127 y 130 día.

F. 7.^a: Anemia megaloblástica evidente al 140 día.

La anemia megaloblástica producida por el déficit de folatos resulta en ocasiones indistinguible de la causada por la disminución de la vitamina B₁₂ e incluso, al estar ambos micronutrientes metabólicamente interrelacionados, altas dosis de una u otra vitamina «curarían» las anemias causadas por la deficiencia de cualquiera de ellas²³. Es preciso resaltar, sin embargo, que la administración de folatos ni previene ni recupera las lesiones neurológicas provocadas por déficit de B₁₂. Así pues, el uso indiscriminado de altas dosis de folatos podría enmascarar cuadros carenciales de vitamina B₁₂, hasta la aparición de lesiones neurológicas irreversibles, según Brody²⁴.

Los estados deficitarios de folatos influyen, según demuestran experimentalmente Howard y cols.²⁵, en la malabsorción de la tiamina a dosis fisiológicas, siendo precisa la utilización de altas dosis terapéuticas para conseguir un nivel absorbente óptimo. Otra vitamina del grupo, la riboflavina, es necesaria para la conversión del ácido fólico en su coenzima²⁶, el ácido folínico.

Consecuencias clínicas

Las más conocidas son las propias de la anemia, a la cual se añaden alteraciones neurológicas, psíquicas, manifestaciones dermatológicas y digestivas. Sin embargo, es preciso detectar esas carencias antes de la aparición de la anemia, ya que en algunos casos, como en el de la embarazada, esos estados deficitarios pueden ocasionar lesiones irreversibles en el feto (malformaciones del SNC, tales como la espina bífida, o determinadas malformaciones faciales, como el labio leporino y la hendidura palatina)²⁷⁻²⁹.

Beard y cols.³⁰ describen la aparición de trombocitopenias junto a marcadas alteraciones megaloblásticas desarrolladas precozmente (entre tres y diez días del postoperatorio) en pacientes sometidos a cirugía de urgencia que presentaban un déficit «local» de folatos en médula ósea.

Otros autores^{31, 32} describen asimismo la aparición de deficiencias agudas de folatos en pacientes críticos sometidos a nutrición artificial.

También merece la pena señalar dentro de este apartado los estudios realizados por diversos autores buscando una relación entre las deficiencias locales de folatos en diversos órganos y la mayor incidencia neoplásica en estos últimos. Whitehead y cols.³³ y Check y cols.³⁴ observaron los cambios megaloblásticos en el epitelio cervicovaginal en pacientes que tomaban anticonceptivos orales, así como la reversibilidad de la displasia mediante la terapéutica con ácido fólico.

Existen diversos modelos experimentales de estudio de la carcinogénesis que utilizan un inhibidor de la dihidrofolatorreductasa, como es el metotrexato (MTX), para provocar estados carenciales experimentales en los animales^{35, 36} sobre los que desarrollar el proceso tumoral. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el MTX administrado sólo no es un agente carcinogénico^{37, 38}, y tan sólo tendría un efecto cocarcinogénico o de «facilitador» en presencia de sustancias o noxas directamente carcinogénicas. La conclusión más directa sería considerar el déficit de folatos, provocado por la administración en el animal de experimentación de MTX, como ese factor «facilitador de la iniciación tumoral» frente a la agresión del elemento carcinogénico.

El concepto de deficiencia «local» de folatos, como favorecedora de neoplasias en el órgano

defitario, fue desarrollado por Branda y cols., estudiando la alta incidencia de leucemias agudas en una afección familiar, que cursaba con alteración de la absorción de los folatos en médula ósea, existiendo, por tanto, niveles bajos en eritrocitos y médula, aun con elevados aportes suplementarios.³⁹

Otros ejemplos de mayor incidencia en la aparición de neoplasias localizadas en tejidos con déficit de folatos son: la alta incidencia de neuroblastomas en el síndrome fetal de la hidantoína⁴⁰, que se explicaría por los bajos niveles de folatos en el cerebro fetal tras la administración de hidantoína, o de fenobarbital a la madre gestante; la frecuencia de malignización (9 a 11 %) en la enfermedad celíaca, en la que el déficit de folatos está siempre presente^{41, 42}; y, por último, un ensayo que estudia los niveles de folatos en plasma, eritrocitos y mucosa bronquial en los pacientes fumadores y con metaplasia bronquial, comparándolos con fumadores sin metaplasia y con pacientes no fumadores⁴³. Como conclusión de este estudio, se aprecian diferencias significativas entre los tres grupos, mostrando un estado claramente deficitario en las tres localizaciones, en los pacientes fumadores y portadores de metaplasia bronquial.

Todos estos estudios sugerirían la existencia de una correlación entre estados deficitarios de folatos en determinados órganos y situaciones de caída de las defensas frente a los agentes carcinógenos.

Causas de las deficiencias de folatos

Estudios estadísticos realizados en los últimos veinte años muestran la existencia de carencias vitamínicas en los países industrializados. Arab y cols.⁴⁴ y Lemoine y cols.⁴⁵.

En términos generales, la patología no es similar a la de los países «tercermundistas» y presenta características propias que merecen la pena analizar. En primer lugar, la mejora de las condiciones de vida, la mecanización del trabajo, transportes, etc., han disminuido los gastos energéticos. La población ha reaccionado disminuyendo la ingesta, existiendo una relación entre el aporte energético y el vitamínico de los alimentos. Para algunas vitaminas, sin embargo, las necesidades son las mismas independientemente de que el régimen sea hipo o normocalórico.

Aparece una modificación en la distribución de los distintos nutrientes, favorecida por la oferta variada, pero ésta no siempre es positiva. Hercbreg y cols.⁴⁶ estudian la evolución del consumo alimentario en Francia en este siglo, sacando las siguientes conclusiones:

- Disminución del aporte de glúcidos, particularmente de los hidratos de carbono complejos, aumentando el aporte de azúcares simples.
- Disminución del aporte de proteínas vegetales, aumentando las de origen animal.
- Aumento del aporte lipídico, sobre todo de grasas no saturadas.
- Disminución del aporte de fibras alimentarias.

Podríamos decir que el gusto actual es el de consumir alimentos ricos en energía (azúcares puros, grasas y alcohol), pero bajos en micronutrientes.

En otras ocasiones, el aporte podría ser correcto en condiciones normales, pero insuficiente para el sujeto con necesidades aumentadas, dependiendo de situaciones metabólicas, fisiológicas (lactancia), hábitos alimentarios, consumo de alcohol, determinadas patologías y/o terapéuticas médicas o quirúrgicas.

Como resultado de la realización de encuestas sistemáticas en individuos asintomáticos, se detectan casos de carencias vitamínicas muy significativas.

La insuficiencia en el aporte vitamínico se debe a una baja densidad nutricional [Índice de Calidad Nutricional (ICN) inferior a 1].

$$\text{Siendo ICN} = \frac{\text{Aporte observado}/1.000 \text{ kcal.}}{\text{Aporte recomendado}/1.000 \text{ kcal}}$$

(figs. 3 y 4) (tomadas de Esvitaf Lemoine⁴⁷).

Como las situaciones varían no sólo en función de la bondad de la dieta, sino también de los requerimientos personales, es preciso, con el fin de simplificar el problema, estudiar por una parte aquellos micronutrientes con riesgo deficitario en función de la alimentación actual, y por otra los grupos de población con riesgo de deficiencia. Es por ello que los expertos europeos consideran que las siguientes vitaminas deben ser controladas en poblaciones de países desarrollados: la tiamina, los folatos, la piridoxina, el ácido ascórbico, la riboflavina, los tocoferoles y la vitamina A.

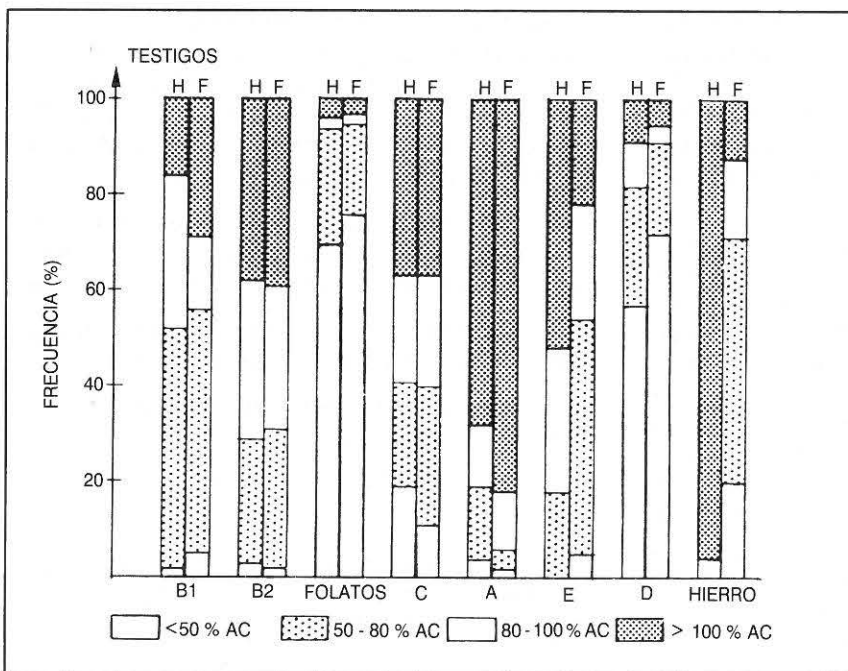


Fig. 3.—Aportes micronutrientes de muestras testigo: comparación con las recomendaciones (AC) en la encuesta ESVITAF (Lemoine y cols., 1985).

Grupos con riesgo elevado de deficiencia de folatos

Ancianos

Considerar a los ancianos como grupo de riesgo entre los individuos que presentan un estado deficitario importante de micronutrientes no constituye un hecho extraño. Sin embargo, es preciso analizar las causas y cuantificarlas en la medida de lo posible.

Factores que afectan el status nutricional en el anciano:

Exton-Smith⁴⁸ divide los factores negativos en socioeconómicos, físicos y psicológicos.

Considera como causas primarias de malnutrición:

- La ignorancia de la necesidad de consumir una dieta alimenticia equilibrada.
- Las restricciones en la adquisición de determinados alimentos (que aumentan en los pacientes con bajo poder adquisitivo).
- El aislamiento social, que produce una pérdida de interés por la variedad y constitución de la dieta. (Esto se evidencia en la elevada incidencia de anemias y el bajo nivel de ácido ascórbico leucocitario en individuos ancianos solitarios.)
- La existencia de limitaciones físicas, que aíslan al anciano en su comicio y que restringen las posibilidades de una dieta variada.

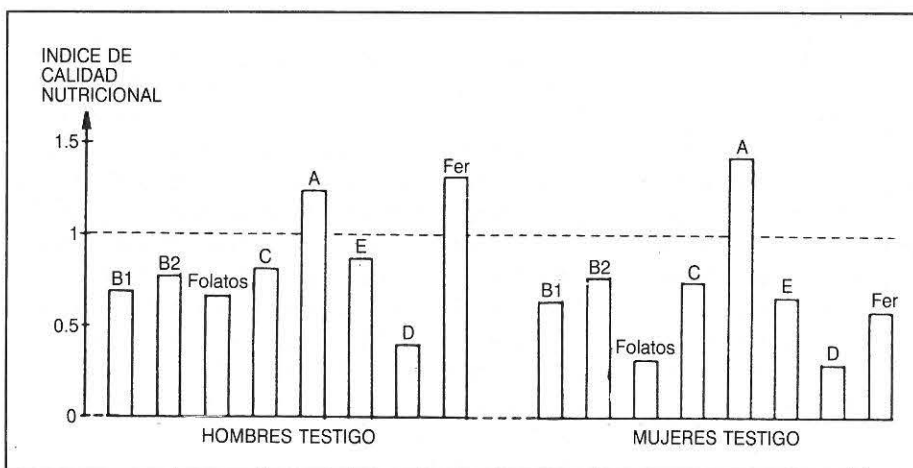


Fig. 4.—Índice de calidad nutricional para los grupos testigo de la encuesta ESVITAF (Lemoine y cols., 1985).

— Las alteraciones mentales, que también suelen ser incompatibles con la selección de dietas equilibradas.

Como causas secundarias incluye:

— La malabsorción favorecida por alteraciones pancreáticas e intestinales, bien sea por la propia edad, por patologías diversas, por medicaciones que incluyan en la velocidad del tránsito o en la absorción o por montajes quirúrgicos que alteren el pH, la secreción o la flora intestinal. Los micronutrientes más afectados por esta causa serán las vitaminas liposolubles, los folatos, la vitamina B₁₂ y el calcio.

— El alcoholismo. En ocasiones se sustituyen mediante la ingesta alcohólica otras fuentes nutrientes calóricas, reduciendo de manera directa la absorción del ácido fólico y algún otro micronutriente.

— Y, por último, el consumo de múltiples drogas terapéuticas que interfieren la absorción y el metabolismo de los micronutrientes: antiulcerosos, antibióticos, analgésicos, diuréticos, antidepresivos, citostáticos, etc.

Roe⁴⁹ clasifica las drogas según los distintos tipos de efectos adversos sobre la absorción y metabolismo de los nutrientes (alteración del apetito, alteración del grado de acidez intestinal, precipitación del nutriente en forma irreabsorbible y adhesión del nutriente a resinas irreabsorbibles). Como consecuencia de esta valoración recomienda incrementar el aporte de determinadas vitaminas en aquellos pacientes tratados de forma prolongada con dichas drogas, siendo deseable que el clínico conociera todas las interacciones entre medicamento-nutriente para poder prescribir un aporte suplementario de micronutrientes e, incluso, realizar monitorización del *status* nutricional en aquellos pacientes en que se unen distintos factores (edad, hepatopatía, politerapia antifólica). Todo esto será tratado más extensamente en el apartado de interacciones nutriente-medicamento.

Encuestas del déficit alimentario en el anciano

Se considera que la RDA para los folatos es de 3 µg/kg para adolescentes y adultos (200 µg/d para el hombre adulto y 180 µg/d para la mujer adulta): sin embargo, en estudios estadísticos realizados en Canadá⁵⁰ se apreciaba que la ingesta de folatos en adultos mayores de 65 años era, para los varones, de 151 µg/d, y de 130 µg/d

para las mujeres. Jagerstad y cols.⁵¹, en Suecia, obtienen valores de 157 µg/d para los varones y de 120 µg/d para las hembras. A pesar de ello, el nivel de folatos séricos se hallaba dentro de los límites de normalidad, no encontrando casos de anemia megaloblástica entre ellos. En Estados Unidos se realizan encuestas semejantes. Garry y cols.⁵², en Nuevo Méjico, llegan a la conclusión de que el 40 % de los ancianos consumen por debajo del 50 % del valor de la anterior RDA (400 µg/d) en sus dietas; este dato debe ser revalorado en un contexto de más bajas recomendaciones actuales. Un estudio similar realizado en Florida por Rosemberg y cols.⁵³ comprueba que el 90 % de los ancianos reciben en su alimentación cantidades de folatos por debajo de la RDA, y entre el 37-65 % ingieren cantidades por debajo de los 200 µg/d (existiendo mayor incidencia en la clase de bajo nivel socioeconómico). McGandy y cols.⁵⁴ observan recientemente, en Boston, que la ingesta de folatos en los sujetos mayores de 60 años está por debajo de los 400 µg/d en un 60 % de los varones y en un 70 % de las mujeres.

Como conclusión de estos trabajos, consideramos que pocas personas mayores de 60 años ingieren en su dieta la dosis recomendada de folatos, siendo preciso valorar de alguna forma el estado deficitario sin esperar a la aparición del cuadro anémico.

Rosemberg y cols.³⁸ aceptan niveles de folatos séricos de 3 ng/ml y de 140 ng/ml de folatos eritrocitarios como líneas divisoras para valorar las deficiencias. En sus estudios realizados en Florida, en cuatro áreas de distinto nivel socioeconómico, valorando pacientes con niveles séricos y eritrocitarios por debajo de dichos valores, apreciaban una variación que iba desde un 6 % entre los ancianos de alto nivel socioeconómico hasta un 60 % entre los de bajo poder adquisitivo. Asimismo, la incidencia de niveles bajos de folatos era de un 18 % en ancianos hospitalizados o internados en residencias, frente a un 9 % en aquellos que vivían en su domicilio. Como resultado final, consideraban que las cifras adecuadas de ingesta de folatos en el anciano eran de, aproximadamente, 200-300 µg/d, aunque indicaban que si los ancianos ingerían una dieta domiciliaria (casera) que contuviese 135 µg/d no se llegaban a objetivar alteraciones hematológicas y que los niveles de folato eritrocitario se mantenían en rangos superiores a los 100 ng/ml. No podemos olvidar en el anciano todos aquellos factores que influyen de una ma-

nera negativa en la absorción, almacenaje o eliminación y que exigen un aporte suplementario.

Hepatópatas

Tanto los folatos como la vitamina B₁₂ se almacenan en el hígado, y al existir una patología hepática crónica disminuye esta capacidad de almacenamiento. Sin embargo, al ser las reservas de vitamina B₁₂ mayores que las de folatos, las deficiencias de estos últimos son más frecuentes en estos pacientes.

Este déficit será todavía más precoz y evidente si la hepatopatía es de origen alcohólico, pues ambos factores etiológicos actuarán simultáneamente, uno sobre la capacidad de almacenamiento y el otro sobre la absorción del micronutriente, potenciando la deficiencia. De la acción del alcohol, dadas sus características, hablaremos más adelante en un apartado propio.

En las hepatopatías crónicas, los déficit de vitamina B₁₂, solos o asociados a deficiencias de los folatos, ocasionarán anemias y alteraciones neurológicas, que incluyen desde neuropatías periféricas hasta degeneraciones subagudas de la médula espinal.

Es importante señalar el interés de una correcta identificación del nutriente deficitario, pues al estar ambas vitaminas íntimamente interrelacionadas, el aporte de cualquiera de ellas no resolvería el cuadro deficitario de la otra, pero enmascararía la anemia, pudiendo provocar consecuencias irreparables.

En la patología inflamatoria y tumoral hepática (hepatitis vírica, crónica, hígado graso y carcinoma hepático), los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y de folatos pueden ser normales o, incluso, elevados. Ello puede ser debido a la liberación de ambos a causa de la destrucción de los hepatocitos. En el caso del carcinoma fibromedular hepático, las determinaciones de vitamina B₁₂ están elevadas a causa de una proteína anormal producida por las células tumorales, que enmascara las determinaciones analíticas, dando falsas elevaciones vitamínicas⁵⁵

Alcohólicos

Los folatos, la tiamina, la riboflavina y la piridoxina son las vitaminas más afectadas en el paciente alcohólico⁵⁶. La ingesta de alcohol interfiere en el metabolismo de dichas sustancias a distintos niveles: disminuyendo su capacidad de

difusión, de almacenamiento o de utilización en sus formas activas. Recordemos que si en el individuo normal, sometido a dieta restrictiva de folatos, las reservas orgánicas mantienen las necesidades durante tres meses, apareciendo la anemia magaloblástica alrededor del quinto mes, en los pacientes alcohólicos la anemia aparece entre la quinta y la décima semana⁵⁷. Los mecanismos de acción del alcohol sobre el metabolismo de los folatos son múltiples:

Los folatos se encuentran en la dieta predominante bajo la forma compleja de poliglutamatos, precisando ser hidrolizados para su absorción en forma de monoglutamatos (ácido pteroilglutámico). Este proceso de hidrólisis es bloqueado por el etanol, provocando la disminución de su absorción^{58, 59}.

Otro mecanismo que favorece la alteración de ésta es simplemente el de la irritación química por acción del alcohol. Esta provocará la lesión de la mucosa intestinal, con el consiguiente déficit absorptivo. Si, por otra parte, valoramos el efecto protector que sobre la mucosa intestinal tiene la excreción continua de folatos por la bilis, la ingestión aguda de alcohol disminuye también la concentración de estos últimos, eliminando uno de los mecanismos defensivos de la mucosa intestinal.

El etanol disminuye, asimismo, la liberación hepática de folatos en forma de 5-metiltetrahidrofólico^{60, 61}, con el consiguiente déficit sérico de aquéllos⁶². Aumenta la excreción urinaria⁶³ y disminuye los niveles en la secreción biliar, como antes comentábamos. Finalmente, Brown y cols.⁶⁴ observaron una disminución en los niveles de incorporación de folato marcado en médula ósea.

En resumen, en los pacientes con déficit de folatos y anemia, la ingesta alcohólica impide la absorción y el almacenamiento, disminuye la concentración sérica y aumenta su eliminación por orina, siendo difícil restablecer niveles fisiológicos aun con aportes suplementarios elevados^{65, 66}.

Embarazo y lactancia

El embarazo aumenta la incidencia de déficit de folato entre las poblaciones con ingestas bajas o marginales de este micronutriente.

En relación a la anemia macrocítica y a los defectos del tubo neural que se han objetivado en el embarazo, algunos autores han recomendado

el aporte suplementario de ácido fólico en esta situación específica. La aumentada eritropoyesis materna, la eliminación incrementada de folatos durante el embarazo y la síntesis de DNA tanto en el tejido fetal como en el materno conllevan requerimientos aumentados⁶⁷⁻⁶⁹.

Estudios realizados en Francia por Poussie y cols.⁷⁰, Tchernia y cols.⁷¹ y Zittoun y cols.⁷² demuestran que más del 50 % de las mujeres embarazadas presentan durante la gestación niveles deficitarios de folatos. Si, como sabemos, este déficit puede enmascarse con otros, tales como el de vitamina B₁₂ y Fe, e incluso tratar la anemia, sin reponer el déficit de folatos, con el aporte de estos otros micronutrientes, comprenderemos el posible origen de algún síndrome de depresión posparto favorecido por este mecanismo, sin olvidar las posibles consecuencias que sobre la formación del SNC del feto puede ocasionar dicha deficiencia.

La RDA recomienda un aporte de 400 µg/d, presuponiendo una absorción enteral del 50 %. Estos niveles pueden conseguirse con dietas bien seleccionadas o, más fácilmente, realizando aportes suplementarios. La RDA mantiene la misma cantidad al utilizarse la vía parenteral⁷³.

La embarazada debe ser monitorizada frecuentemente, especialmente en el último trimestre del embarazo, para controlar el aporte y asimilación de cantidades adecuadas de folatos. Se ha referido que se puede disminuir la incidencia de partos prematuros aportando cantidades suplementarias de ácido fólico⁷⁴; un suplemento oral de 500 µg/d de ácido pteroilglutámico (PGA) se asocia a la reducción al 50 % de partos con bajo peso en mujeres hindúes⁷⁵. Chanarin y cols.⁷⁶ indican que un suplemento oral diario de 100 µg de PGA previene de descensos en el folato eritrocitario durante el embarazo si los depósitos previos son normales. En el caso de depósitos moderadamente reducidos, al inicio del embarazo, el déficit podría prevenirse con aportes de 200 µg/g de PGA. Si los depósitos son escasos y la dieta pobre en folatos, se recomienda realizar un aporte/día de 300 µg de PGA⁷⁷.

La leche humana y la de vaca contienen aproximadamente 50 µg/l de folatos, pero la concentración de éstos en el calostro y en la leche materna de las primeras semanas es menor. Hasta 1965 se estimaba que las demandas de folato en la lactancia, sobre las reservas maternas, eran de 20 µg/d y que variaban con el volumen y contenido de folato de la leche materna. Esta estimación se basaba en una teórica producción de 850

ml de leche con un contenido medio de folato de 50 µg/l⁷⁸. Actualmente se considera que sobre la base de una producción diaria de 750 ml de leche (coeficiente de variación del 12,5 %), junto con una absorción al 50 % del folato alimentario, los requerimientos maternos durante la lactancia (seis primeros meses) son de 280 µg/d; al disminuir la producción de leche en el segundo semestre a 600 ml/d, se considera que los requerimientos durante este período de tiempo serán de 260 µg/d⁷⁹.

En lo que respecta a las leches «maternizadas», las existentes actualmente en el mercado aportan y superan las cantidades recomendadas. Pero debemos recordar que la leche «normal» de vaca (la de consumo usual en los países desarrollados) parece sufrir una desnaturalización parcial durante la pasteurización que altera las características de los ligandos folacín y ejerce una interacción molecular sobre la proteína ligada al ácido fólico. Según Colman y cols.⁸⁰, la pasteurización no afecta al factor que favorece la captación/absorción de los folatos dietéticos por las células intestinales y a la reabsorción del folato biliar, sin embargo, parece ser que lo que destruye los folatos de la leche de vaca es la ebullición de las leches esterilizadas o pasteurizadas⁸¹. Estas modificaciones, si existen, pueden ser la causa de las diferencias encontradas entre la leche «cruda» y la pasteurizada, así como la explicación de la alterada absorción de los folatos con esta última⁸². Una salvedad hay que efectuar con la leche de cabra, que sólo contiene 10 µg/l. de folatos. Si se debe emplear este tipo de leche (niños con alergias a la leche de vaca), no se debe olvidar la precisión de suplementos de folatos⁸³.

Neonatos y niños

Aunque el folato sérico en recién nacidos es tres veces el folato materno, sus depósitos corporales son pequeños y, especialmente en los prematuros, éstos se deplecionan rápidamente durante el crecimiento. Los niños a término disponen de altos depósitos de folato hepático, pero a las dos semanas de edad los folatos séricos y eritrocitarios descienden a valores inferiores a los referidos para los adultos y permanecen bajos durante el primer año de vida⁸⁴. Se considera, en este contexto, que en niños sanos, hasta el primer o segundo año de edad se debe aportar un mínimo de 3,5-3,6 µg/kg/d de folato⁸⁵.

Esta cantidad es comparable al contenido medio de folatos de la leche materna.

La anemia megaloblástica es rara en los niños que toman diariamente zumos de frutas, fruta o vegetales no cocinados. Cuando se han referido casos de déficit de folatos, siempre estaban relacionados con dietas exclusivas de alimentos excesivamente cocinados.

Síndromes de malabsorción

Enfermedad celíaca.

Como los folatos se absorben predominantemente en el yeyuno, la malabsorción de éstos será un índice de afectación yeyunal por la enfermedad celíaca⁸⁶. Estudios de perfusión intestinal en pacientes celíacos demuestran la disminución de la absorción yeyunal tanto del ácido fólico cristalizado (preparación farmacológica)⁸⁷ como de la forma habitual de presentación en la dieta o PGA⁸⁸. Asimismo, la progresión de las alteraciones morfológicas yeyunales se relaciona con modificaciones en los niveles séricos de folatos⁸⁹, siendo de gran ayuda en las valoraciones de la respuesta a dietas libres de gluten el aporte suplementario de folatos.

En la tabla I se observa la frecuencia de aparición de distintas deficiencias encontradas en pacientes con enfermedad celíaca^{90, 91}.

Otros cuadros clínicos de malabsorción

La alteración de la flora intestinal, con aparición de gérmenes coliformes en segmentos altos yeyunales, bien por patología inflamatoria intestinal o bien, indirectamente, como consecuencia de tratamientos de otras patologías (antibio-

ticoterapia largo tiempo mantenida, terapéutica antiulcerosa, gastroyeyunostomías con mal drenaje del asa aferente, etc.), ocasionarán cuadros deficitarios de los folatos al interferir en su absorción a través de diversos mecanismos:

Las bacterias coliformes producen una deconjugación de las sales biliares, alterando el mecanismo de acción de la conjugasa intestinal, enzima existente en las sales biliares y en la luz intestinal y que actúa hidrolizando los folatos ingeridos en la dieta en forma de poliglutamatos, a monoglutamatos que se absorben directamente. Los coliformes y sus toxinas producirán también lesiones de las vellosidades yeyunales, con la consiguiente alteración de los mecanismos absorbivos. Finalmente, en su metabolismo, son productoras de etanol, mecanismo que interferirá directamente la absorción de los folatos⁹².

Estas alteraciones en la absorción intestinal, estados deficitarios y su relación con la colonización bacteriana se han estudiado desde hace tiempo, fundamentalmente en el esprue tropical, coincidiendo los autores^{93, 94} en la buena respuesta, con desaparición de los síntomas de diarrea, anorexia y distensión abdominal tras el aporte a dosis suprafisiológicas de folatos. Sin embargo, sabemos en la actualidad que, a menos que se administren antibióticos conjuntamente, la respuesta al aporte único de folatos va disminuyendo, evolucionando un 50 % de los pacientes hacia un síndrome de malabsorción crónico⁹⁵, que se explicaría en la primera fase, de bido a la respuesta sintomática al reponer el déficit de folatos, y el posterior fracaso por la persistencia de la contaminación yeyunal y consiguiente alteración de la mucosa intestinal.

Una situación especial de gastropatía perdedora de folatos, que puede producir una situación de déficit, es el de la gastritis hipertrófica o enfermedad de Ménétrier⁹⁶.

Tabla I

Características analíticas en pacientes celíacos con esteatorrea

	Hamilton ⁹⁰ %	Cooke ⁹¹ %
Anemia	85	40
Deficiencia de folatos	63	61
Deficiencia de Fe	32	52
Hipocalcemia	36	64
Hipomagnesemia	14	—
Hipoalbuminemia	32	57
Deficiencia de vitamina B ₁₂	0	11

Gastrectomizados

Los estados deficitarios de micronutrientes estudiados en los pacientes gastrectomizados incluyen la ferropenia, la disminución del factor intrínseco y el déficit de vitamina B₁₂^{97, 98}, así como la disminución de la absorción de las grasas y de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, no existiendo apenas referencias a los folatos⁹⁹.

Si estudiamos las alteraciones que aparecen en la fisiología del resecado gástrico y valoramos sus posibles consecuencias en el metabolismo

de los folatos, nos encontramos que existe una elevación del pH yeyunal (sea cual fuere la técnica quirúrgica empleada). Conociendo que la folato conjugasa intestinal (enzima que hidroliza los folatos alimentarios para permitir su absorción) necesita un pH óptimo de 6, podemos considerar que la mayor alcalinización del medio disminuirá la absorción. Aparecerán también alteraciones en la velocidad del tránsito y disminución en el volumen y concentración de sales en la secreción biliar, así como disminución en la secreción exocrina pancreática^{100, 101}. Como anteriormente comentábamos, existen conjugasas pancreáticas, y al disminuir su concentración disminuye la hidrólisis de los poliglutamatos y, por tanto, la absorción intestinal de los folatos de la dieta.

En las gastrectomías con montaje gastroyeyunal existe un asa aferente con colonización por flora colónica (en mayor o menor grado según exista o no un buen drenaje de dicha asa). Esta alteración podrá provocar un cuadro de esprue subclínico o incluso florido en el caso de aparición de un síndrome de asa aferente (SAA) declarado.

Todos estos factores interfieren, como hemos venido estudiando, la absorción o bien la transformación de los folatos a su forma biológica activa.

Si en estos pacientes gastrectomizados se añaden con frecuencia otros factores favorecedores del déficit de folatos, tales como la edad, alimentación deficitaria, ingesta de alcohol y tratamientos con medicaciones antifólicas, tendremos unos claros candidatos a la deficiencia de folatos.

Inmunodeficiencia y SIDA

La pérdida gradual de peso y la malnutrición concomitante son hallazgos característicos en el paciente HIV positivo. En los primeros estadios de la enfermedad puede presentar una pérdida de peso de aproximadamente el 15 %, hipoalbuminemia, ferropenia y anemia, así como bajos niveles plasmáticos de zinc, selenio, vitamina B₁₂ y folatos¹⁰². Todos estos déficits, ligados a la malnutrición, se relacionan con alteraciones en la estructura y función del tracto gastrointestinal (sobreinfección, invasión directa de la mucosa por gérmenes oportunistas, infección HIV de la mucosa y enteropatía ligada al SIDA). La medicación utilizada para tratar las infecciones oportu-

nistas (trimetrexate), así como las drogas empleadas como terapia primaria de las infecciones HIV, pueden presentar importantes efectos directamente sobre los mecanismos enzimáticos de reducción al inhibir la folato dihidrogenasa, o bien secundarios, a nivel gastrointestinal y nutricional, afectando los mecanismos de absorción. Entre ellos destaca la inhibición de la actividad secretora gástrica¹⁰³, que repercutirá sobre la absorción de los folatos entre otros nutrientes.

El empleo de suplementos minerales y vitamínicos es frecuente en este tipo de pacientes, pero a pesar de su uso se han documentado déficit de vitaminas (entre las que se incluyen los folatos) y de minerales. Dentro de las posibilidades diagnósticas del paciente con SIDA se ha descrito que los que presentan complejo ligado al SIDA son los que tienen mayor incidencia de déficit de folatos¹⁰⁴.

Anestesia

El óxido nitroso (gas anestésico) oxida a la coalamina, inhibiendo a la metionina-sintetasa, que requiere a esta última como coenzima. Se han descrito, en ratas, los efectos de la inhalación de una mezcla 1:1 de óxido nitroso:oxígeno sobre los folatos hepáticos, renales, de médula ósea, plasmáticos y cerebrales^{105, 106}. Estos estudios experimentales refieren que existe una pérdida tisular (principalmente hepática) de folatos que afecta eminentemente a los folato-poliglutamatos más que a los folato-monoglutamatos¹⁰⁷. La conclusión que se deriva de estas observaciones experimentales es que los descensos observados en las concentraciones tisulares de folatos pueden ser debidos tanto a una excreción corporal aumentada, como a una situación de elevado catabolismo sin claros fenómenos de redistribución. No obstante, el papel que juega la oxidación de la vitamina B₁₂ sobre la depleción de los depósitos humanos de folato con este tipo de anestesia queda pendiente de ulteriores observaciones¹⁰⁶.

Interacciones y medicamentos «antifólicos»

Los suplementos de folatos pueden ejercer un efecto negativo sobre la absorción de zinc^{109, 110} cuando aquél se aporta en forma de pteroilmonoglutamato (ácido fólico), debido a que esta forma de folato puede quelar el zinc, haciéndolo

menos disponible para la absorción. En este contexto no podemos olvidar la interrelación que existe entre las vías metabólicas de los folatos y del zinc; los pacientes con anemia megaloblástica por déficit de folatos presentan bajos niveles de zinc en los hematíes, y se ha descrito que bajos niveles de zinc se asocian con concentraciones disminuidas intrahepáticas de folatos, siendo indispensable, por tanto, la normalización de los niveles de un micronutriente para conseguir un correcto aprovechamiento metabólico del otro.

Para finalizar el apartado de interacciones debemos referir que existen situaciones relacionadas con la ingesta excesiva de folatos. Una de las mejor conocidas es la de la interacción entre el ácido fólico y la fenitoína. Dosis muy elevadas de ácido fólico han desencadenado convulsiones en pacientes epilépticos bien controlados con fenitoína, y ello parece estar relacionado con mecanismos de captación inhibida, interdrogas, en las células de las membranas intestinales y cerebrales¹¹¹.

Otra de las interacciones conocidas, y ya citada previamente, es la de los folatos con la vitamina B₁₂. Altas dosis de cada uno de estos micronutrientes pueden «curar» la anemia macrocítica megaloblástica causada por déficit del otro, aunque los folatos no pueden prevenir o revertir las lesiones neurológicas secundarias a déficit de vitamina B₁₂. En ratas con déficit de folatos, la tiamina es malabsorbida cuando se aporta a bajas dosis¹¹².

Vamos a revisar, finalmente, los fármacos cuya acción puede interferir con el ciclo biológico de los folatos, influyendo en su absorción intestinal, en su reducción a formas biológicamente activas o aumentando su eliminación.

Unos medicamentos se utilizarán durante largos períodos (meses e incluso años), mientras otros actuarán durante espacios de tiempo más cortos, por lo que su acción «antifólica» será menos importante. Unos fármacos tendrán un efecto antifólico mayor que otros a igualdad de tiempo terapéutico. No debemos olvidar, asimismo, aquellas situaciones en las que el paciente presenta un déficit de folatos previo (ancianos mal alimentados, elevada ingesta de alcohol, etc.) y que precisan tomar un fármaco que disminuye o incluso bloquea la absorción de los folatos.

El primer paso para la absorción de los folatos alimentarios (poliglutamatos) es la hidrólisis y formación de monoglutamatos por acción de la folato-conjugasa. Esta enzima es pH-depen-

diente, y existen distintos fármacos que actúan: inhibiendo la conjugasa intestinal (anticonceptivos orales, sulfonamidas, PAS, analgésicos), por mecanismos de quelación (colestiramina y colestipol)¹¹³, por alteraciones del pH (anti-H₂, alcalinos) o por alteraciones en el tránsito. Asimismo, cualquier droga que actúe irritando o lesionando la mucosa intestinal influirá también en la absorción del micronutriente. Todos ellos los incluimos en el grupo de fármacos que interfieren la absorción intestinal de los poliglutamatos de la dieta.

Entre los fármacos incluidos en este apartado merecen especial atención, tanto por la frecuencia de utilización como por la importancia de las consecuencias yatrogénicas, los anticonceptivos tanto secuenciales como no secuenciales; si bien impiden la absorción en su forma de poliglutamatos (ingesta), no lo hacen si ésta se realiza en forma de monoglutamato (aporte farmacológico). El déficit no suele tener importancia en mujeres con aportes adecuados y sin trastornos asociados.

Por otra parte, la administración de folatos en mujeres con displasia cervical, que tomaban anticonceptivos orales, redujo la progresión de la displasia^{33,34}, lo que establecería una relación directa entre situaciones deficitarias «locales» en órganos diana, con la consiguiente repercusión en el aumento del riesgo de malignización.

En la tabla II agrupamos los fármacos que actúan sobre los mecanismos de absorción de los folatos.

Tabla II

<i>Antiácidos antiulcerosos</i>	<i>Anticonceptivos orales</i>
— Cimetidina.	
— Rantidina.	
<i>Tuberculostáticos</i>	<i>Hipolipemiantes</i>
— Isoniazida.	— Colestiramina.
— Cicloserina.	— Colestipol.
— PAS.	

Otros medicamentos bloquean la acción de la enzima dihidrofolato-reductasa, inhibiendo el paso del ciclo metabólico que permitiría el almacenamiento hepático y su transformación a la única forma activa-útil: ácido folínico o N⁵-formiltetrahydrofolato. El ejemplo más claro de sustancia utilizada terapéuticamente y con ese meca-

nismo de acción lo tenemos en el antimitótico metotrexato (MTX), derivado estructural del ácido fólico que actúa competitivamente con este último, uniéndose a la dihidrofolato-reductasa. La afinidad del MTX por esta enzima es unas 100.000 veces mayor que la propia del ácido fólico. De cualquier forma, en este último caso no podemos dejar de considerar que tanto el ácido fólico como la vitamina B₁₂ son agentes de crecimiento tumoral, por lo que existen diferentes corrientes de opinión sobre la bondad o no de aportar estas vitaminas a los pacientes neoplásicos bajo tratamiento. Sin embargo, es de sobra conocido que la mayor resistencia a la toxicidad del MTX depende del estado nutricional^{114, 115}, y Grossie y cols.¹¹⁶ sugieren que el incremento en la toxicidad del metotrexato en las ratas desnutridas está relacionado con la disminución en el hígado y en médula ósea de los niveles de la dihidrofolatorreductasa, que inhibiría la droga. Es por ello que en las situaciones de toxicidad por MTX estaría indicada la utilización terapéutica (rescate) con ácido folínico, forma activa que no precisa de la dihidrofolatorreductasa para su utilización metabólica. Otros fármacos con un mecanismo de acción similar son la pentamidina y la pirimetamina, utilizados como antiparasitarios y también en el tratamiento de la malaria y de la toxoplasmosis. Su acción terapéutica se basa en las diferencias de requerimientos de folatos entre los parásitos o microorganismos y el huésped. Esto no resulta peligroso en el tratamiento de las parasitosis, pero existen situaciones, como en el tratamiento de la toxoplasmosis, en las que la dosis requerida es de 10 a 20 veces superior a la utilizada frente a la malaria y próxima a niveles tóxicos. En estos casos puede ser necesaria la utilización de tratamiento de «rescate» con ácido folínico¹¹⁷. El trimetoprim inhibe asimismo la dihidrofolatorreductasa, pero es 50.000 veces más activo frente a la enzima bacteriana que frente a la humana. Sin embargo, en tratamientos prolongados y con altas dosis también pueden aparecer depleciones de folatos¹¹⁸.

En la tabla III mostramos esos fármacos agrupados por actividades terapéuticas, y en la tabla IV, según su mecanismo de acción inhibitorio.

Estos fármacos, tanto por su mecanismo de antagonismo como por la duración de los tratamientos, provocarían carencias más importantes. Estas carencias o situaciones de déficit serían resistentes al incremento en el aporte, tanto en la dieta como medicamentoso, de ácido fóli-

Tabla III

<u>Diuréticos:</u>	<u>Antibacterianos:</u>
— Triamterene.	— Trimetoprim.
	— Nitrofurantoína.
<u>Antiinflamatorios:</u>	<u>Antiparasitarios:</u>
— Colchicina.	— Pirimetamina.
	— Pentamidina.
	— Isetionato.
<u>Quimioterápicos:</u>	<u>Citostáticos:</u>
— Sulfasalazina.	— Metotrexato.
	— Fluorouracilo
<u>Antihipertensivos:</u>	<u>Tratamiento SIDA:</u>
— Metildopa.	— Piritrexim.
	— Trimetrexate.
<u>Anticonvulsiantes:</u>	
— Fenitoína.	
— Fenobarbital.	
— Primidona.	
— Carbamazepina.	
— Fensuximida.	

co, siendo, sin embargo, efectivo el aporte terapéutico del ácido folínico.

Conclusión

En los países industrializados se presenta, como consecuencia del cambio de los hábitos y de la manipulación de los alimentos, un mayor índice de carencias de micronutrientes, especialmente de aquellos que por su labilidad o por su menor capacidad de almacenamiento orgánico se consumen antes.

Los folatos presentan estas características, añadiéndose además otra muy específica, como es la de los múltiples mecanismos que interfieren su absorción intestinal primero y biodisponibilidad después. El conocimiento del mecanismo de acción de la medicación considerada «antifólica» es muy importante, ya que en determinadas situaciones el aporte suplementario de ácido fólico, tanto en la dieta como medicamentoso, puede ser un gesto inútil, al actuar el mecanismo inhibitorio del fármaco en las etapas metabólicas intermedias del paso de ácido fólico (forma metabólicamente inactiva) a N⁵-formil tetrahidrofólico (ácido folínico). En estos casos estará indicado el aporte medicamentoso bajo esta forma directamente.

Tabla IV
Mecanismos de acción inhibidora

<i>Mecanismo</i>	<i>Procesos</i>	<i>Enzimas</i>
Alteración, pH yeyunal: (gastrectomías, anti-H ₂ , alcalinos) Alteración sales biliares Lesiones mucosa yeyunal Alcohol <ingesta zinc Alteraciones de la flora intestinal	Hidrólisis Transporte	Conjugasas intestinal y pancreática
Múltiples fármacos (Tabla III)	Reducción	Reductasas Dihidrofolata reductasa
Alcohol <Vitamina B ₁₂	Metilación Formilación	Metilen THF reductasa
Hepatopatías Alcoholismo	Almacenamiento	
Alcohol. Colestiramina. Pat. infecciosa intestinal. Embarazo. Lactancia.	> Pérdidas < Requerimientos	

La dificultad para determinar analíticamente los estados deficitarios en sus comienzos provoca situaciones deficitarias subclínicas, siendo la aparición de una anemia macrocítica un síntoma tardío y a veces enmascarado por otros déficit complementarios (vitamina B₁₂ y Fe). En la embarazada, este estado deficitario subclínico ha podido provocar lesiones irreversibles en el feto.

Es importante valorar de manera específica cada grupo de riesgo, estudiando los mecanismos de producción del déficit, comprobando la posible coincidencia de varios de ellos y su posible potenciación.

Finalmente, consideramos de gran interés el realizar encuestas alimentarias de amplios sectores rurales y urbanos en los diversos grupos considerados de riesgo, similares a las realizadas en otros países industrializados.

Bibliografía

1. Caldwell MD, Kennedy-Caldwell C y Feitelson M: Micronutrients and enteral nutrition. En: Rombeau JL y Caldwell MD (eds.). *Enteral and tube feeding*. II WV Saunders Co. Philadelphia, 1990, 73-119.
2. Mitchell KH, Snell EE y Williams RJ: The concentration of folic acid. *J Am Chem Soc*, 1941, 63:2284-2289.
3. Water soluble vitamins. En: *Recommended Dietary Allowances*, 10 th. National Academy Press. Washington DC, 1989, 115-173.
4. Colman N, Green R y Metz J: Prevention of folate deficiency by food fortification. II. Absorption of folic acid from fortified staple foods. *Am J Clin Nutr*, 1975, 28:459-464.
5. FAO (Food and Agriculture Organization): Requirements of vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B₁₂. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Series. N.º 23. Food and Agriculture Organization. Rome, 1988, 197.
6. Butterworth CE Jr, Santini R Jr y Frommeyer WB Jr: The pteroylglutamate composition of American diets as determined by chromatographic fractionation. *J Clin Invest*, 1963, 42:1929-1939.
7. Dhar GJ, Selhub J, Gay C y Rosenberg IH: Direct in vivo demonstration of the sequence of events in intestinal polyglutamyl folate absorption. *Clin Res*, 1977, 25(A):309-316.
8. Kesavan V y Noronha JM: Folate malabsorption in aged rats related to low levels of pancreatic folyl conjugase. *Am J Clin Nutr*, 1983, 37:262-267.
9. Sauberlich HE, Krestch MJ, Skala JH y cols.: Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr*, 1987, 46:1016-1028.
10. Rosenberg IH: Folate absorption and malabsorption. *N Engl J Med*, 1975, 293-1303-1308.

11. Hoppener K y Lampi B: Folate levels in human liver from autopsies in Canada. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33:862-864.
12. Fernandes-Costa F y Metz J: The specific folate-binding capacity of serum. *J Lab Clin Med*, 1981, 98:119-126.
13. Steinberg SE: Mechanism of folate homeostasis. *Am J Physiol*, 1984, 246(G):319-324.
14. Sauberlich HE, Dowdy RP y Skala JH: Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Boca Raton, Florida. CRC Press, 1974.
15. Gutcho S y Mansback L: Simultaneous radioassay of serum vitamin B₁₂ and folic acid. *Clin Chem*, 1977, 23:1609-1614.
16. Shane B: High performance liquid chromatography of folates: Identification of poly-gammaglutamate chain lengths of labeled and unlabeled folates. *Am J Clin Nutr*, 1982, 35:599-608.
17. Bates CJ, Fleming M, Paul AE y cols.: Folate status and its relation to vitamin C in healthy elderly men and women. *Age Ageing*, 1980, 9:241-248.
18. Herbert V y Colman N: Folic acid and vitamin B₁₂. En Shils ME y Young V (eds.). *Modern Nutrition in Health and disease*, 7th ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1988, 388-416.
19. Chanarin J, Deacon R, Lumb y cols.: Cobalamin-folate interrelations: a critical review. *Blood*, 1985, 66:479-489.
20. Scott JM y Weir DG: The methyl folate trap. *Lancet*, 1981, 2:337-340.
21. Erbe RB: Inborn errors of folate metabolism. *N Engl J Med*, 1975, 293:753-757.
22. Herber V: Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans Ass Am Phys*, 1962, 65:307-313.
23. Herber V: Megaloblastic anemia. *N Engl J Med*, 1963, 268:201-210.
24. Brody T, Shane B y Stokstad ELR: Folic acid. En: Machlin LJ (ed.). *Handbook of vitamins*. Marcel Dekker Inc. New York, 1984, 459-481.
25. Howard L, Wagner C y Schenker S: Malabsorption of thiamin in folate-deficient rats. *J Nutr*, 1974, 104:1024-1029.
26. Cooperman JM y López R: Riboflavin. En: Machlin LJ (ed.). *Handbook of vitamins*. Marcel Dekker Inc. New York, 1984, 299-316.
27. Laurence KM, James N, Miller M, Tennant GB y Campbell H: Double blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J*, 1980, 282:1509-1516.
28. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Read AP y Fielding DN: Apparent prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child*, 1981, 56:911-919.
29. Toralova M: Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet*, 1982, 2:217-222.
30. Beard MEJ, Hatipov CS y Hammer JW: Acute onset of folate deficiency in patients under intensive care. *Crit Car Med*, 1980, 9:500-503.
31. Wardrop CAJ, Lewis MH, Tennat GB y cols.: Acute folate deficiency associated with intravenous nutrition with aminoacid-sorbitol-ethanol: prophylaxis with intravenous folic acid. *Br Med J*, 1977, 37:521-525.
32. Green PJ: Folate deficiency and intravenous nutrition. *Lancet*, 1977, 1:814-815.
33. Whitehead N, Reyner F y Lindenbaum J: Megaloblastic changes in the cervical epithelium: association with oral contraceptive therapy and reversal with folic acid. *JAMA*, 1973, 226:1421-1428.
34. Check WA: Folate for oral contraceptive users may reduce cervical cancer risk. *JAMA*, 1980, 244:633-634.
35. Barich LL, Schwarz J y Barich D: Oral methotrexate in mice: a cocarcinogenic as well as an anti-tumor agent to methylcholanthrene-induced cutaneous tumors. *J Invest Dermatol*, 1962, 39:615-623.
36. Shaklar G, Cataldo E y Fitzgerald AL: The effect of methotrexate on chemical carcinogenesis of hamster buccal pouch. *Cancer Res*, 1966, 26:2218-2225.
37. Bailin PL, Tindall JP, Roenigk HH y cols.: Is Methotrexate therapy for psoriasis carcinogenic? A Modified retrospective-prospective analysis. *JAMA*, 1975, 232:359-365.
38. Rustin GJS, Rustin F, Dent J y cols.: No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *N Engl J Med*, 1983, 308:473-476.
39. Branda RF, Moldow CF, MacArthur JR y cols.: Folate-induced remission in aplastic anemia with familial defect of cellular folate uptake. *N Engl J Med*, 1978, 298:469-474.
40. Ehrenbard LT y Chaganti RSK: Cancer in the fetal hydantoin syndrome. *Lancet*, 1981, 2:97-104.
41. Selby WS y Gallagher ND: Malignancy in 19-year experience of adult celiac disease. *Dig Dis Sci*, 1979, 24:684-690.
42. Dormandy KM, Waters AH y Molin DL: Folic acid deficiency in coeliac disease. *Lancet*, 1963, 1:632-637.
43. Heimburger DC, Krumdieck CL, Alexander CB, Birch R y cols.: Localized folic acid deficiency and bronchial metaplasia in smokers: Hypothesis and preliminary report. *Nutr Int*, 1987, 3:54-60.
44. Arab L, Schellenberg B y Schlierf G: Nutrition and health. A survey of young men and women in Heidelberg. *Ann Nutr Metab*, 1982, 26(suppl. 1):1.
45. Lemoine A, Le Devehat C, Herberth B, Bourgeay-Causse M, Delacoux H, Mareschy JP, Martin JY, Potier de Courcy G y Zittoun J: Es-vitaf. Equête sur le status vitaminique des trois

- groupes d'adultes françaises. *Nutr Metab*, 1985.
46. Hercberg S, Rouaud C y Dupin H: Evolución del consumo alimentario en Francia y en los países industrializados. Aspectos relativos a la salud pública. En: Hercberg S Dupin H, Papoz L y Galán P. *Nutrición y Salud Pública*. Aula Médica. Madrid. Jarpyo, 1988, 27-48.
 47. Lemoine A y Le Devehat C: Deficiencias vitamínicas en los países industrializados. En: Hercberg S, Dupin H, Papoz L y Galán P. *Nutrición y Salud Pública*. Aula Médica. Jarpyo, 1988, 323-339.
 48. Exton-Smith AN: Nutritional status: diagnosis and prevention of malnutrition. En: Exton-Smith AN y Caird FI (eds.). *Metabolic and Nutritional Disorders in the Elderly*. Bristol, John Wright & Sons, 1980, 66-76.
 49. Roe DA: Drug effects on nutrient absorption, transport and metabolism. *Drug-Nutrient Interactions*, 1985, 4:117-135.
 50. Nutrition Canada: Food Consumption Patterns Report. Ottawa, Department of National Health and Welfare, 1977.
 51. Jagerstad M y Westesson EK: Folate. *Scand J Gastroenterol*, 1979, 14(supl. 52):196-202.
 52. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC y cols.: Nutritional status in a healthy elderly population: dietary and supplemental intakes. *Am J Clin Nutr*, 1982, 36:319-331.
 53. Rosenberg IH, Bowman BB, Cooper BA y cols.: Folate nutrition in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 1982, 36:1060-1066.
 54. McGandy RB, Russell BM, Jacob RA y cols.: Nutritional status survey of healthy non-institutionalized elderly: nutrient intakes from 3-day diet records and nutrient supplements. *Nutr Res* (en prensa).
 55. Lee SP: Diseases of the liver and biliary tract. En: Kinney JM, Jeejeebhoy KN, Hill GL y Owen OE. *Nutrition and Metabolism in Patient Care*. Edit Saunders WB. Philadelphia, 1988, 313-341.
 56. Leevy CM, Baker H, Ten Hove W y cols.: B-complex vitamins in liver disease of alcoholic. *Am J Clin Nutr*, 1965, 16:858-874.
 57. Eichner ER, Pierce HI y Hillman RS: Folate balance in dietary-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med*, 1971, 284:933-938.
 58. Halsted CH: Folate deficiency in alcoholism. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33:2736-2744.
 59. Halsted CH, Robles EA y Mezey E: Decreased jejunal uptake of labeled folic acid (3H-PGA) in alcoholic patients: roles of alcohol and nutrition. *N Engl J Med*, 1971, 285:701-706.
 60. Alcohol and enterohepatic circulation of folate. *Nutr Rev*, 1980, 38:220-223.
 61. Paine CJ, Eichner ER y Dickson V: Concordance of radioassay and microbiological assay in the study of ethanol-induced fall in serum folate level. *Am J Med Sci*, 1973, 226:135-138.
 62. Eichner ER y Hillman RS: Effect of alcohol on serum folate level. *J Clin Invest*, 1973, 52:584-591.
 63. Russell RM, Ismail-Beigi F, Afrasiabi K y cols.: Folate levels among various populations in central Iran. *Am J Clin Nutr*, 1976, 29:794-798.
 64. Brown JP, Davison, GE, Scott JM: Effect of diphenylhydantoin and ethanol feeding on the synthesis of rat liver folates from exogenous pteroylglutamate (3H). *Biochem Pharmacol*, 1973, 22:3287-3289.
 65. Sullivan LW y Herbert V: Suppression of hematopoiesis by ethanol. *J Clin Invest*, 1964, 43:2048-2061.
 66. Lindenbaum J y Lieber CS: Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency. *N Engl J Med*, 1969, 281:333-338.
 67. Kirby DF, Fiorenza V y Craig RM: Intravenous nutritional support during pregnancy. *JPEN*, 1988, 12:72-80.
 68. Wolk RA y Rayburn WF: Parenteral nutrition in obstetric patients. *Nutr. Clin Pract*, 1990, 5:139-152.
 69. Ortega J: Effects of malnutrition in pregnancy and childhood on early brain development: Methodological, pathophysiological, anthropological and psychological considerations. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1988, 3:69-80.
 70. Poussie P y Guillaumin JP: La carence en folates au cours de la grossesse: étude portant sur 243 femmes enceintes. *GMF*, 1985.
 71. Tchernia G, Blot L, Rey A, Haltwasser JP, Zittoun J y Papiernik E: Maternal folate status, birthweight and gestational age. *Dev Pharmacol Ther*, 1982, 4(suppl. 1):58.
 72. Zittoun J, Blot I, Hill C, Zittoun R, Papiernik E y Tchernia G: Iron supplements versus placebo during pregnancy: its effects on iron and folate status on mothers and newborns. *Ann Nutr Metab*, 1983, 27:320-333.
 73. Nugent FW, Rajala M, O'Shea R y cols.: Total parenteral nutrition in pregnancy: Conception to delivery. *JPEN*, 1987, 11:424-427.
 74. Baumslag N, Edelstein T y Metz J: Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. *Br Med J*, 1970, 1:16-17.
 75. Iyengar L y Rajalakshmi K: Effect of folic acid supplement on birth weights of infants. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 122:332-336.
 76. Chanarin I, Rothman D, Ward A y Perry J: Folate status and requirement in pregnancy. *Br Med J*, 1968, 2:390-394.
 77. Colman N, Larsen JV, Barker M y cols.: Prevention of folate deficiency by food fortification. III. Effect in pregnant subjects of varying amounts of added folic acid. *Am J Clin Nutr*, 1975, 28:465-470.
 78. Matoth Y, Pinkas A y Sroká C: Studies on folic acid in infancy. III. Foliates in breast fed infants

- and their mothers. *Am J Clin Nutr*, 1965, 16:356-359.
79. Ek J: Plasma, red cell, and breast milk folacin concentrations in lactating women. *An J Clin Nutr*, 1983, 38:929-935.
80. Colman N, Hettiarachchy N y Herbert V: Detection of a milk factor that facilitates folate uptake by intestinal cells. *Science*, 1981, 211:1427-1429.
81. Ghitis J: The labile folate of milk. *Am J Clin Nutr*, 1966, 18:452-457.
82. Gregory JF III: Denaturation of the folacin-binding protein in pasteurized milk products. *J Nutr*, 1982, 112:1329-1338.
83. Herbert V: Nutritional anemias of childhood. Folate, B₁₂: The megaloblastic anemias. En: Shiels ME y Young V (eds.). *Modern nutrition in health and disease*, 7th ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1988, 388-416.
84. WHO (World Health Organization): Nutritional anaemias. Report of a scientific group. WHO Technical Report Series, n.º 405. WHO. Geneva, 1968.
85. Waslien CI: Folacin requirements of infants. En: *Folic acid: Biochemistry and physiology in relation to the human nutrition requirement*. Report of the Food and Nutrition Board. National Research Council. National Academy of Sciences. Washington DC, 1977, 232-246.
86. Weir DJ y Hourihane D: Coeliac disease during the teenage period: The value of serial serum folate estimations. *Gut*, 1974, 15:450-457.
87. Herper GW, Booth CC, Kowan J y cols.: Absorption of crystalline folic acid in man. *Lancet*, 1968, 2:302-306.
88. Hoffbrand AV, Douglas AP, Fry L y cols.: Malabsorption of dietary folate (pteroylpolyglutamates) in adult coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Br Med J*, 1970, 4:85-89.
89. Fry L, Keir P, McMion RMH y cols.: Small intestinal structure and function and haematological manifestations of dermatitis herpetiformis. *Lancet*, 1968, 1:557-561.
90. Hamilton JR, Lynch MJ y Reilly BJ: Active coeliac disease in childhood. *Q J Med*, 1969, 38:135-157.
91. Cooke WT, Fone DJ, Cox EV y cols.: Adult coeliac disease. *Gut*, 1963, 4:279-291.
92. Klipstein FA y Engert RF: Enterotoxigenic intestinal bacteria in tropical sprue. III. Preliminary characterisation of *Klebsiella pneumoniae* enterotoxin. *J Infect Dis*, 1975, 132:200-203.
93. Manson-Bahr P y Clarke O: Folic acid in tropical sprue. *Lancet*, 1946, 2:903-904.
94. Davidson LSP, Girdwood RH e Innes EM: Folic acid in the treatment of the sprue syndrome. *Lancet*, 1947, 1:511-515.
95. Sheehy TW, Baggs B, Pérez Santiago E y cols.: Prognosis of tropical sprue. A study of the effect of the folic acid on the intestinal aspects of acute and chronic sprue. *Ann Intern Med*, 1982, 57:892-908.
96. Balaiche J, Matuchansky C, Zittoun J y cols.: «Folate losing gastropathy» and intestinal folate absorption in patients with Ménétrières's disease (giant hypertrophic gastritis). *Am J Dig Dis*, 1978, 23:143-147.
97. Alexander-Williams J y Hoare AM: The stomach. Part II. Partial gastric resection. *Clin Gastroenterol*, 1979, 8:321-352.
98. Bradley EL: The stomach. Part III. Total gastrectomy. *Clin Gastroenterol*, 1979, 8:354-371.
99. Lamy Ph y Gendre JP: Sequelles de la chirurgie gastrique. En: *Encycl Med Chir*, Editions Techniques. Paris, 1991. Estomac-Intestin, 9092 B¹⁰, 11p.
100. MacGregor IL, Parent J y Meyer JH: Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man. *Gastroenterology*, 1977, 72:195-205.
101. Mayer EA, Thomson JB, Jehn D y cols.: Gastric emptying and sieving of solid food and pancreatic and biliary secretions after solid meals in patients with non-resective ulcer surgery. *Gastroenterology*, 1984, 87:1264-1271.
102. Collins CL: *Nutrition Care in AIDS*. Ross Dietetic Currents. Columbus. Ross Lab, 1988, vol. 15, n.º 3.
103. Lake-Bakaar G, Quadros E, Beidas S y cols.: Gastric secretory failure in patients with the AIDS. *Ann Int Med*, 1988, 109:471-473.
104. Dworkin MB, Wormser GP, Axelrod F y cols.: Dietary intake in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), patients with AIDS-related complex, and serologically positive human immunodeficiency virus patients: Correlations with nutritional status. *JPEN*, 1990, 14:605-609.
105. Chanarin I: Nitrous oxide and the cobalamins. *Clin Sci*, 1980, 59:151-154.
106. Skacel PO, Chamarin I, Hewlett A y Nun JF: Failure to correct nitrous oxide toxicity with folinic acid. *Anesthesiology*, 1982, 57:557-560.
107. Chanarin I: Cobalamins and nitrous oxide: A review. *J Clin Pathol*, 1980, 33:909-916.
108. Chanarin I, Deacon R, Lumb M y Perry J: Vitamin B₁₂ regulates folate metabolism by the supply of folate. *Lancet*, 1980, 2:505-508.
109. Milne DB, Canfield WK, Mahalho JR y Sandstead HH: Effect of oral folic acid on zinc, copper and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr*, 1984, 39:535-541.
110. Butterworth CE y Tamura T: Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr*, 1989, 353-358.
111. Chanarin I: *The megaloblastic anemias*, 2nd ed. Blackwell. Oxford, 1979.
112. Machlin LJ y Langseth L: Vitamin-Vitamin Interactions. En: Bodwell CE y Erdman JW Jr (eds.).

- Nutrient Interactions*. Marcel Dekker Inc. New York, 1988:287-311.
113. Kane JP y Malloy MJ: Treatment of hipercholesterolemia. *Med Clin North Am*, 1982, 66:537-539.
 114. Torosian MH, Buzby GP, Presti ME y cols.: Reduction of methotrexate toxicity with improved nutritional status. *Surg Forum*, 1982, 33:109-112.
 115. Mihranian MH, Wang YM y Daly JM: Effects of nutritional depletion and repletion on plasma methotrexate pharmacokinetics. *Cancer*. 1984, 54:2268-2271.
 116. Grossie VB, Ho DHV y Loo TL: Effect on malnutrition on methotrexate toxicity and tissue levels of dihydrofolatereductase in the rat. *Cancer Treat Rep*, 1982, 66:85-89.
 117. Waxman S y Herbert V: Mechanism of pyrimethamine induced megaloblastosis in human bone marrow. *New England J Med*, 1969, 280:1316-1317.
 118. Kinzie BJ y Taylor JW (letter): *Ann Intern Med*, 1984, 101:565.

Originales

Comportamiento de la función tiroidea tras la resección intestinal masiva. Estudio experimental •

J. C. Martín del Olmo*, J. Clement del Río** y M. Díez González*

* Servicio de Cirugía General, Hospital Comarcal de Medina del Campo (Valladolid). ** Servicio de Cirugía General. Hospital Comarcal de Mahón (Menorca).

• Trabajo realizado en el Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid, y parcialmente financiado con una beca del FISS.

Resumen

Con objeto de investigar el comportamiento de la función tiroidea tras la resección intestinal masiva y el establecimiento del denominado síndrome de intestino corto, se plantea un modelo experimental de enterectomía masiva, utilizando para ello dos grupos de estudio, compuestos cada uno por siete cerdos de la raza minipig. Se han determinado los valores de T3, T4 y TSH en cuatro tiempos diferentes: basal (R1), inmediatamente después de la resección intestinal (R2), a las dos semanas de ésta (R3) y a los seis meses (R4). Los resultados obtenidos indican que, una vez establecido el síndrome de intestino corto, los animales presentan un estado eutiroides, aunque las alteraciones observadas en las determinaciones de la T4 en R3 y de la T3 en R2 parecen indicar la existencia de una posible alteración de la circulación enterohepática de las hormonas tiroideas coincidiendo con el período inicial de diarrea posresección.

Palabras clave: *Síndrome de intestino corto. Función tiroidea.*

Abstrat

With the purpose of research the behaviour of the thyroid function after massive intestinal bowel re-

section, we have designed an experimental model of short bowel syndrome. For this aim two groups of study were employed, each one with seven animals (minipigs). RIA for T4, T3 y TSH were made in four different times: basal (R1), immediately after intestinal resection (R2), two weeks after it, and six months later (R4). The results show that, once short bowel syndrome is established, the animals remain in euthyroid state. But the transitory oscillations of T4 in R3 and T3 in R2 suggested that these could be caused for alterations in the enterohepatic circulation of thyroid hormones in the acute diarrheic state.

Key Words: *Short bowel syndrome. Thyroid function.*

Introducción

Tras la práctica de una resección intestinal masiva (RIM) se establece el denominado síndrome de intestino corto (SIC), en el cual el intestino delgado residual (ID) experimenta una serie de cambios que tienen como finalidad paliar la alteración funcional producida y que constituyen lo que se ha denominado fenómeno de adaptación intestinal o hipertrofia compensadora¹⁻⁶.

En las últimas décadas se han multiplicado los estudios destinados a determinar el papel que diversas hormonas (secretina, gastrina, etc.) y factores no hormonales ejercen en la fisiopatología de este síndrome, especialmente en lo que res-

Correspondencia: J. C. Martín del Olmo.
Av. de Felipe II, 34.
Madrid 28009.

Recibido: 7-I-1991
Aceptado: 3-VI-1991

pecta al cuadro subsiguiente de adaptación intestinal⁷⁻¹¹.

Las primeras observaciones sobre el mismo fueron hechas por Senn¹² en 1888. Pero fue Flint¹³, en 1912, el primero en llamar la atención sobre los cambios morfométricos que tenían lugar en el intestino residual tras una RIM.

Según Tilson¹, serían tres los factores que intervendrían, en mayor o menor grado, en la puesta en marcha de este proceso: nutrientes exógenos, secreciones endógenas, mecanismos sistémicos.

Actualmente se considera que todos ellos participan de alguna forma, pero con un papel fundamental por parte de los denominados mecanismos sistémicos^{2, 5, 14}.

Loran y Carbone¹⁵ han sido los introductores de la hipótesis que defiende el control humoral del proceso adaptativo, la cual se ve avalada por la comprobación de que las hormonas gastrointestinales (HGI) tienen efectos tróficos sobre el mantenimiento y crecimiento del tracto gastrointestinal (TGI)¹⁶.

Todas estas ideas tienen mucho más valor desde el punto de vista, actualmente aceptado, de que el ID es el órgano endocrino más importante de la economía^{17, 18}.

Este concepto fue inicialmente postulado por Masson¹⁹ en 1914 y retomando por Feyrtr²⁰ tras descubrir el sistema de células claras, sugiriendo la existencia de un «órgano epitelial endocrino difuso» que se extendería por los aparatos digestivo, respiratorio, genitourinario, piel, glándulas endocrinas y exocrinas. Posteriormente, Pearse²¹, en 1968, definió el sistema APUD.

Entre los péptidos gastrointestinales pertenecientes a este sistema están: la gastrina, el enteroglucagón, GIP, VIP, somatostatina, CCK, sustancia P, neurotensina, etc.^{17, 22, 23}, habiendo sido algunos implicados en la adaptación intestinal. No obstante, existen otra serie de sustancias hormonales producidas en órganos no incluidos en el aparato digestivo y que pueden intervenir también en el mismo. Así, Tilson²⁴ ha demostrado que los mineralocorticoides promueven la adaptación estructural y funcional en el ID de ratas con RIM. Tutton²⁵ ha comprobado que los glucocorticoides aceleran el índice de recambio celular en la mucosa intestinal y que se produce atrofía de la mucosa intestinal en animales adrenalectomizados.

En lo que respecta a las hormonas tiroideas, se sabe que son imprescindibles para la maduración normal del intestino delgado en la

rata^{26, 27}. Diversos modelos experimentales han permitido comprobar que la tiroxina promueve la proliferación celular en las criptas intestinales²⁸⁻³⁰, efecto que también comparte la testosterona³¹.

Williamson³² estima que todos estos datos apuntan a que la hipófisis anterior ejerce un efecto enterotrófico, en parte a través de la estimulación de las suprarrenales, tiroides y gónadas. Esto explicaría el desarrollo de hipoplasia intestinal en las ratas tras la hipofisectomía^{33, 34}.

Por otra parte, las interrelaciones entre tiroides e intestino delgado son evidentes, ya que existen similitudes embriológicas, filogenéticas y funcionales³⁵. La glándula tiroidea de los vertebrados deriva del primitivo intestino cefálico, de donde también lo hace la parte superior del tracto digestivo, de tal forma que algunas estructuras de éste, como las glándulas salivales y mucosa gástrica, son capaces de concentrar el yodo^{35, 36}. Taurog y Evans³⁷ han demostrado que ratas tiroidectomizadas a las que se suministra yodo por vía parenteral experimentan un aumento en plasma de los niveles de T4, lo que podría indicar su origen extratiroideo, quizás en el tracto gastrointestinal^{36, 37}.

Hay una fuerte evidencia de que las hormonas tiroideas son necesarias para el normal desarrollo de la mucosa intestinal, de forma que si a la rata inmadura se le extirpa la glándula tiroidea, el ID no alcanza un desarrollo y maduración normales, confirmando el papel enterotrófico de aquéllas^{26, 27, 32, 38}.

Leblond³³ ha comprobado experimentalmente la disminución en el número de mitosis celulares en el ID de ratas tiroidectomizadas. Las hormonas tiroideas tienen efectos sobre la estructura y función del aparato gastrointestinal (AGI) a todos los niveles, y es conocida la asociación entre síndromes gastrointestinales y enfermedad tiroidea²⁶. Además, observaciones realizadas a partir de modelos de hipertirodismo experimental, desarrollados en ratas, han demostrado que se produce hipertrofia del ID especialmente a nivel de yeyuno. El proceso tiene especial intensidad en la mucosa, con hiperplasia de las células de la superficie epitelial, hipertrofia de las microvellosidades y activación de diversos sistemas enzimáticos^{26, 29, 30, 39, 40}.

Se sabe también que las hormonas tiroideas no solamente intervienen en el mantenimiento de la estructura del TGI, sino que también lo hacen sobre su función³⁵.

Está comprobado que se producen alteracio-

nes en la secreción y metabolismo de péptidos como la insulina⁴¹ y somatostatina⁴² en los hipertiroides. Miller³⁵ piensa que alteraciones similares pueden tener lugar sobre los demás péptidos gastrointestinales.

Por otra parte, el fisiologismo tiroideo del humano adulto está condicionado en gran manera por el AGI, pues depende del almacenamiento, metabolismo y liberación de las hormonas tiroideas por parte del hígado, así como de la absorción en el ID de yodo y tiroxina, ambos con circulación enterohepática³⁵. Además, el hígado y el ID intervienen de alguna forma en el metabolismo de la T4, tanto por desyodación y conversión en T3 como en la conjugación³⁵.

Otro dato interesante es la demostrada presencia del denominado sistema APUD no sólo en el TGI, sino también en tiroides, hipófisis e hipotálamo⁴³, y que se haya demostrado la intervención del VIP, péptido incluido en dicho sistema, en el control de la función tiroidea.

Este hecho ha sido puesto de manifiesto por diversos autores, siendo Arhan⁴⁴ el primero en demostrar la existencia de fibras nerviosas vipérgicas a nivel tiroideo y en apuntar la posibilidad de la intervención de esta sustancia en la regulación de la función tiroidea, hechos posteriormente apoyados por los estudios de otros autores^{45, 46}.

Así pues, actualmente se puede afirmar que cada vez hay más pruebas de la compleja interacción de los sistemas endocrino, paracrino y neurocrino en la regulación de las funciones gastrointestinales^{17, 22, 23}.

Partiendo del concepto de que el intestino delgado es el órgano endocrino más importante del cuerpo humano, de sus importantes conexiones con la glándula tiroidea y de los datos aportados por otros autores, que sugieren la participación de las hormonas tiroideas en el proceso de adaptación intestinal tras una RIM, hemos planteado un modelo experimental de SIC en el que se ha valorado el comportamiento de la función tiroidea en este síndrome.

Material y métodos

Se utilizaron dos grupos de experimentación, compuesto cada uno por siete animales, cerdos de la raza minipig, con un peso inicial de aproximadamente 30 kg:

A) Grupo control, a cuyos animales se les practicó, a través de una laparotomía media, una sección en el tercio medio del ID, seguida de anastomosis término terminal.

B) Resección intestinal superior al 75 %.

Los animales fueron intervenidos bajo anestesia general. Para ello, previa desparasitación, primeramente se les premedicaba con 2,5 cc de Rompún (clorhidrato de 2-(2,6-xilidino)-5,6-dihidrato-4H-1,3-tiazida) y 6 cc de Ketolar (clorhidrato de ketamina) intramusculares. A continuación eran sometidos a anestesia endotraqueal con una mezcla de 4 l de oxígeno y 4 de protóxido por minuto. Asimismo, añadíamos durante los diez primeros minutos Fluothane (halotano 99,99 % + timol 0,01 % al 2,5 3 %).

No se llevó a cabo preparación intestinal alguna y únicamente se les mantuvo a dieta líquida las 24 horas previas. Se hizo profilaxis antibiótica mediante la administración intravenosa de 2 g de amoxicilina diluidos en 100 cc de suero fisiológico al inicio de la intervención.

Durante las primeras 24 horas del postoperatorio se permitió a los animales beber agua *ad libitum*, transcurridas las cuales se les restituía a su dieta habitual, de características y composición conocidas.

La obtención de las muestras de sangre necesarias para los estudios previstos se hicieron por punción directa de la vena cava inferior, excepto en la determinación realizada a las dos semanas del procedimiento quirúrgico (R3), que se realizó por disección de la vena femoral bajo anestesia local.

Laboratorio

Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas con objeto de obtener suero para los RIA y éste se conservó a una temperatura de -70 grados centígrados hasta el momento de su procesamiento. Los RIA para T3, T4 y TSH se realizaron mediante el empleo de preparados comerciales específicos de los laboratorios Abbott.

Valoración estadística de los resultados

Los resultados de los RIA practicados fueron almacenados en un ordenador Hewlet-Packard 2671G y valorados mediante un paquete de estadística de la misma marca.

Los métodos estadísticos empleados fueron el test de Mann-Witney para comparar los resultados obtenidos en tiempos similares entre grupos diferentes y el análisis de varianza (AN1) para valorar la evolución dentro de un mismo grupo de cada variable estudiada.

Tabla I
Resultados del RIA para T3, T4 y TSH

		T4 (ng/ml)		T3 (μU/ml)		TSH (μg/dl)	
		A	B	A	B	A	B
R1	Media	4,16	4,42	56,40	61,80	0,98	0,87
	DS	1,26	1,33	17,95	27,94	0,08	0,04
	CV	30,33	30,24	32,88	45,21	7,99	5,14
R2	Media	3,62	4,30	98,20	49,80	1,04	0,89
	DS	0,51	0,64	33,20	16,09	0,27	0,09
	CV	14,13	15,07	33,81	32,32	26,35	10,04
R3	Media	3,93	3,24	102,60	84,40	1,03	0,90
	DS	1,49	0,97	47,57	35,59	0,10	0,06
	CV	38,07	21,29	47,36	42,17	10,63	6,80
R4	Media	4,70	4,62	69,33	74,25	1,00	0,91
	DS	0,94	0,92	6,80	14,45	0,08	0,09
	CV	20,03	20,03	9,81	19,46	8,12	9,35

Secuencia de determinaciones: R1: basal; R2: poscirugía; R3: dos semanas; R4: seis meses (final).

Resultados

En la tabla I se pueden ver simultáneamente los resultados de los RIA para T4, T3 y TSH en los dos grupos estudiados.

1. Tiroxina

Llama la atención la disminución apreciable de los niveles de T4 observada en el grupo de resección intestinal (B) en la determinación realizada a las dos semanas de la intervención quirúrgica (R3) (P < 0,05 respecto R2 y R4), para volver luego a valores similares a los iniciales en R4 (fig. 1).

El estudio comparativo respecto al grupo A indica que la tiroxinemia media es ligeramente superior en el grupo B (fig. 2), pero careciendo dicha elevación de valor estadístico.

2. Triyodotironina

En el grupo control A, y a pesar de que teóricamente los animales pertenecientes al mismo

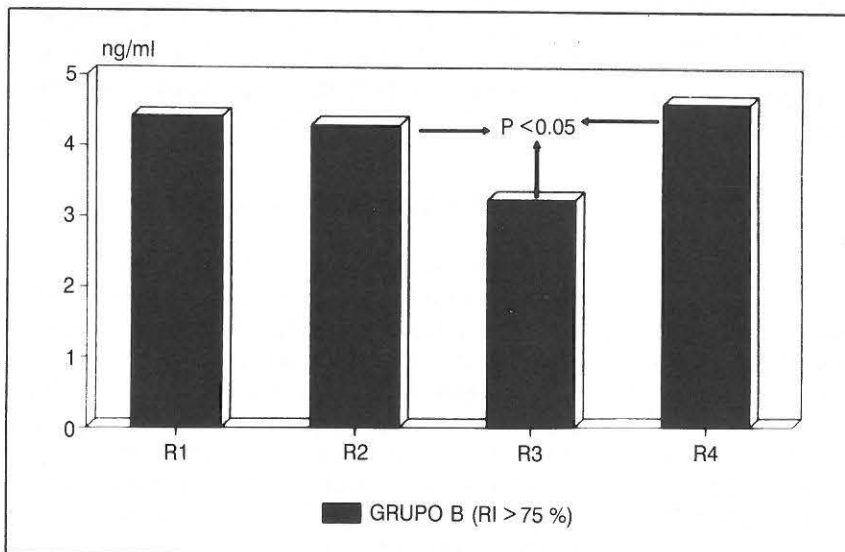


Fig. 1.—Comportamiento de la T4 tras la RIM.

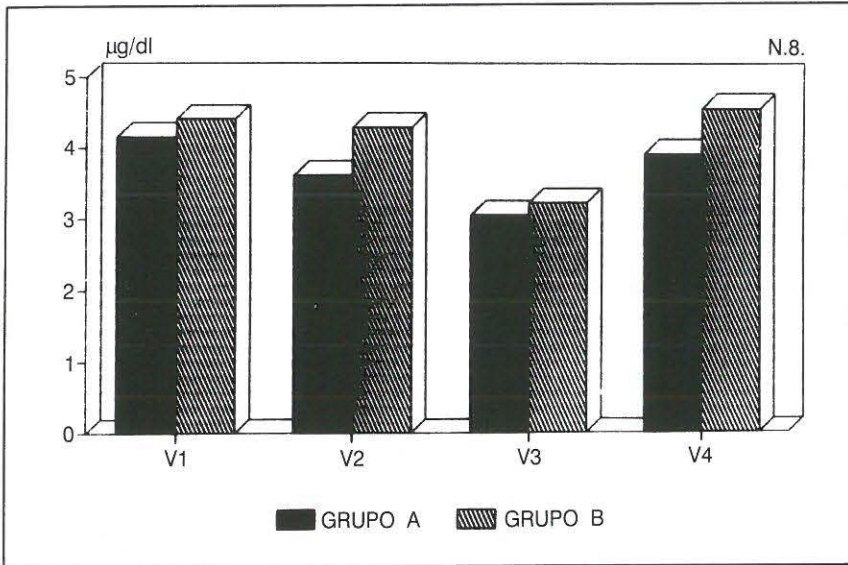


Fig. 2.—Comportamiento de la T4 tras la RIM.

se encontraban en situación basal, el análisis estadístico de los resultados registrados encuentra significativas las oscilaciones de la hormonemia media de T3 entre las determinaciones R1-R2.

Dentro del grupo B (RI > 75 %), las variaciones observadas en el comportamiento de la T3 muestran un descenso importante en R2 respecto a lo que se observa en R4 ($P < 0,05$) y casi respecto a R3 ($P < 0,1$) (fig. 3).

Por otra parte, se observa que la evolución global es similar a la vista en el grupo control, sin diferencias de comportamiento estimables.

3. Tirotopina (TSH)

Los niveles medios de TSH en el grupo B (RI > 75 %) fueron globalmente inferiores a los registrados en el grupo control, pero sin alcanzar significación estadística en ningún momento. El estudio estadístico de los resultados registrados dentro de este mismo grupo no objetivó variaciones estadísticamente estimables.

Discusión

Los resultados obtenidos con los RIA para T3, T4 y TSH en el grupo control (A) han servido

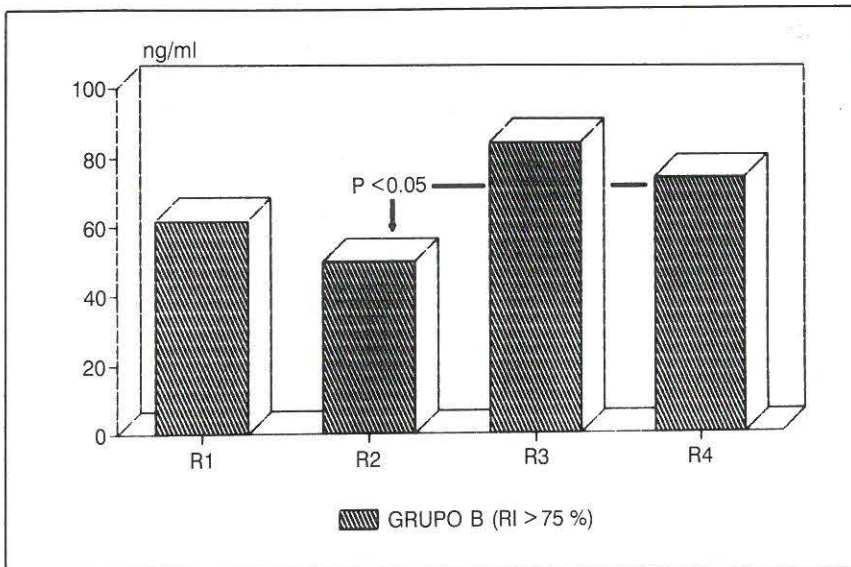


Fig. 3.—Comportamiento de la T3 tras la RIM.

como punto de referencia para valorar su evolución en el grupo de RIM. No obstante, resulta sorprendente que el estudio estadístico encuentre oscilaciones de la hormonemia media de T3 significativas para una $P < 0,05$ en dicho grupo control. Dado que para el tipo de animal utilizado en esta experiencia no existen datos de referencia respecto a sus parámetros hematológicos habituales, dicha situación será objeto de estudios posteriores.

En lo que se refiere al grupo B (RI > 75 %), las observaciones derivadas del presente estudio muestran que los valores medios de T4 son muy parecidos a lo largo de la experiencia, pero con un descenso significativo de los mismos en R3 ($P < 0,05$ respecto a R2 y R4); no obstante, en R4 la hormonemia regresa a una situación similar a la inicial. No existen en la literatura mundial muchos datos sobre el comportamiento de la función tiroidea en el SIC. Como se comentó en la introducción, existen evidencias en el sentido de que el tiroides, controlado por la hipófisis, ejercería un papel enterotrófico en el proceso de adaptación intestinal^{29, 30}. Según ello, no sería sorprendente el esperar un cierto grado de modificación de la función tiroidea durante dicho proceso.

Inciendo en esta idea, se sabe que durante el ayuno y en las enfermedades graves no tiroideas se produce un desplazamiento en la conversión de T4 en T3 hacia T3 invertida, lo cual implica una menor actividad hormonal⁴⁷. Además, se ha comprobado que en los sujetos con desnutrición proteicoalébrica tiene lugar un descenso en los niveles plasmáticos de T3 y algo menor en los de T4, con una TSH normal⁴⁸. Estos datos parecen sustentar el que, en determinadas situaciones que así lo requieran, se produzca un ajuste en el funcionalismo tiroideo.

Respecto al modelo experimental que hemos estudiado, las observaciones anteriores plantean dos situaciones teóricamente contradictorias. Una sería la regulación de la función tiroidea con objeto de disminuir el catabolismo, que podría llevar implícita una disminución en los niveles de la hormonemia. La otra se deriva del efecto trófico del tiroides sobre el ID, que quizás, y en una situación como la que plantea un SIC, requeriría una intensificación de dicho trofismo, el cual podría manifestarse en un aumento de aquélla.

A pesar de ello, los datos que hemos registrado no permiten sustentar ni una ni otra posibilidad, pues aunque los niveles medios de T4 en s.v. son ligeramente superiores a los del grupo

control en todo momento, dicha elevación carece de significado estadístico.

En lo que respecta a la T3, hay estudios que sugieren la posibilidad de que su metabolismo pueda verse alterado de forma más importante que el de la T4 tras la realización de una resección intestinal masiva, lo cual podría justificar la precoz modificación del comportamiento de esta hormona, observada en el tiempo R2, en el grupo B, dentro de una evolución globalmente eutiroidea.

Nuestros resultados estarían de acuerdo con los encontrados por otros autores, como Stone⁵⁰, quien al estudiar la función tiroidea en un grupo de cinco pacientes portadores de RIM (neoplasia de colon, uno; trombosis mesentérica, tres; Crohn, uno) encontró que todos ellos eran eutiroideos. A pesar de todo, se han comunicado casos de hipertiroidismo asociados a entidades nosológicas que suponen una merma en la función habitual del ID, como la enfermedad celíaca^{51, 52} y la EII^{53, 54}. Jarneot^{51, 55} ha encontrado una incidencia aumentada de bocio y deficiencia de yodo en EII, pero sin que existan disminución en la absorción de yodo inorgánico y con niveles normales de T3 y T4.

Insistiendo en este tema, Miller³⁵ opina que, aunque de forma habitual los pacientes enterópatas y hepatópatas son eutiroideos, sus pruebas de función tiroidea deben interpretarse cuidadosamente por el papel que el TGI tiene en el manejo de las hormonas tiroideas.

La disminución importante de la T4 que hemos observado en R3 y de la T3 en R2 cabría explicarla como secundaria a una alteración temporal, coincidente con el período de diarrea aguda, del manejo de estas dos hormonas a nivel intestinal o bien como una respuesta adaptativa temporal para superar dicha situación, de acuerdo con ideas anteriormente expuestas⁴⁷.

En lo que se refiere a la TSH, es interesante que en el grupo B existan unos niveles medios de hormonemia inferiores a los del grupo control, reflejando la existencia en aquél de una hormonemia globalmente inferior, aunque dicha situación no sea estadísticamente significativa.

Por tanto, y de acuerdo con los resultados aportados por otros autores^{34, 50}, los derivados del presente estudio indican que de forma global los animales portadores de un SIC establecido mantienen un estado eutiroideo, pero también sugieren la posibilidad de la existencia de alteraciones temporales de los niveles de T4 y de T3 en los momentos inmediatos a la RIM, quizás

como expresión de la alteración del circuito enterohepático de las hormonas tiroideas motivada por la pérdida masiva de tejido intestinal.

Bibliografía

1. Tilson MD: Fisiopatología y tratamiento del síndrome de intestino corto. *Clin Quir N Am*, 1980, 5:1295-1307.
2. Weser E: Nutritional aspects of malaabsortion. *Am J Med*, 1979, 67:1014-1020.
3. Hill GL: Massive enterectomy: indications and management. *World J Surg*, 1985, 9:833-841.
4. Pullman JM: Massive intestinal resection. *Proc RSM*, 1959, 52:31-37.
5. Bristol JB y Williamson RCN: Postoperative adaptation of the small intestine. *World J Surg*, 1985, 9:825-832.
6. Fletcher JT y Urban E: Short bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1979, 77:572-579.
7. Williamson RCN y Bauer FLR: Evidence of an enterotrophic hormone: compensatory hyperplasia in defunctionated bowel. *Br J S*, 1978, 65:736-739.
8. Williamson RCN, Bucholtz TV y Matz RA: Humoral stimulation of cell proliferation in small bowel after transection and resection in rats. *Gastroenterology*, 1978, 75:249-254.
9. Barros D'Sa AAB y Buchanan KD: Role of gastrointestinal hormones in the response to massive resection of the small bowel. *Gut* 18, 1977, 877-881.
10. Schwartz Z M y Storozuk R B: Can gastrointestinal hormones enhance intestinal absorption? *Surgery*, 1985, 98(3):430-436.
11. Dembinski AB y Johnson LR: Role of gastrin in gastrointestinal adaptation after small bowel resection. *Am J Physiol*, 1982, 243:G16-G20.
12. Senn N: An experimental contribution to intestinal surgery with special reference to the treatment of intestinal obstruction. II. Enterectomy. *Ann Surg*, 1888, 7:99.
13. Flint JM: The effect of extensive resections of the small intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1912, 23:127-144.
14. Williamson RCN, Bauer F y Ross JS y cols.: Proximal enterectomy stimulates distal hyperplasia more than bypass or pancreaticobiliary diversion. *Gastroenterology*, 1978, 74:16-23.
15. Loran MR y Carbone JV: The humoral effect of intestinal resection on cellular proliferation and maturation in parabiotic rats. En Sullivan MF (ed.). *Gastrointestinal Radiation Injury*. The Netherlands, Excerpta Medica Foundation, 1968, pp. 127-141.
16. Enochs MR y Johnson LR: Torphics effects of gastrointestinal hormones: physiological implications. *Federation Proc*, 1977, 36:411-413.
17. Varas Lorenzo MJ: El intestino delgado como nuevo órgano endocrino. En Pérez Mota (ed.). *Intestino Delgado*, pp. 233-245. Monografía editada por SKF en 1982.
18. Bloom SR: Gut and brain-endocrine connections. The Goulstonian Lecture, 1979. *JR Coll Phys (Lond)*, 1980, 14:51.
19. Masson P: La glande endocrine de l'intestine chez l'homme. *C R Acad Sci (Paris)*, 1914, 158:59-61.
20. Feyrter F: *Über diffuse endokrine epitheliale organe*, 1938, Leipzig (Barth).
21. Pearse, AGE: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond (Biol)*, 1968, 170:71-80.
22. Adriaan TE, Bloom SR y Polak JM: Regulatory peptides of the foregut. En Chadwick S V y Philips S (eds.). *Foregut- Gastroenterology 1*, 1981, pp. 67-105. Ed. Butterworths.
23. Adriaan TE, Polak JM y Bloom SR: Endocrine functions and disorders of the small intestine. En Chadwick VS y Philips S (eds.) *Gastroenterology 2: Small Intestine*, 1982, p. 97-118. Butterworths.
24. Tilson, MD, Philips S y Wright HK: An effect of deoxycorticosterone upon the ileum stimulating compensatory hypertrophy of the gut. *Surgery*, 1971, 69:730-735.
25. Tutton PMJ: Proliferation of epithelial cells in the jejunal crypts of adrenalectomized and adrenocortical hormone treated rats. *Virchows Arch (Cell Pathol)*, 1973, 13:227-232.
26. Middleton WRJ: Thyroid hormones and gut. *Gut*, 1971, 12:172-177.
27. Carrière RM: The influence of thyroid and testicular hormones on epithelium of crypts of Lieberkuhn in the rat's intestine. *Anat Rec*, 1966, 156:423-431.
28. Lezoche E, Carlei F y Vagni V y cols.: Elevated plasma levels of VIP in short bowel syndrome. *Am J Surg*, 1983, 369-370.
29. Levin RJ y Smyth DH: The effect of thyroid gland on intestinal absorption of hexoses. *J Physion*, 1955, 169:755-769.
30. Wall AJ, Middleton WRJ y Pearse AGE y cols.: Intestinal mucosal hyperplasia following induced hypertiroidism in the rat. *Virchows Arch (Cell Pathol)*, 1970, 6:79-87.
31. Wright NA, Morley AR y Appleton D: The effect of testosterone on cell proliferation and differentiation in the small bowel. *J Endocrinol*, 1972, 52:161-175.
32. Williamson RCN: Intestinal adaptation (II). *New Engl J Med*, 1978, 1440-1450.
33. Leblond CP y Carrière R: The effect of growth hormone and tyroxine on the mitotic rate of the intestinal mucosa of the rat. *Endocrinology*, 1955, 56:261-266.

34. Taylor B, Murphy GM y Dowling RH: Effect of food intake and the pituitary on intestinal structure and function after small bowel resection in the rat. *Gut*, 1975, 6:397-398.
35. Miller LJ, Gorman CA y Go VLW: Gut-Thyroid interrelationship. *Gastroenterology*, 1978, 75:901-911.
36. Banerjee RK y Datta AG: Gastric peroxidase localization, catalytic properties and possible role in extrathyroidal thyroid hormone formation. *Acta Endocrinológica*, 1981, 208-214.
37. Taugog A y Evans ES: Extrathyroidal thyroxine formation in completely thyroidectomized rats. *Endocrinology*, 1987, 915-925.
38. Bronk JR y Parsons DS: Influence of the thyroid gland on the accumulation of sugars in rat intestinal mucosa during absorption. *J Physiol*, 1965, 179:123-132.
39. Nishikawara M: Hexokinase and phosphatase activities of intestinal mucosa following thyroidectomy and thyroid administration. *Endocrinology*, 1961, 850-854.
40. Sokoloff L, Roberta PA y Januska MH y cols.: Mechanisms of stimulation of protein synthesis by thyroid hormones in vivo. *Proc Nat Acad Sci*, 1968, 60:652-659.
41. Holdsworth CD y Berser GH: Influence of gastric emptying-rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease. *Lancet*, 1968, 2:700-702.
42. Owens D: Studies of the metabolic clearance rate, apparent distribution space, and plasma half-disappearance time of unlabeled human growth hormone in normal subjects and in patients with liver disease, renal disease, thyroid disease and diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 1973, 3:284-294.
43. Pajares García JM: Nuevas hormonas intestinales. En *Gastrum (Hormonas Digestivas)*. Jarpoy Editores, pp. 27-35. Madrid, 1984.
44. Ahren B, Alumets J y Ericsson M y cols.: VIP occurs in intrathyroidal nerves and stimulates thyroid hormone secretion. *Nature*, 1980, 343-345.
45. Toccafondi RS, Brandi ML y Melander A: VIP stimulation of human thyroid cell function. *J Clin End Metab*, 1984, 58(1):1157-1160.
46. Hedge GA, Huffman LJ y Grunditz T y cols.: Immunocytochemical studies of the peptidergic innervation of the thyroid gland in the brattleboro rat. *Endocrinology*, 1984, 115:2071-2076.
47. Greer MA: Trastornos tiroideos. En Stein JM (ed.). *Medicina Interna*, 1983, pp. 1817-1847. Ed. Salvat.
48. Ingbar SM y Woeber AB: Thyroid gland. En Williams RM (ed.) (TBOE). *Textbook of Endocrinology*, 1981, pp. 117-248. Ed. Saunders.
49. Surks MJ, Schadlow AR y Stock JM: Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T4) to L-triiodothyronine (T3) using turnover rats techniques. *J Clin Invest*, 1973, 52:805-811.
50. Stone E, Leiter LA y Laqmbert JR y cols.: L-thyroxine absorption in patients with short bowel syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59(1):134-141.
51. Celle G, Doderio M y Fresco G: Hiperthyroidism and coeliac sprue: a simple association? *Acta Hepatogastroenterol*, 1976, 23:68-71.
52. Wall AJ, Levinson JD y Refetoff S: Hiperthyroidism and adult coeliac disease. *Am J Gastroenterol*, 1973, 387-393.
53. Hammer B, Arhurst P y Naish J: Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 1968, 9:17-21.
54. Jarnerot G, Azad Khan AK y Truelove SC: The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. II. Thyroid enlargement and hyperthyroidism in ulcerative colitis. *Acta Med Scand*, 1975, 197:83-87.
55. Jarnerot G: The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. I Thyroid radioactive uptake and urinary iodine excretion. *Acta Med Scand*, 1975, 197:77-81.

Soporte nutricional en el trasplante hepático

M. Planas *, M. Farriol **, S. Schwartz **, J. López **, A. Pérez * y J. B. Padró *

* Unidad de Cuidados Intensivos. ** Servicio de Bioquímica. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona.

Resumen

Dada la malnutrición que presentan los pacientes afectos de enfermedad hepática avanzada, así como las implicaciones de la misma en la evolución del período postrasplante hepático, se estudian diversos parámetros bioquímicos (prealbúmina, proteína ligada al retinol, zinc, magnesio, colesterol y aminograma) como orientativos del estado nutricional en una serie de 15 enfermos sometidos a trasplante hepático que requirieron nutrición parenteral total (NPT) durante los primeros diez días postrasplante.

Todos los enfermos estudiados presentaban, antes de realizar el trasplante hepático, valores por debajo de la normalidad de los distintos parámetros valorados. A los diez días del trasplante, y estando durante este tiempo nutridos parenteralmente, los diversos parámetros se corrigieron, a excepción del colesterol. La NPT, administrada con un enriquecimiento en aminoácidos ramificados del 35 %, prácticamente normalizó el aminograma plasmático.

Palabras clave: *Trasplante hepático. Nutrición parenteral. Parámetros nutricionales.*

Abstract

Given the malnutrition present in patients suffering from advanced hepatic illness, as well as the implications of this in the post-hepatic transplant period, a study was made of various biochemical pa-

rameters (prealbumin, retinol-bound protein, zinc, magnesium, cholesterol and amino acid pattern) as indicators of the nutritional condition of a series of 15 patients who underwent hepatic transplants and required total parenteral nutrition (TPN) during the first 10 post-transplant days.

Before the transplants were carried out, all the patients studied showed a decrease in all evaluated parameters. Ten days after the transplant, and having been fed parenterally during this time, the different parameters corrected themselves, with the exception of cholesterol. TPN, administered with enrichment of branched amino acids by 35 %, practically normalized the plasma amino acid pattern.

Key words: *Hepatic transplant. Parenteral nutrition. Nutritional parameters.*

Introducción

Desde que en 1963 Starzl realizó, en la Universidad de Colorado, el primer trasplante hepático humano se ha avanzado enormemente en este campo, y en la actualidad el trasplante de hígado es una alternativa viable para enfermos en fase final del fallo hepático progresivo irreversible¹. Aproximadamente el 25 % de los pacientes a los que se ha practicado un trasplante hepático fallecen dentro del primer año, y la mayoría de ellos lo hacen dentro del primer mes postrasplante. La mayor o menor mortalidad no depende de la técnica quirúrgica en sí, sino básicamente de la enfermedad previa (los trasplantes realizados en hepatitis fulminantes tienen la mayor mortalidad, mientras que las hepatopatías crónicas muestran los mayores índices de supervivencia) y de las complicaciones que se presentan, debidas fundamentalmente al tratamiento inmunosupresor (infecciones)².

Correspondencia: Dra. M. Planas.
Hospital General Vall d'Hebrón. UCI 4.ª
planta.
P. Vall d'Hebrón, s/n.
08035 Barcelona.

Recibido: 8-VI-1991.
Aceptado: 3-VII-1991.

La mayoría de los pacientes candidatos a trasplante hepático están en fase preterminal o terminal de una enfermedad hepática avanzada, y lo habitual es que sufran malnutrición por las repercusiones sobre el hígado y otros órganos de la enfermedad hepática en sí misma³. Dicha malnutrición es un factor que puede condicionar la presentación de distintas complicaciones en el curso postoperatorio.

Cuantificar el grado de desnutrición que presenta un enfermo es sumamente difícil. Ante un enfermo podemos (con la ayuda de la historia clínica y de diversos parámetros antropométricos y bioquímicos) valorar si está o no malnutrido, pero concretar el grado de malnutrición que presenta resulta en la práctica indosificable. Ello se complica todavía más en el enfermo afecto de enfermedad hepática terminal porque la mayoría de parámetros empleados para valorar el estado nutricional aquí se hallan alterados por otros factores característicos del fallo hepático y distintos a la malnutrición en sí misma³⁻⁵.

Es evidente, a pesar de las dificultades en su valoración, la existencia de malnutrición calórico-proteica avanzada en los pacientes en programa de trasplante hepático. Malnutrición que responde no sólo a la anorexia y mala tolerancia a la ingesta que presentan estos enfermos, sino también a alteraciones metabólicas específicas presentes en la insuficiencia hepática progresiva. Existe en el fallo hepático disfunción hepatocelular, la cual es debida a la disminución del número de hepatocitos funcionantes y a la menor cantidad de nutrientes, enzimas y hormonas que llegan a las células hepáticas funcionantes debido al *shunt* intra y extrahepático del flujo sanguíneo portal⁶. Si a ello añadimos los elevados niveles de insulina, glucagón, epinefrina y cortisol, que contribuyen a aumentar el estado catabólico, nos encontramos con que el efecto neto es un aumento de la proteólisis sin una adecuada resíntesis⁷. La capacidad gluconeogénica con hiperglucemia persiste hasta fases terminales del fallo hepático, donde podemos encontrar hipoglucemia como resultado de la depleción de los depósitos de glucógeno y del fallo en la capacidad glucogénica. La dependencia en la gluconeogénesis como sustrato energético está aumentada en el fallo hepático al estar disminuida la disponibilidad de cuerpos cetónicos. Los ácidos grasos libres de cadena larga son metabolizados de modo incompleto por el hígado en fallo, lo que motiva la acumulación de ácidos grasos de cadena corta. Ante la intolerancia a la glu-

cosa (propia de cualquier situación de estrés importante) y la menor disponibilidad de cuerpos cetónicos, el organismo emplea aminoácidos para la gluconeogénesis. Los aminoácidos ramificados son catabolizados de manera extensa a nivel muscular como fuente primaria de energía (por la hiperinsulinemia existente), lo que motiva que estén disminuidas sus concentraciones plasmáticas; pero además está disminuida la metabolización hepática de los aminoácidos esenciales, y especialmente los aromáticos, los cuales se acumulan en plasma, ya que el hígado, que es el único lugar de transformación de los mismos, está en fallo^{8,9}.

El objetivo del presente trabajo fue valorar, mediante diversos parámetros bioquímicos, si existía malnutrición en una serie de enfermos en programa de trasplante hepático y observar la evolución de dichos parámetros después del trasplante, recibiendo los enfermos NPT durante los primeros diez días postrasplante.

Material y métodos

Se estudian 15 enfermos sometidos a trasplante hepático, los cuales, por su evolución postoperatoria, requirieron NPT durante los primeros diez días del inmediato postoperatorio.

Todos los pacientes recibieron la misma fórmula de NPT, iniciada a las 24-48 horas de finalizado el acto quirúrgico del trasplante hepático. La NPT administrada consistió en 0,16 g/kg/día de nitrógeno y 25 kcal/kg/día de aporte calórico no proteico. Los hidratos de carbono fueron aportados como glucosa y los lípidos como triglicéridos de cadena larga. La relación lípidos/carbohidratos fue de 38/62, y la producción de kcal no proteicas/g de nitrógeno fue de 156. La fórmula de aminoácidos empleada contenía un 35 % de aminoácidos ramificados (F080). Como elementos traza recibieron 5 mEq de zinc/día y 6 mg de magnesio cada 48 horas.

La valoración de los parámetros nutricionales (valores plasmáticos de zinc, magnesio, colesterol, prealbúmina, proteína ligada al retinol y aminograma) se realizó antes del trasplante y después de cinco y diez días de NPT.

Resultados

El grupo de enfermos estudiado constaba de diez varones y cinco hembras; la edad media era de 41,3 años, y por orden decreciente las pato-

Tabla I

Características de los pacientes sometidos a trasplante hepático (n = 15)

Edad (años)	41,3 ± 14,1
Sexo	10 varones 5 hembras
Diagnósticos:	
Hepatopatía crónica	(n = 6)
Hepatocarcinoma	(n = 5)
Insuficiencia hepática aguda	(n = 3)
Enfermedad de Wilson	(n = 1)

logías de base que motivaron el trasplante de hígado consistieron en hepatopatía crónica, hepatocarcinoma, insuficiencia hepática aguda y enfermedad de Wilson (tabla I).

Tanto el zinc como el magnesio y el colesterol presentaron, antes de realizar el trasplante, cifras medias inferiores a la normalidad, cifras que aumentaron de manera significativa hacia la normalización después de cinco días de NPT en el caso del zinc y de diez días de NPT en el magnesio. El colesterol permaneció con valores medios inferiores a la normalidad, después de cinco y diez días de NPT (tabla II).

En relación a las proteínas de vida media corta, tanto la prealbúmina (vida media, 1,9 días) como la proteína ligada al retinol (vida media, 12 horas) presentaban valores iniciales muy inferiores a la normalidad, aumentando significativamente hasta alcanzar cifras normales después de cinco y diez días de NPT (tabla III).

El aminograma plasmático, antes de realizar el trasplante, mostraba aumento de los aminoácidos aromáticos y de metionina y descenso de

Tabla II

Valores plasmáticos de los oligoelementos y el colesterol

	Día 0	Día 5	Día 10
Zinc (8-18 mmol/l) ..	5,9 ± 2,2	10 ± 4*	14 ± 4** ***
Magnesio (1,7-2,3 mg/dl)	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,6**
Colesterol (4-6,5 mmol/l) .	3 ± 1	3,3 ± 0,9	3,7 ± 1

(Día 0 = pretrasplante.)

(Valores entre paréntesis corresponden a la normalidad.)

* = p < 0,05 entre día 0 y día 5.

** = p < 0,05 entre día 0 y día 10.

*** = p < 0,05 entre día 5 y día 10.

Tabla III

Valores plasmáticos de las proteínas

	Día 0	Día 5	Día 10
Prealbúmina (170-410 mg/l)	67 ± 4	250 ± 81*	312 ± 67** ***
Prot. unida retinol (25-80 mg/l)	13 ± 3	60 ± 18*	78 ± 18** ***

* = p < 0,05 entre día 0 y día 5.

** = p < 0,05 entre día 0 y día 10.

*** = p < 0,05 entre día 5 y día 10.

los aminoácidos ramificados, glutamina, alanina y prolina. Después de cinco días de NPT, todos los aminoácidos se habían normalizado, excepto la fenilalanina, que persistía elevada, y la glutamina, que seguía con valores bajos. No se observaron cambios en el aminograma plasmático entre el quinto y el décimo día de NPT (tablas IV y V).

Discusión

La malnutrición calórico-proteica es un hecho común en los pacientes en programa de trasplante hepático, y ello es evidente a pesar de la dificultad en valorar la evolución de la nutrición a nivel individual en estos pacientes afectados de insuficiencia hepática grave. La historia clínica nos orientará sobre la ingesta habitual de líqui-

Tabla IV

Evolución de los valores disminuidos del aminograma plasmático

	Día 0	Día 5	Día 10
Valina (298 ± 98)	161 ± 55	250 ± 98 *	312 ± 82**
Isoleucina (83 ± 38)	54 ± 24	67 ± 30*	83 ± 29**
Leucina (156 ± 56)	90 ± 39	130 ± 40*	155 ± 26**
Glutamina (617 ± 161)	367 ± 202	280 ± 162	429 ± 188
Alanina (423 ± 118)	328 ± 65	402 ± 107*	409 ± 81**
Prolina (278 ± 91)	182 ± 32	209 ± 160*	282 ± 101**

* = p < 0,05 entre día 0 y día 5.

** = p < 0,05 entre día 0 y día 10.

Tabla V

Evolución de los valores elevados del aminograma plasmático

	Día 0	Día 5	Día 10
Metionina (25 ± 8)	56 ± 37	27 ± 10*	30 ± 12**
Tirosina (63 ± 19)	119 ± 50	60 ± 28*	77 ± 41**
Fenilalanina (72 ± 18)	134 ± 93	118 ± 92	108 ± 33

* = p < 0,05 entre día 0 y día 5.

** = p < 0,05 entre día 0 y día 10.

dos, cloruro sódico, calorías y proteínas, la pérdida o no de peso, la existencia de edemas, anorexia, vómitos, diarrea y/o esteatorrea, calambres musculares (déficit de zinc y magnesio), presencia de dermatitis, glositis y queilosis (déficit de vitaminas y oligoelementos)^{4, 10}.

Las medidas antropométricas (peso corporal, pliegue tricipital y circunferencia y diámetros del brazo) son difíciles de interpretar en estos enfermos, ya que la existencia de hiperaldosteronismo, afectación de la función renal (síndrome hepatorenal) y la baja presión coloidosmótica intravascular por la hipoalbuminemia existente motivan una gran tendencia a secuestrar agua, con la aparición de edemas generalizados y ascitis que interfieren las pruebas antes mencionadas¹¹. Si habitualmente la excreción de creatinina se correlaciona íntimamente con la masa corporal magra y el peso del músculo esquelético, en enfermedades tan devastadoras como el fallo hepático grave, la disminución de la excreción de creatinina no se correlaciona con el peso corporal, lo mismo ocurre con el índice creatinina/altura, artefactado por la ascitis presente y por la reducción en la síntesis y excreción de creatinina¹². De las proteínas viscerales, la seroalbúmina, que de hecho ya es relativamente insensible no sólo por su larga vida media, sino también por su gran «pool» corporal (4-5 mg/kg), en estos enfermos puede hallarse modificada por los elevados aportes exógenos de albúmina que reciben. El balance nitrogenado suele verse afectado en el fallo hepático por distintos factores, básicamente por el síndrome hepatorenal y por la hiperamonemia, que retiene nitrógeno en forma de urea y amonio, y ello motiva que disminuya el nitrógeno excretado por la orina y el paciente presente balances nitrogenados falsamente positivos^{3, 4}.

El soporte nutricional antes y después del trasplante puede mejorar la supervivencia de estos enfermos al disminuir el número de complicaciones atribuibles a la malnutrición. La instauración de la nutrición en estos enfermos antes del trasplante es difícil debido a la intolerancia al agua y cloruro sódico, a las severas restricciones proteicas motivadas por la encefalopatía y al impreciso tiempo de espera para disponer de donantes adecuados.

En los enfermos estudiados, todos ellos con fallo hepático grave y sometidos a trasplante de hígado, observamos que antes del acto quirúrgico presentaban déficit de oligoelementos, concretamente de zinc y magnesio, lo que puede explicarse no sólo porque en la insuficiencia hepática avanzada está alterada la capacidad de almacenar como la de extraer de los depósitos hepáticos distintos micronutrientes, sino también porque existen pérdidas importantes de estos oligoelementos por heces y orina (hiperzincuria del alcoholismo y de la cirrosis)¹³. Después del trasplante, y concretamente a los cinco y diez días de NPT (con aportes de zinc de 5 mEq/d y de 6 mg cada 48 horas de magnesio), los niveles de zinc aumentaron significativamente respecto a los valores basales. Los valores obtenidos el día cinco se observaron en el caso del zinc ya dentro del rango de la normalidad. Respecto al magnesio, no aumentó significativamente, alcanzando valores de normalidad, hasta el día diez. Ello fue debido, probablemente, a que estos enfermos recibieron ciclosporina como tratamiento inmunosupresor, y la ciclosporina disminuye los niveles plasmáticos de magnesio¹⁴. Este dato obligaría a administrar aportes superiores de magnesio a los individuos sometidos a trasplante hepático en tratamiento con ciclosporina.

Los niveles bajos de colesterol que presentan estos enfermos antes del trasplante son una expresión más de la malnutrición. No se consiguen corregir después de diez días de NPT. Ello es de gran relevancia clínica, ya que la capacidad neurotóxica de la ciclosporina está incrementada ante niveles plasmáticos de colesterol disminuidos¹⁵. El aporte calórico-proteico recibido por estos enfermos mediante la NPT no se incrementó debido a la tórpida evolución hepática y renal de los mismos, y ello puede justificar la ausencia de normalización del colesterol.

La prealbúmina y la proteína ligada al retinol, por su vida media corta, son un índice más sensible del aporte nutricional y de su evolución con la renutrición. Antes del trasplante, los valores

medios de ambas proteínas estaban por debajo de los valores de referencia, pero se incrementaron significativamente a los cinco y diez días de NPT, alcanzando, igual que el zinc, valores normales a los cinco días de NPT, sugiriendo una mejoría en la síntesis proteica hepática.

Las alteraciones características del aminograma plasmático con disminución de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) y aumento de los aminoácidos aromáticos (tirosina, triptófano y fenilalanina) ha sido descrito que se acompañan de alteraciones similares en el líquido cefalorraquídeo, lo que explicaría las anormales concentraciones de sustancias aminérgicas (serotonina, norepinefrina y dopamina), de las cuales los aminoácidos aromáticos son precursores. Este desbalance de aminoácidos en LCR produce aumento de la producción de falsos neurotransmisores (octopamina), que podrían jugar un importante papel en el desarrollo de la encefalopatía hepática. Además puede también desempeñar un relativo papel la hiperamoniemia existente en el fallo hepático, y que tiene como fuente de la misma tanto el hipermetabolismo proteico como la deaminación de aminoácidos por el músculo, como la producción endógena de amonio por parte del intestino y la disminución de la síntesis de urea.

Reilly y cols.¹⁶, al estudiar nueve enfermos sometidos a trasplante hepático, todos ellos con enfermedad hepática avanzada, encuentran que presentaban anomalías del aminograma plasmático, y observan que el fallo en la corrección postrasplante de estas anomalías en el aminograma se asocia a una mala evolución de los pacientes.

La administración de soluciones de aminoácidos enriquecidas con ramificados y pobres en aromáticos en los pacientes con fallo hepático se ha considerado adecuada por un gran número de autores; no obstante, la existencia de otros trabajos que no encuentran resultados tan satisfactorios ha motivado la realización por parte de Naylor y cols. de un metaanálisis en el que los autores sumarizan que la revisión de los distintos estudios promete, pero no permite, concluir el empleo de soluciones enriquecidas con aminoácidos ramificados como parte del soporte nutricional de los enfermos cirróticos con elevado grado de encefalopatía hepática¹⁷⁻¹⁹.

En nuestro estudio, los enfermos presentaron patrones plasmáticos de aminoácidos con disminución de los aminoácidos ramificados, glutamina, alanina y prolina e incrementos de los aro-

máticos y metionina. Los tres enfermos con insuficiencia hepática aguda y la paciente afecta de enfermedad de Wilson presentaban encefalopatía hepática pretrasplante. El aminograma plasmático se había prácticamente normalizado con cambios significativos a los cinco días de NPT postrasplante, sin que experimentase cambios posteriores (a los diez días) en el patrón plasmático de los mismos. Ello sugiere que el régimen nutricional con fórmulas de aminoácidos enriquecidos en un 35 % con ramificados y pobres en aromáticos debe ser considerado de interés en estos enfermos, incluso en aquellos que no presentan encefalopatía hepática, pero sí alteraciones del aminograma plasmático.

Nuestros resultados, al igual que la opinión de la mayoría de autores²⁰⁻²², demuestran que existe franca desnutrición en los pacientes en programa de trasplante hepático. Esta malnutrición es difícil de valorar mediante los parámetros convencionales, ya que en los pacientes con fallo hepático avanzado están alterados por factores ligados a la propia enfermedad de base. Estos datos apoyan la importancia del soporte nutricional agresivo en el pre y postrasplante, ya que puede condicionar el curso evolutivo del postoperatorio de una intervención quirúrgica de riesgo elevado en enfermos que requieren tratamiento inmunosupresor, lo que les hace mucho más vulnerables ante cualquier proceso infeccioso.

No disponemos de datos en el inmediato postrasplante; ello es debido a que la gran cantidad de transfusiones de sangre y sustitutos recibidos durante el acto quirúrgico falsearía totalmente los resultados. Por otra parte, no parece éticamente correcto el posponer la nutrición artificial hasta disponer de datos analíticos previos a la misma y después de un período de tiempo suficiente que permita validar los datos bioquímicos. Resulta, pues, difícil valorar con exactitud si los cambios que se establecen en el postoperatorio son debidos a la mejoría de la enfermedad de base, a los efectos positivos que ejerce la nutrición o a ambos. Sin embargo, la mejoría de los valores plasmáticos de los oligoelementos, de las proteínas de vida media corta y la práctica normalización del aminograma plasmático sugieren un beneficio del soporte nutricional en el período postoperatorio.

Bibliografía

1. Plevak DJ, Southorn PA, Narr BJ y Peters SG: Intensive care unit experience in the Mayo Liver

- Transplantation Program: The first 100 cases. *Mayo Clin Proc*, 1989, 64:433-445.
2. Starzl TE, Iwatsuki S y Van Thiel DH y cols.: Evolution of liver transplat. *Hepatology*, 1982, 2:614-636.
 3. Shronts EP, Teasley KM, Thoele SL y Cerra FB: Nutrition support of the adult liver transplant candidate. *Continuing Education*, 1987, 87:441-451.
 4. Baker JP, Detsky AS y Wesson DE: Nutritional assessment: A comparison of clinical judgment and objective measurements. *New Engl J Med*, 1982, 306:969-973.
 5. Hehir DJ, Jenkins RL, Bistrrian BR y Blackburn GL: Nutrition in patients undergoing orthotopic liver transplant. *JPEN*, 1985, 9:695-700.
 6. Rypins EB, Milne N, Sarfeh J y Lyons KP: Quantitation and fractionation of nutrient hepatic blood flow in normal persons, in person with portal hypertensive cirrhosis, and after small-diameter portocaval H grafts. *Surgery*, 1988, 104:335-342.
 7. Soeters PB y Fischer JE: Insulin, glucagon, amino acid imbalance and hepatic encephalopathy. *Lancet*, 1976, 2:880-882.
 8. Rosen HM, Soeters PB y James JH y cols.: Influences of exogenous intake and nitrogen balance on plasma and brain aromatic amino acid concentrations. *Metabolism*, 1978, 27:393-404.
 9. Shanbhogue RLK, Bistrrian BR y Lakshman K: Whole body leucina, phenylalanine, and tyrosine kinetics in end-stage liver disease before and after hepatic transplantation. *Metabolism*, 1987, 36:1047-1053.
 10. Blackburn GL, Bistrrian BR, Maini BS, Schlamn HT y Smith MF: Nutritional and metabolic assessment of hospitalized patient. *JPEN*, 1977, 1:11-12.
 11. Grant JP, Custer PB y Thurlow J: Current techniques of nutritional assessment. *Surg Clin North Am*, 1981, 61:437-463.
 12. Bistrrian BR, Blackburn GL y Sherman M y cols.: Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients. *Surg Gynecol Obstet*, 1973, 114:512-516.
 13. Husami T y Abumrad NN: Adverse metabolic consequences of nutritional support: Micronutrients. *Clin North Am*, 1986, 66:1049-1069.
 14. Haag-Weber M: Failure to detect remarkable hypomagnesemia in renal transplant recipients receiving ciclosporin. *Miner Electrolyte Metab*, 1990, 16(1):66-68.
 15. De Groen PC, Askamit AJ, Rakela J, Forbes GS y Krom RAF: Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med*, 1987, 317:861-866.
 16. Reilly JJ, Halow GM, Gerhardt AL, Ritter PS, Gavalier JS y Thiel DV: Plasma amino acid in liver transplantation: Correlation with clinical outcome. *Surgery*, 1985, 97:263-269.
 17. Wharen J, Denis J y Desurmont P y cols.: Is intravenous administration of branched chain amino acid effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology*, 1983, 3:473-480.
 18. Cerra FB, Chung NK y Fischer JE y cols.: Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective randomized, double-blind controlled trial. *JPEN*, 1985, 9:288-295.
 19. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS y Baker JP: Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 1989, 97:1033-1042.
 20. Goulet OJ, De Ville de Goyet J, Otte JB y Ricour C: Preoperative nutritional evaluation and support for liver transplantation in children. *Transplantation proceedings*, 1987, XIX:3249-3255.
 21. Kuse ER, Kemnitz J, Kotzerke J, Wassmann R, Gubernatis G, Ringe B y Pichlmayr I: Fat emulsions in parenteral nutrition after liver transplantation: The recovery of the allografts RES function and histological observation. *Clinical Nutrition*, 1990, 9:331-336.
 22. Reilly J, Mehta R y Teperman L y cols.: Nutritional support after liver transplantation: A randomized prospective study. *JPEN* 90, 14:386-391.

Diseño de menús de nutrición parenteral total: modelo simplificado derivado de un sistema informático

A. Valverde Conde, L. Peñas Maldonado, J. B. López Messa, J. J. Sanz Hernán, M. Iribarren Torres* y E. Merino Cuesta*.

Servicio de Medicina Intensiva. * Servicio de Farmacia. Hospital General Río Carrión. Palencia.

Resumen

Tras el diseño y uso clínico de un sistema informatizado para prescripción de nutriciones parenterales, los autores confeccionan unas tablas de elección clínica, así como otras de elaboración farmacéutica basadas en el mismo algoritmo del programa informático. Se concluye que el proceso de selección de nutriciones basado en estas tablas es más sencillo, ahorra más tiempo, está basado en un esquema lógico de toma de decisiones y no precisa de un soporte informático.

Palabras clave: *Informática. Protocolo. Nutrición parenteral.*

Abstract

After the design and use of a computerized system for the prescription of parenteral nutrition, the authors drew up clinical choice tables, as well as others of a pharmaceutical elaboration, based on the same algorithm of the computer program. The conclusion reached was that the nutrition selection process based on these tables is simpler, saves more time, is based on a logical plan of decision making and does not need a computer support.

Key words: *Computer. Protocol. Parenteral nutrition.*

Correspondencia: Dr. A. Valverde Conde.
Servicio de Medicina Intensiva. UCI.
Hospital General Río Carrión.
Avda. Ponce de León, s/n.º
34005 Palencia.

Recibido: 6-VII-1990.
Aceptado: 30-I-1991.

Introducción

El apoyo nutricional artificial forma parte rutinaria de los recursos terapéuticos, ya que existen evidencias científicas suficientes que ponen de manifiesto la relación entre el estado nutricional y el pronóstico de determinadas enfermedades¹. No obstante, al igual que sucede con otros tratamientos, la eficacia de la nutrición artificial no se ha documentado suficientemente en ciertas situaciones clínicas², especialmente durante la fase catabólica de algunas enfermedades graves³.

Continúa investigándose la composición cuantitativa y cualitativa ideal para cada circunstancia clínica, existiendo en el momento actual unos criterios generalmente aceptados reflejados en diversos textos y revisiones bibliográficas^{1,4-7}. Sin embargo, el diseño personalizado de dietas «a la medida» de cada paciente en base a sus características morfométricas y clínicas obliga a cálculos laboriosos basados ocasionalmente en algunos datos que investigaciones posteriores demuestran inútiles para valorar el estado nutricional, la eficacia de esta terapéutica o el cálculo de necesidades de nutrientes⁸.

La aplicación de la informática en medicina puede ser una ayuda valiosa en la prescripción de tratamientos dietéticos. En nuestro medio sanitario clínico, la informática ha irrumpido sin planificación, mediante el desarrollo de iniciativas personales más que institucionales, cuyo éxito se basa frecuentemente en la duración e intensidad del entusiasmo y esfuerzo de unas pocas personas motivadas. De ahí que determinados colectivos hayan emitido normas orientadoras

para optimizar la aplicación de estos sistemas de ayuda⁹.

En los últimos años se ha publicado gran número de programas informáticos aplicados al diseño de nutriciones artificiales con el fin servir de ayuda en los cálculos rutinarios¹⁰⁻¹⁴, facilitar la solución de otras actividades clínicas complejas^{15, 16} e incluso ayudar al control de calidad de determinadas áreas asistenciales¹⁷.

Durante el año 1988 y parte de 1989 utilizamos un programa informático de diseño propio¹⁶ para la planificación de las nutriciones parenterales de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), el cual fue usado solamente por algunos facultativos, optando otros por el sistema de estimación tradicional con ayuda de calculadoras de bolsillo sencillas. Los menús resultantes «a la medida», con cualquiera de los dos sistemas de confección, tenían inconvenientes tales como la constante variabilidad de las cantidades calculadas y el consumo de tiempo en una labor tediosa y rutinaria.

Con el objetivo de solucionar estos dos problemas y además cubrir las necesidades nutri-

cionales de otras áreas de hospitalización se decidió elaborar unos menús de fácil selección y bien adaptados a las situaciones clínicas más frecuentes.

Material y método

Se simplificó el algoritmo empleado previamente para el diseño del programa informático de nutrición parenteral (fig. 1), estableciéndose los siguientes niveles secuenciales de decisión y cálculo:

- 1.º Estimación subjetiva del peso ideal del enfermo, cuyo valor se encuadraba en uno de los siguientes intervalos de peso: a) igual o menos de 50 kg; b) de 51 a 60; c) de 61 a 70, y d) más de 70 kg.
- 2.º Elección de uno de los cuatro niveles de estrés o agresión, valorados semicuantitativamente como estrés ausente o presente en tres posibles grados crecientes (tabla I).
- 3.º Cálculo de las necesidades calóricas y proteicas de acuerdo con el grado de estrés y el

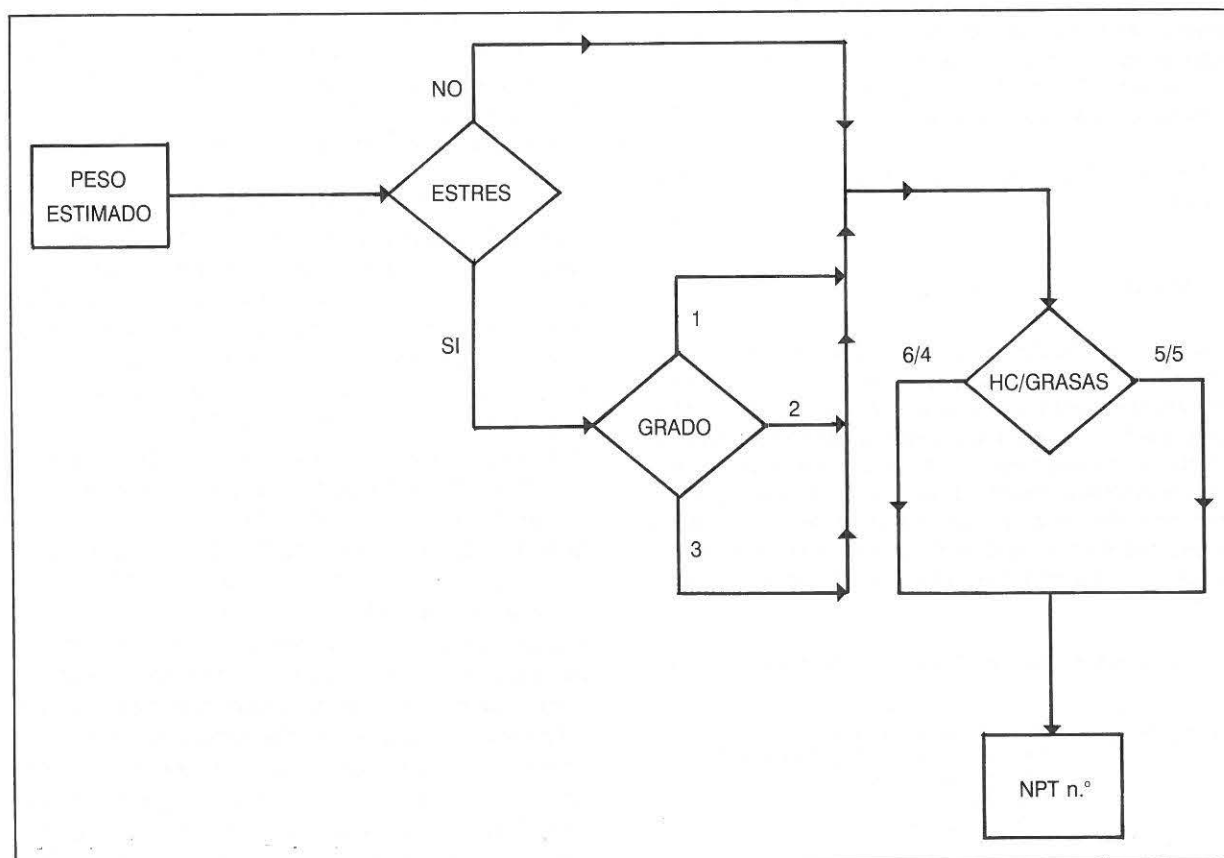


Fig. 1.

Tabla I

Estimación aproximada del grado de estrés

Nivel 0: Ausencia de estrés.
Nivel 1: Estrés leve (cirugía localizada o trauma menor).
Nivel 2: Estrés moderado (cirugía o trauma extensos).
Nivel 3: Estrés grave (nivel 2 + sepsis grave – gran quemado).

peso aproximado^{1, 18, 19} (tabla II), empleándose como multiplicador el valor medio de cada uno de los cuatro intervalos ponderales prefijados arbitrariamente en el primer nivel de decisión: 45, 55, 65 y 75 kg, respectivamente.

4.º Las calorías no proteicas se distribuyeron al 50 % en forma de glucosa y lípidos, transformándose posteriormente a gramos de cada componente con la equivalencia de 4 kcal por gramo de glucosa y 10 kcal por cada gramo de grasa.

En el algoritmo informático previo existía la opción de elegir entre dos clases de relación carbohidratos/lípidos: a) 60/40 % o convencional, y b) 50/50 % o especial, a emplear en los casos de intolerancia a los carbohidratos, insuficiencia respiratoria y/o necesidad de aportar el mínimo volumen. Sin embargo, para el diseño y cálculo actual se escogió la segunda opción, ya que es más recomendable desde un punto de vista práctico¹, teniendo en cuenta que sus inconvenientes potenciales son teóricamente inferiores para un uso no individualizado²⁰.

5.º Se calcularon además unas necesidades estandarizadas de electrolitos²¹, sin tener en cuenta sus valores sanguíneos, por lo que se precisará siempre una confirmación o reajuste final.

6.º Los datos calculados para cada situación ponderal y de estrés se expresaron en cuatro «tablas de elección clínica» (tablas III, IV, V y VI), las cuales permiten escoger la dieta de acuerdo con la situación clínica y antropométrica del paciente.

Tabla II

Cálculo de necesidades proteicas y energéticas según el nivel de estrés¹⁹

Nivel estrés	0	1	2	3
Calorías totales (g/kg/día)	29	31	40	50
Calorías no proteicas (g/kg/día)	25	25	32	40
Aminoácidos (g/kg/día)	1	1,5	2	2,5
Calorías no proteicas/N2 g	150	100	100	100
Múltiplos CEB*	1	1,3	1,5	2

* CEB: consumo energético basal.

Tabla III

*Tabla de elección clínica I.
Nutrición parenteral total. Pacientes < 50 kg peso teórico*

Dieta número	1	2	3	4
Grado estrés	0	1	2	3
Nitrógeno g	7,2	10,8	14,4	18
Kcal totales	1.305	1.395	1.800	2.250
Kcal no prot.	1.125	1.125	1.440	1.800
H de C kcal	562	562	720	900
H de C g	140	140	180	225
Grasa kcal	562	562	720	900
Grasa g	56	56	72	90
Sodio mEq			70	
Cloro mEq			70	
Potasio mEq	35	52	70	87
Calcio mEq			7	
Fósforo mEq			13	
Magnesio mEq			18	

Nitrógeno con alta proporción de AA de cadena ramificada en todas las dietas para niveles de estrés 3 y 4.

Tabla IV

Tabla de elección clínica II.
Nutrición parenteral total. Pacientes 51-60 kg peso teórico

Dieta número	5	6	7	8
Grado estrés	0	1	2	3
Nitrógeno g	8,8	13,2	17,6	22
Kcal totales	1.595	1.705	2.200	2.750
Kcal no prot.	1.375	1.375	1.760	2.200
H de C kcal	687	687	880	1.100
H de C g	171	171	220	1.100
Grasa kcal	687	687	880	110
Grasa g	69	69	88	110
Sodio mEq			80	
Cloro mEq			80	
Potasio mEq	43	64	85	107
Calcio mEq			10	
Fósforo mEq			18	
Magnesio mEq			24	

Tabla V

Tabla de elección clínica III.
Nutrición parenteral total. Pacientes 61-70 kg peso teórico

Dieta número	9	10	11	12
Grado estrés	0	1	2	3
Nitrógeno g	10,4	15,6	20,8	26
Kcal totales	1.885	2.015	2.600	3.250
Kcal no prot.	1.625	1.625	2.080	2.600
H de C kcal	812	812	1.040	1.360
H de C g	203	203	260	325
Grasa kcal	812	812	1.040	1.300
Grasa g	81	81	104	130
Sodio mEq			90	
Cloro mEq			90	
Potasio mEq	50	76	101	126
Calcio mEq			10	
Fósforo mEq			20	
Magnesio mEq			26	

Tabla VI

Tabla de elección clínica IV.
Nutrición parenteral total. Pacientes >70 kg peso teórico

Dieta número	13	14	15	16
Grado de estrés	0	1	2	3
Nitrógeno g	12	18	24	30
Kcal totales	2.175	2.325	3.000	3.750
Kcal no prot.	1.875	1.875	2.400	3.000
H de C kcal	937	937	1.200	1.500
H de C g	234	234	300	375
Grasa kcal	937	937	1.200	1.500
Grasa g	93	93	120	150
Sodio mEq			100	
Cloro mEq			100	
Potasio mEq	58	87	117	146
Calcio mEq			10	
Fósforo mEq			22	
Magnesio mEq			30	

7.º No obstante, dichas tablas presentan los resultados de cálculos teóricos que no se corresponden forzosamente con las formulaciones farmacéuticas más adecuadas en orden a racionalizar el uso de nutrientes, mediante el empleo de cantidades más estandarizadas. Por esta razón, las tablas de elección clínica fueron sometidas a estudio y se confeccionaron otras «tablas de elaboración farmacéutica» (tablas VII, VIII, IX y X),

con volúmenes de nutrientes constantes y más sencillos de manipular, aunque para ello la composición final difiriera levemente de la diseñada teóricamente.

Las 16 dietas resultantes, cuya composición está descrita en sentido vertical en las tablas de elección clínica, están numeradas de tal manera que el médico puede solicitarla por este código y el farmacéutico la elabora a partir de su equi-

Tabla VII

*Tabla de elaboración farmacéutica I.
Volumen de nutrientes (ml). Pacientes < 50 kg de peso*

Dieta número	1	2	3	4
Nitrógeno 20 g	375	550	700	900
Glucosa 50 %	300	300	350	450
Glucosa 70 %	200	200	250	325
Lípidos 20 %	300	300	350	450
Cloruro Na 20 %			20	
Acet. potásico	15	25	35	40
Gluc. cálcico			15	
Sulf. magnésico			15	
Glucosa-I-fosfato			15	

Tabla VIII

*Tabla de elaboración farmacéutica II.
Volumen de nutrientes (ml). Pacientes 51-60 kg de peso*

Dieta número	5	6	7	8
Nitrógeno 20 g	450	675	900	1.100
Glucosa 50 %	350	350	450	500
Glucosa 70 %	250	250	325	400
Lípidos 20 %	350	350	450	500
Cloruro Na 20 %			24	
Acet. potásico	20	30	40	50
Gluc. cálcico			20	
Sulf. magnésico			20	
Glucosa-I-fosfato			25	

Tabla IX

*Tabla de elaboración farmacéutica III.
Volumen de nutrientes (ml). Pacientes 61-70 kg de peso*

Dieta número	9	10	11	12
Nitrógeno 20 g	525	800	1.000	1.300
Glucosa 50 %	400	400	500	650
Glucosa 70 %	300	300	350	450
Lípidos 20 %	400	400	500	650
Cloruro Na 20 %			27	
Acet. potásico	25	38	50	60
Gluc. Calcio			20	
Sulf. magnésico			20	
Glucosa-I-fosfato			30	

Tabla X

Tabla de elaboración farmacéutica IV.
Volumen de nutrientes (ml). Pacientes > 70 kg de peso

Dieta número	13	14	15	16
Nitrógeno 20 g	600	900	1.200	1.500
Glucosa 50 %	450	450	600	750
Glucosa 70 %	325	325	425	500
Lípidos 20 %	450	450	600	750
Cloruro Na 20 %			30	
Acet. potásico	30	42	58	70
Gluc. cálcico			20	
Sulf. magnésico			25	
Glucosa-I-fosfato			30	

valente numérica de la tabla de elaboración farmacéutica.

Resultados

Tras la disponibilidad de este método de selección de dietas parenterales, cuya descripción figura en un solo folio impreso por ambas caras y plastificado, la totalidad de los médicos de la UCI hacen uso de las tablas de forma exclusiva, habiéndose abandonado el uso de ordenadores personales para este fin, salvo en casos concretos para los cuales estas tablas no fueron diseñadas. Además de esta unificación metodológica destaca la gran sencillez de uso, el mínimo consumo de tiempo, la aplicabilidad en otras zonas del hospital y la simplificación de elaboración farmacéutica.

Discusión

Los resultados apuntados podrían ser el reflejo de una apreciación subjetiva colectiva derivada del rechazo potencial al uso de sistemas informáticos. Sin embargo, este sesgo parece muy improbable, ya que en la actualidad todos los facultativos de la UCI manejan ordenadores en la práctica clínica diaria para otras aplicaciones.

No es posible afirmar la superioridad o inferioridad de este sistema nutricional, en términos de disminución de la morbimortalidad, ni tampoco es ése el propósito del presente trabajo. Sólo la realización de un estudio comparativo en una muestra suficientemente numerosa podría responder a esta cuestión. No obstante, tras el análisis rutinario de los datos estadísticos anuales de estos pacientes, no hemos detectado mayor número de complicaciones con este nuevo sistema.

Los objetivos a cumplir por el apoyo nutricional deben ser disminuir la morbimortalidad con el menor coste posible, originando las mínimas molestias al paciente y con la menor complejidad necesaria para el personal sanitario. Cabe preguntarse hasta qué punto es imprescindible un elevado nivel de precisión de cálculo y gran cantidad de variables para que la nutrición cumpla dichos objetivos. Los resultados de un cálculo nunca serán más fiables que los de los valores de las variables iniciales utilizadas para obtener dichos resultados. Para la valoración de las necesidades energéticas se usan frecuentemente fórmulas tradicionales, como las de Harris-Benedict o la de Aub-Dubois. Sin embargo, su correlación con el consumo energético real medido por calorimetría indirecta es frecuentemente pobre, excepto en sujetos sanos o con afecciones crónicas estables²². Los frecuentes errores de sobreestimación de necesidades ocasionan hiperaporte, responsable de complicaciones hepáticas y respiratorias^{23, 24}. No obstante, la utilidad de estas fórmulas continúa siendo materia de debate, ya que pueden demostrarse útiles en la predicción del consumo energético incluso en algunos subgrupos de pacientes graves²⁵.

Los errores en el cálculo de las necesidades energéticas se deben a que el consumo energético es muy variable, ya que depende de la actividad motora, dolor y disconfort, ritmo circadiano, medicación recibida, presencia de sepsis, temperatura, composición de los nutrientes administrados (acción dinámica específica), etc.²⁶. Esta variación no sólo se debe a la diferencia de patologías, sino que además puede observarse en el curso de un mismo día y en los días pos-

teriores según se modifica la enfermedad²⁷. La utilización de calorimetría indirecta no evita que puedan producirse errores de hasta el 31 % en la predicción del consumo energético en los días siguientes, aunque dicho error puede rebajarse ligeramente si se realizan correcciones diarias dependiendo de la elevación térmica²⁸.

No se sabe todavía la trascendencia clínica de un error en el aporte calórico de un 20-30 %, tanto por exceso como por defecto, aunque parece aceptable para algunos autores²⁹ si no es acumulativo a lo largo del tiempo. Por tanto, a la vista de estos datos es razonable pensar que el margen de error relativo energético y proteico de los menús descritos por nosotros no debe ocasionar mayores problemas que las dietas calculadas con mayor detalle. Por otra parte, la imposibilidad práctica de realizar mediciones calorimétricas diarias en la mayoría de los casos hace pensar que los aportes nutricionales que se efectúan son siempre cuantitativa y cualitativamente aproximados, error sistemático probablemente inevitable y de trascendencia incierta. Posiblemente dicho error pudiera minimizarse mediante el empleo de fórmulas corregidas³⁰.

Errores de mayor importancia también pueden producirse por aporte inadecuado de electrolitos, especialmente en pacientes clínicamente inestables, por lo que su administración estandarizada en estas circunstancias debe vigilarse especialmente, corrigiéndose si procede.

Finalmente, aceptado ya cierto grado de error en la práctica diaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de otros errores aleatorios que el médico puede introducir cuando maneja datos en clínica³¹. La utilización de calculadoras de bolsillo u ordenadores también está sujeta a resultados erróneos frecuentes, debidos a tecleados equivocados y/o entradas de datos incorrectos por lecturas inadecuadas de datos clínicos o analíticos³².

En conclusión, pensamos que la utilización de estas tablas de menús para la prescripción de nutriciones parenterales es de utilidad clínica, ya que se basan en un diseño lógico y su uso es muy sencillo, pudiendo suplir el uso de medios sofisticados en la gran mayoría de las situaciones. No obstante, debe ser tenido en cuenta que se comete cierto grado de error, el cual puede magnificarse, originando complicaciones siempre que no se efectúen mediciones frecuentes del consumo energético y/o cuando no se realicen los reajustes adecuados a las situaciones clínicas y bioquímicas potencialmente cambiantes.

Bibliografía

1. Berger R y Adams L: Nutritional support in the critical care setting. *Chest*, 1989, 96:139-150.
2. Cerra FB: The role of nutrition in the management of metabolic stress. *Critical Care Clinics*, 1986, 2:807-819.
3. Zimmerman JE: Severity measurement and efficacy of nutritional support: neither success nor failure. *Crit Care Med*, 1989, 17:479-480.
4. Marini JJ y Wheeler AP: Chapter 15: Nutrition and Alimentation. En: *Critical Care Medicine. The Essentials*. Williams & Wilkins, 1989, pp. 136-142.
5. Net A, Sánchez JM y Benito S: *Nutrición artificial en el paciente grave*. Ediciones Doyma, 1989.
6. Sitges Serra A: *Alimentación parenteral. Bases metabólicas y técnicas*. Salvat Editores, 1986.
7. Celaya S: *Nutrición artificial hospitalaria*. Ed. Verus, 1989.
8. Boosalis MG, Ott L y Levine As y cols.: Relationship of visceral proteins to nutritional status in chronic and acute stress. *Crit Care Med*, 1989, 17:741-747.
9. Cerdá E y Grupo de Trabajo de Informática de la SEMIUC: Informática: Introducción. Documento orientativo. *Med. Intensiva*, 1987, 11:59-62.
10. Gandía F, Blanco J y Garrote E: Versión actualizada de un programa informático de utilidad clínica. *Med Intensiva*, 1989, 13:251-256.
11. Piert M, Kistler D y Hettich R: Planificación por ordenador de las pautas de perfusión y nutrición en una unidad de cuidados intensivos de quemados. *Intensive Care Med* (ed. española), 1989, 15:119-123.
12. Monjas A, García de Lorenzo A, Jiménez M y Aguado A: Programa de soporte nutricional para adultos en lenguaje basic. *Nutr Hosp*, 1987, 2:38-42.
13. Picart D, Guillois B, Nevo L y Alix D: A program for parenteral and combined enteral and parenteral nutrition of neonates and children in a intensive care unit. *Intensive Care Med*, 1989, 15:279-282.
14. Harper RG, Carrera E, Weiss S y Luongo M: A complete computerized program for nutritional management in the neonatal intensive care nursery. *Am J Perinatol*, 1985, 2:161-162.
15. Halpern AN y Colucci RD: The development of a computerized surgical intensive care unit order protocol. *Crit Care Med*, 1989, 19:S79.
16. Peñas Maldonado L: Utilidad de las calculadoras programables en medicina intensiva. Valladolid. Facultad de Medicina, 1987. Tesina.
17. Muakkassa FF, Fakhry SM y Rutledge R y cols.: *Crit Care Med*, 1990, 18:1243-1247.
18. Allo MD: Nutritional considerations. En: *Year Book of Critical Care Medicine*. Ed. Year Book Medical Publishers Inc., 1988, pp. 380-381.
19. Cerra FB: Nutrition in trauma, stress and sepsis. En: *Textbook of Critical Care Medicine*, 2th edi-

- tion. The Society of Critical Care Medicine. WB Saunder Co., 1989, pp. 1118-1125.
20. Schlichtig R: Nutritional assessment, requirements, and monitoring. En: *Critical Care*. JB Lippincott Company, 1988.
 21. Jeejeebhoy KN: Nutrition in critical illness. En: *Textbook of Critical Care Medicine*, 2th edition. The Society of Critical Care Medicine. WB Saunder Co., 1989, pp. 1093-1118.
 22. Chan ATH, Fleming R, O'Fallon WM y Huizenga KA: Estimated versus measured basal energy requirements in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1986, 91:75-78.
 23. Weissman C, Kemper M y Askanazi J y cols.: Resting metabolic rate of the critically ill patients: measured versus predicted. *Anesthesiology*, 1986, 64:673-679.
 24. Marsé P, Raurich JM e Ibáñez J: Calorimetría indirecta en el enfermo crítico. *Med Intensiva*, 1989, 13:216-219.
 25. Liggett SB y Renfro AD: Energy expenditures of mechanically ventilated nonsurgical patients. *Chest*, 1990, 98:682-686.
 26. Damask MC, Schawarz RY y Weissman C: Energy measurements and requirements of critically ill patients. *Crit Care Clin*, 1987, 3:71-96.
 27. Carlsson M, Nordenström J y Hedenstierna G: Clinical implications of continuous measurement of energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Clin Nutr*, 1984, 3:103-107.
 28. Vermeij CG, Feenstra BWA, Van Lanschot JJB y Bruining HA. Day-today variability of energy expenditure in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, 1989, 17:623-626.
 29. Quebbeman EJ y Ausman RK: Estimating energy requirements in patients receiving parenteral nutrition. *Arch Surg*, 1982, 117:1281-1284.
 30. Van Lanschot JJB, Feenstra BWA, Looijen R, Vermeij CG y Bruining HA: Nutrición parenteral total en pacientes quirúrgicos gravemente enfermos: reposición calórica fija vs. ajustada. *Intens Care Med* (ed. española), 1987, 13:46-51.
 31. Valverde A, Sanz JJ y Peñas L y cols.: Control de calidad aplicado al registro de datos médicos. *Med Intensiva*, número extraordinario, mayo 1988, 12:263-264.
 32. Hermansen MC, Kahler R y Kahler B: Data entry errors in computerized nutritional calculations. *J Pediatr*, 1986, 109:91-93.

Estabilidad del ácido fólico y vitamina B₁₂ en NPT

M. J. Almodóvar*, M. V. Hernández Jaras*, M. León-Sanz**, B. Ortuño***, J. Estenez***, E. Negro Vega*, N. Marfagón* y A. Herreros de Tejada*

* Servicio de Farmacia. ** Servicio de Endocrinología. *** Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital «Doce de Octubre». Madrid.

Resumen

La estabilidad del ácido fólico (AF) en mezclas de nutrición parenteral total ha sido y es un tema controvertido, con discusión acerca de la influencia de factores tales como temperatura, luz y tiempo de almacenamiento. En relación a la estabilidad de la vitamina B₁₂ existen pocos estudios en la literatura científica. Por todo ello consideramos necesario hacer un estudio propio para valorar la influencia de distintos factores en la estabilidad de ambas vitaminas.

Se hizo el estudio en bolsas de NPT de 3 litros tipo EVA, cuya composición era la siguiente: AA (85 g), glucosa (225 g), grasa (50 g), Na (85 mEq), K (60 mEq), Ca (15 mEq), Mg (15 mEq), Cl (90 mEq), P (17 mmol), acetato (149 mEq) y 10 mililitros de MVI-12 que contienen 400 microgramos de AF y 5 microgramos de vitamina B₁₂.

Se consideró también la estabilidad de estas dos vitaminas en la misma dieta, a la que se añadieron 10 ml de un preparado comercial de oligoelementos.

Se prepararon seis bolsas de NPT (sin oligoelementos); dos de ellas se mantuvieron en nevera y protegidas de la luz, dos a temperatura ambiente y protegidas de la luz, y otras dos a temperatura ambiente y sin proteger de la luz.

Se tomaron muestras de todas las bolsas inmediatamente después de su preparación y a las 24, 48, 72 y 96 horas.

El mismo proceso se realizó con otras dos bolsas de NPT que contenían además oligoelementos.

El método de determinación de AF y vitamina B₁₂ fue por radioensayo.

Las pérdidas observadas han sido inferiores al

15 % respecto a los valores basales en las diferentes bolsas de NPT a lo largo del tiempo estudiado y bajo las tres condiciones establecidas.

La vitamina B₁₂ y el ácido fólico son estables en mezclas nutrientes al menos 96 horas a temperatura ambiente y con exposición a la luz.

Palabras clave: *Acido fólico. Vitamina B₁₂. Estabilidad de vitaminas en NPT.*

Abstract

The stability of folic acid (FA) in mixtures of Total Parenteral Nutrition has been and is a controversial subject, with discussion concerning the influence of factors such as temperature, light and storage time. As regards the stability of the vitamin B₁₂, there are few studies in scientific literature. For all those reasons, we consider it necessary to make a proper study to evaluate the influence of different factors in the stability of both vitamins.

The study was made on 3 liter TPN bags of the EVA type, the composition of which was as follows: AA (85g), glucosa (225g), fat (50g), Na (86mEq), K (60 mEq), Ca (15 mEq), Cl (90 mEq), P (17 mmol) acetate (149 mEq) and 10 ml of MVI-12 which contain 400 micrograms of PA and 5 micrograms of Vitamin B 12.

Consideration was also given to the stability of these two vitamins in the same diet, to which were added 10 ml of a commercial preparation of oligoelements.

Six TPN bags were prepared (without oligoelements); two of them were kept in a fridge and protected from the light, two were kept at room temperature and protected from the light and the other two at room temperature without protection from the light.

Samples were taken from all the bags immediately after their preparation and after 24, 48, 72 and 96 hours.

The same process was carried with other TPN bags which did contain oligo-elements.

The method for determining FA and Vitamin B12 was by radioassay.

The losses observed were less than 15 % with respect to the basic values in the different TPN bags throughout the time studied and under the three established conditions.

Vitamin B 12 and Folic Acid are stable in nutrient mixtures for under 96 hours at room temperature and exposed to the light.

Key words: *Folic Acid, Vitamin B 12. Stability of vitamins in TPN.*

Introducción

De todos los nutrientes que se aditivan a las bolsas de nutrición parenteral total (NPT) se puede considerar a las vitaminas como el grupo de nutrientes más susceptibles a la degradación durante el tiempo de almacenamiento y administración al paciente.

De este hecho se deriva la importancia de realizar estudios de estabilidad de estas vitaminas, con la finalidad de obtener nuevos datos sobre la participación de los diferentes factores físico-químicos en su degradación^{1,2}.

La estabilidad del ácido fólico (AF) en las mezclas de NPT ha sido y es un tema controvertido.

De toda la bibliografía revisada, los diferentes autores sólo coinciden en la importancia que tienen en la estabilidad del ácido fólico, por un lado, la concentración del ion calcio³, debido a su posible precipitación con el ácido fólico, y por otro lado, el pH de la solución. Parece ser que el intervalo de pH más adecuado para que esta vitamina sea soluble en las mezclas de NPT es entre 5 y 7, ya que por debajo de pH = 5 se puede producir precipitación.

Sin embargo, existen importantes discrepancias en relación a la influencia que ejerce la luz en su degradación. Igualmente los datos no coinciden en la estabilidad a diferentes temperaturas y a diferentes tiempos de almacenamiento.

Así, Nordjeld⁴ concluyó en su estudio que la conservación en nevera y la protección de la luz eran fundamentales, pues de lo contrario a las ocho horas sólo se conservaba un 20 % de la cantidad inicial de AF. Por otra parte, Barker y cols. observaron que cuando las bolsas de NPT con AF se protegían de la luz no había pérdidas

significativas de esta vitamina en una o dos semanas tanto a temperatura ambiente como a 4° C^{1,3}.

Finalmente, Louie⁶ y cols. encontraron un 90 % de la concentración inicial de AF a las 48 horas y con exposición a la luz.

En relación a la estabilidad de la vitamina B₁₂ en bolsas de NPT en general se considera una vitamina estable^{7,8}; sin embargo, existen pocos estudios en la literatura científica sobre su estabilidad.

Por todo ello consideramos necesario hacer un estudio propio para valorar la influencia de la temperatura, luz y tiempo, en la estabilidad de estas dos vitaminas en las bolsas de NPT.

Material y métodos

Se determinó la estabilidad del AF y vitamina B₁₂ en bolsas de NPT de 3 litros tipo EVA. La composición de la dieta a estudiar se resume en la tabla I.

Se consideró también la estabilidad de una segunda dieta con la misma composición, a la que se le añadieron oligoelementos. La composición del multivitamínico (MV-12) y del preparado comercial de oligoelementos figura en las tablas II y III, respectivamente.

El método empleado para determinación de la estabilidad fue el radioensayo, utilizándose para ello un kit de Ciba Corning Diagnostics Corporation, basado en la unión competitiva a proteínas específicas. La vitamina B₁₂ o el AF de las mezclas de NPT compiten por unirse a los mismos sitios que una vitamina B₁₂ o AF marcados radiactivamente. La radiactividad medida en este proceso es inversamente proporcional a las con-

Tabla I

Composición de la dieta estudiada

AA	85 g
Glucosa	225 g
Grasa	50 g
Na	85 mEq
K	60 mEq
Ca	15 mEq
Mg	5 mEq
Cl	90 mEq
P	17 mmol
Acetato	149 mEq
MVI-12	10 ml

Tabla II
Composición del MV-12

Vitaminas	Dosis/vial
A	3.300 UI
D	200 UI
E	10 UI
B ₁	3 mg
B ₂	3,6 mg
Niacina	10 g
Acido pantoténico	15 mg
B ₆	4 mg
C	100 mg
Acido fólico	400 mcg
B ₁₂	5 mcg
Biotina	60 mcg

Tabla III
Composición del preparado de oligoelementos

Oligoelementos	Dosis/vial
Zinc	3 mg
Cobre	1,2 mg
Cromo	12 mcg
Manganeso	0,3 mg
Selenio	60 mcg

centraciones de ambas vitaminas en cada una de nuestras muestras⁹.

Las condiciones de trabajo fueron, por un lado, a temperatura de entre 2-8° C con protección de la luz, y por otro lado, a temperatura ambiente con y sin protección de la luz. Los tiempos en los que se determinó la estabilidad fueron desde el momento de su preparación hasta cuatro días después a intervalos de 24 horas.

El esquema de trabajo fue el siguiente: se prepararon en el Servicio de Farmacia seis bolsas de NPT de la dieta sin oligoelementos y seis bolsas de NPT de la segunda dieta con oligoelementos, con la composición anteriormente expuesta. Se tomó una muestra de 2 ml aproximadamente de cada una de las bolsas tras su preparación.

En cada uno de los dos tipos de dietas se llevó a cabo el siguiente procedimiento: dos bolsas de NPT se metieron en nevera, protegidas de la luz; las otras cuatro bolsas se dejaron a temperatura ambiente (dos de ellas protegidas de la luz y dos bolsas sin protección de la luz).

A las 24 horas se extrajeron muestras de cada una de las bolsas en las diferentes condiciones previamente establecidas.

Este mismo procedimiento se realizó a las 48, 72 y 96 horas. Todas las muestras se analizaron en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital, mediante radioensayo.

Resultados y discusión

Los resultados encontrados han sido los siguientes:

Las concentraciones de AF y vitamina B₁₂ a lo largo del tiempo, expresadas en porcentajes con respecto a las concentraciones iniciales de estas vitaminas, figuran en las tablas IV-IX.

En cada una de ellas se especifican las condiciones de trabajo, así como la presencia o no de oligoelementos.

Las pérdidas observadas a las 96 horas en condiciones extremas, es decir, a temperatura ambiente, con oligoelementos y sin protección de la luz, han sido en todos los casos inferiores al 15 % con respecto a los valores basales de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Estas pérdidas son prácticamente nulas para el AF cuando a las bolsas no se les añaden oligoelementos.

Los resultados obtenidos coinciden con los aportados en su estudio por Louie⁶, en los cuales se encuentra que la estabilidad del AF es independiente de la exposición o no a la luz y de la temperatura de trabajo (nevera o temperatura ambiente) al menos durante 48 horas.

Se discrepa considerablemente con los datos aportados por Nordjeld⁴ en su trabajo sobre la estabilidad del AF, en el cual indicaba la importancia que tenía la protección de la luz y la temperatura de trabajo en este tema. Esta diferencia de resultados podrían explicarse en un principio como consecuencia de la variabilidad del método analítico empleado, ya que este autor utiliza un método microbiológico.

Teniendo en cuenta un coeficiente de variación de nuestro método de un 10 %, podemos concluir que el AF y la vitamina B₁₂ incorporados a las bolsas de NPT son estables al menos 96 horas incluso a temperatura ambiente y sin protección de la luz.

El hecho de encontrar estables estas dos vitaminas en presencia de oligoelementos hace pensar en la posibilidad de mezclar dichos componentes diariamente en las bolsas de NPT y, sobre todo, estimula a realizar estudios de estabilidad a largo plazo de las vitaminas en NPT en presencia de oligoelementos.

Tabla IV*Estabilidad de AF y vitamina B₁₂ en NPT sin oligoelementos*

Tiempo (h)	% concentración frente a la inicial	
	Acido fólico	Vitamina B ₁₂
0	100	100
24	94,7	88
48	96,2	86
72	98,6	94,2
96	106	93,3

Condiciones:

- Temperatura: entre 2-8° C.
- Protección de la luz.

Tabla VII*Estabilidad de AF y vitamina B₁₂ en NPT con oligoelementos*

Tiempo (h)	% concentración frente a la inicial	
	Acido fólico	Vitamina B ₁₂
0	100	100
24	100	97,6
48	98,3	104,2
72	96,7	99,3
96	94,5	97,8

Condiciones:

- Temperatura: entre 2-8° C.
- Protección de la luz.

Tabla V*Estabilidad de AF y vitamina B₁₂ en NPT sin oligoelementos*

Tiempo (h)	% concentración frente a la inicial	
	Acido fólico	Vitamina B ₁₂
0	100	100
24	94,7	101
48	94,2	95,8
72	97,6	93,5
96	106	90,9

Condiciones:

- Temperatura: ambiente.
- Protección de la luz.

Tabla VIII*Estabilidad de AF y vitamina B₁₂ en NPT con oligoelementos*

Tiempo (h)	% concentración frente a la inicial	
	Acido fólico	Vitamina B ₁₂
0	100	100
24	80,8	93,1
48	101,1	95,4
72	100,5	93,4
96	92,3	90,6

Condiciones:

- Temperatura: ambiente.
- Protección de la luz.

Tabla VI*Estabilidad de AF y vitamina B₁₂ en NPT sin oligoelementos*

Tiempo (h)	% concentración frente a la inicial	
	Acido fólico	Vitamina B ₁₂
0	100	100
24	98,9	89
48	94	102
72	94,2	91
96	103	104

Condiciones:

- Temperatura: ambiente.
- Sin protección de la luz.

Tabla IX*Estabilidad de AF y vitamina B₁₂ en NPT con oligoelementos*

Tiempo (h)	% concentración frente a la inicial	
	Acido fólico	Vitamina B ₁₂
0	100	100
24	102,7	93,5
48	98,9	100,2
72	94,5	90,4
96	92,3	93,2

Condiciones:

- Temperatura: ambiente.
- Sin protección de la luz.

Bibliografía

1. Marianne F, Chen Sc D y Worth Boyce H y cols.: Stability of the B vitamins in mixed. *NP Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1983, 7:462-465.
2. Smith JL y Canham JE y cols.: Effect of intralipid, amino acids, container, temperatura and duration of storage in vitamin stability in NPT admixtures. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1987,12:478-479.
3. Paul W, Niemiec JR y Timothy W: Vanderveen: Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1984, 41:900-901.
4. Nordjeld K, Pedersen J, Lang Rasmussen M y Gaune Jensen V: Storage of mixtures for total parenteral nutrition. Stability of vitamins in TPN mixtures. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy*, 1984, 9:293-301.
5. Barker B y Hebron BS y cols.: Folic acid and total parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1984, 8:3-7.
6. Louise N y Douglas J Stennet: Stability of folic acid in 25 % dextrose, 3.5 % amino acids and multivitamins solution. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1984, 41:421-426.
7. Dahl GB, Jeppsson RI y Tengborn HJ: Vitamin stability in a TPN mixture in a EVA plastic bag. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy*, 1986, 11:271-279.
8. Van der Horst A, Martens HJM y De Goede PNFC: Analysis of water-soluble vitamins in total parenteral nutrition solution by high pressure liquid chromatography. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 1989, 11:169-174.
9. Dempsey D y Hodges RE: Parenteral vitamin therapy in hospital patients. *Rombeau and Caldwell*, 1988, 2:154-157.

Resúmenes seleccionados de la literatura médica internacional

1

Influence of different intravenous infusion sets on temperature of refrigerated parenteral nutrition solutions

Influencia de distintos sistemas de infusión intravenosa sobre la temperatura de soluciones de nutrición parenteral refrigeradas

G. Martín-Peña, A. Valero-Zanuy, A. García de Lorenzo, R. Catalá-Pizarro y S. González del Tanago
Nutrition, 1991, 7:122-124

Los autores han medido la temperatura de 10 soluciones de nutrición parenteral previamente refrigeradas al final de una infusión intravenosa estándar (Intrafix 145 cm de largo) con un aparato mecánico (Dial-a-flow, 226 cm de largo) y con un sistema que utiliza una bomba de infusión volumétrica (Infusomat, 259 cm de largo). La temperatura de la solución de nutrición parenteral en el momento inmediato de extraerlo del refrigerador era de $6,0 \pm 0,8^\circ \text{C}$ y la temperatura ambiente era de $24,2 \pm 0,7^\circ \text{C}$. Los autores registraron otra vez la temperatura al final de la infusión después de haberla drenado libremente, es decir, hasta que no había aire en el interior de la línea (tiempo 0) y después de cinco, diez y quince minutos de la infusión a ritmo de 100 ml/hora. Después de quince minutos, la temperatura en la punta del Intrafix no se diferenciaba estadísticamente de la temperatura ambiente. Con el sistema Dial-a-flow, la temperatura de la solución no era tampoco estadísticamente diferente de la temperatura ambiente en ningún momento. Finalmente, con el Infusomat la temperatura era estadísticamente diferen-

te de la habitación durante los primeros cinco minutos. Los autores concluyen que una solución de nutrición parenteral refrigerada puede ser administrada en los pacientes sin necesidad de tener que calentarla, siempre que el sistema de infusión sea mayor de 145 cm y que el flujo no exceda 100 ml/hora. Las reacciones adversas que se observaron ocasionalmente en pacientes al comienzo de la administración de nutrición parenteral no pueden, en opinión de los autores, ser atribuidas a la baja temperatura de las soluciones.

2

Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis

La ascitis aumenta el consumo energético basal en la cirrosis hepática

C. Dolz, J. M. Raurich, J. Ibáñez, A. Obrador, P. Marsé y J. Gaya
Gastroenterology, 1991, 100:738-744

Los autores de este estudio han investigado el efecto de la ascitis sobre el metabolismo energético en pacientes con cirrosis hepática. El consumo energético basal fue determinado en 10 pacientes con cirrosis hepática y ascitis de moderado y gran volumen. La medición del consumo energético basal se realizó utilizando calorimetría indirecta, y el valor predictivo del consumo energético basal fue calculado con la ecuación de Harris-Benedict antes y después de la extracción del líquido ascítico por paracentesis. En todos los pacientes, los factores metabólicos de estrés

estaban ausentes. Después de un intervalo de $11,2 \pm 7,7$ días entre medidas se observó una pérdida de peso de $16,6 \pm 10,3$ kg con la paracentesis; el consumo energético basal medido por calorimetría indirecta demostró una disminución estadísticamente significativa desde 1.682 ± 291 a 1.523 ± 240 kcal/día ($p > 0,005$) después de la extracción de la ascitis. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las mediciones obtenidas por calorimetría indirecta y las facilitadas por la ecuación de Harris-Benedict, pero esta última mostró una fiabilidad moderada en la predicción del consumo energético de reposo real en cada paciente. Estos resultados sugieren que la ascitis no es simplemente un volumen inerte y que puede estar asociada, por lo menos en algunos pacientes, con un aumento del consumo energético basal y, por tanto, ser causa de una aceleración de la malnutrición energético-proteica con sus complicaciones asociadas.

3

Izuchenije jimicheskij i biologicheskij svoistv dzirnova koriandrovog masla

Propiedades químicas y biológicas del aceite de coriandro

A. N. Mironova, G. I. Filippova, N. I. Fedina, Z. D. Volkova, V. L. Kozlova, T. B. Alymova, E. I. Gorshkova y S. F. Bykova
Voprosi Pitania, 1991, 1:62

Los autores estudian la composición en ácidos y grasos y el contenido de componentes biológica-

mente activos de un nuevo tipo de aceite vegetal preparado a partir de semillas de coriandro. Han encontrado que un 82 % del contenido total de ácidos grasos son monoénicos (ácido oleínico y petroselinico). La proporción de ácido petroselinico estaba entre el 50 y 60 %. Las propiedades biológicas del aceite de coriandro fueron estudiadas en un experimento con ratas blancas en crecimiento, incluyéndose el aceite en la dieta de los animales durante doce días, aportándose con él el 25 % del valor calórico. Los autores han comprobado que el aceite de coriandro desodorado no produce efectos negativos en el crecimiento del animal. Sin embargo, tiene un menor valor nutritivo que el aceite de girasol.

4

Morfologicheskaya jarakteristika protzesov proliferatsii i differentsirovki enterotsitov pri avitaminoze A

Características morfológicas de la proliferación de enterocitos y de su diferenciación en la avitaminosis A

Z. M. Gadzhieva e I. Ya. Kon
Voprosi Pitania, 1991, 1:66-70.

En ratas con avitaminosis A, los autores han comprobado una disminución significativa en el número total de mitosis, especialmente en las porciones inferiores del intestino. Han podido comprobar asimismo diferencias en el número de células en anillo de sello en las partes superiores e inferiores de intestino. Estas investigaciones ponen de manifiesto que el retinol participa en la diferenciación y, en menor medida, en la proliferación de los epitelocitos del intestino delgado de la rata.

5

Modelirovaniye potoka leitcina v nieabsorbivnoij faze pischevareniya u cris

Simulación del transporte de leu-

cina en la fase no absorbiva de la digestión en ratas

G. Y. Maltsev, M. I. Shpitionkov y M. M. Gapparov
Voprosi Pitania, 1991, 1:47

El transporte de L-leucina fue simulado en un sistema de cuatro compartimientos: portal, hepático, arterial y muscular, y descrito por un sistema de ecuaciones lineales diferenciales de primer grado. Basados en ciertos valores constantes de la literatura y en la propia experiencia de los autores, de la dinámica de la radiactividad específica de la leucina C-14 se obtuvieron valores constantes, con una correlación adecuada entre las curvas teóricas y las experimentales. Al final, los autores extraen conclusiones sobre el valor y la dirección del transporte de leucina en la fase no absorbiva de la digestión en las ratas.

6

Energotraty lor-oncologicheskij bolnij: reakziya na bolezny i pitaniye

Pérdidas energéticas en pacientes oncológicos de otorrinolaringología. Reacción a la enfermedad y a la nutrición

E. B. Klimenkova, Zhisranchev e Ingolielik
Voprosi Pitania, 1991, 1:38-41

Los autores ponen de manifiesto que en pacientes oncológicos de otorrinolaringología durante el período pre y postoperatorio se pone de manifiesto un aumento de las necesidades energéticas. Este aumento es significativo y debe ser combatido de manera activa con la dieta. Después de observar tres grupos diferentes de pacientes otorrinolaringológicos tumorales, los autores concluyen que un aumento de 40-50 kcal/kg de peso al día debe ser recomendado en la dosis de nutrición enteral a administrar en estos pacientes durante el período postoperatorio, combatiéndose así el balance energético negativo observado.

7

Chastota jolelitiaza pri razlichnij sposobaj ego induksii v eksperimente

Incidencia de coleditiasis en distintos modelos experimentales para su inducción

I. Ya. Tadzhiyev, S. D. Podymova y G. V. Tsodikov
Voprosi Pitania, 1991, 1:46-49

La incidencia de coleditiasis fue estudiada con distintos métodos de estimulación litogénica: con una dieta enriquecida con colesterol y ácido quenodesoxicólico, por inducción de inflamación aséptica aguda en la vesícula mediante daño térmico y mediante la utilización de suero antivesícula biliar. Los resultados del estudio han mostrado una reproductibilidad prácticamente idéntica de coleditiasis en cobayas. El desarrollo de cristales de pigmento fue observado en la mayoría de los casos. La correlación de la incidencia de coleditiasis con las enfermedades inflamatorias de la vesícula biliar ha evidenciado la importancia del componente inmunoalérgico en la determinación de la coleditiasis aguda y de la coleditiasis, donde la coleditiasis muestra su carácter de fenómeno secundario.

8

Alcoholism and associated malnutrition in the elderly

Alcoholismo y malnutrición asociada en el anciano

S. Klein y F. L. Iber
Nutrition, 1991, 7:75-79

Aunque la mayor parte de las personas con edad superior a cincuenta y cinco años consumen alcohol de manera ocasional, la fracción de gente bebedora y la magnitud del consumo de alcohol disminuyen con cada década de la vida. El 5 % de los bebedores con edad superior a cincuenta y cinco años utilizan, sin embargo, alcohol en cantidades excesivas, es decir, suficientes para interferir con su salud y con su comportamiento so-

cial. A medida que aumenta la edad, la fracción de los bebedores con enfermedad del sistema nervioso causada por alcohol y con cirrosis aumenta, indicando una mayor vulnerabilidad frente al alcohol. Por encima de los setenta años, el alcoholismo de nueva instauración es más frecuente que el alcoholismo de larga duración. La malnutrición en el alcohólico anciano no es rara; es, en general, causada por factores múltiples, que incluyen: desplazamiento por causa del alcohol de los factores de elevado poder nutritivo de la dieta, la enfermedad, la disponibilidad limitada de comida o alteraciones del metabolismo que alteran los requerimientos de nutrientes. El reconocimiento de los problemas alcohólicos y de la malnutrición en los ancianos son más difíciles que en personas más jóvenes.

9

Decreased lipolytic activity in tissues during infectious and inflammatory stress

Disminución de la actividad lipolítica en los tejidos durante el estrés inflamatorio e infección

Z. Meraïhi, O. Lutz, J. M. Scheftel, A. Frey, J. Ferezou y A. C. Bach
Nutrition, 1991, 7:93-97

El ritmo de aclaramiento de los lípidos circulantes endógenos y exógenos durante el estado inflamatorio o séptico es un tema sujeto a controversias. Los autores han desarrollado modelos de rata con sepsis por gérmenes gramnegativos y grampositivos y con un proceso inflamatorio estéril para estudiar este problema. Además de la respuesta febril, estas situaciones de estrés inducían algunos de los cambios metabólicos en sangre que a continuación se describen: disminución de las proteínas totales, albúmina y cuerpos cetónicos y aumento de lactato, piruvato, alanina, colesterol y diacil-glicerol. La actividad del corazón, del diafragma, de la lipoproteinlipasa del tejido adiposo y de la lipasa hepática disminuyó en cuantías diferentes, dependiendo de si el enzima sustrato era una emulsión basada en

triglicéridos de cadena larga o mezcla de triglicéridos de cadena larga y cadena media. Sin embargo, la última emulsión siempre se hidrolizaba más rápidamente que la primera. Esta observación sugiere que durante el proceso de infección/inflamación, las emulsiones basadas en triglicéridos de cadena media y de cadena larga son aclarados más rápidamente. Este fenómeno induciría menor hipertrigliceridemia y, por tanto, liberaría energía procedente de los lípidos más rápidamente que una emulsión tradicional constituida por triglicéridos de cadena larga.

10

Effect of mushroom pleurotus ostreatus and isolated fungal polysaccharide on serum and liver lipids in syrian hamsters with hyperlipoproteinemia

Efecto de las setas Pleurotus ostreatus y del polisacárido fúngico aislado en los lípidos del suero y del hígado en cobayas sirios con hiperlipoproteinemia

P. Bobek, E. Ginter, L. Kuniak, J. Babala, M. Jurcovicova, L. Ozdin y J. Cerven
Nutrition, 1991, 7:105-108

En cobayas sirios, una dieta con un 44 % de las calorías de origen graso y conteniendo 52 mg de colesterol indujo una acumulación del triacil-glicerol (TG) y colesterol (C), tanto en el plasma como en el hígado. En estos animales, los autores estudiaron el efecto de setas completas desecadas (*Pleurotus ostreatus*, 2 % en la dieta, experimentos de seis meses) y el residuo etanol-insoluble y estructuralmente definido polisacárido fúngico, ambos aislados de las setas (en ambos casos, 4 % en la dieta, dos meses de experimento) sobre la concentración de C y de TG en suero e hígado. Las setas completas retardaban de manera efectiva el aumento en C y TG, tanto en suero como en hígado, durante todo el experimento. Las setas también reducían el contenido de todos los lípidos en las lipoproteínas con den-

sidades de menos de entre 1.006 a 1.063 g/ml. Las lipoproteínas de muy baja densidad jugaban un papel sustancial en el descenso de los lípidos séricos. Como resultados, la concentración de lipoproteína de la densidad especificada más arriba se redujo entre un 45 y un 60 %, y la concentración del pool de lipoproteínas séricas se redujo en un 40 %. Ni la composición química de las lipoproteínas de alta densidad ni su concentración sérica fueron afectadas por las setas. El residuo etanol-insoluble de las setas no afectó de manera significativa a los niveles de lípidos séricos, pero redujo el contenido hepático de TG. El polisacárido fúngico disminuyó el contenido de C en suero y en el hígado.

11

Continuous versus intermittent infusion of fat emulsions during total parenteral nutrition: clinical trial

Infusión continua versus infusión intermitente de emulsiones grasas durante nutrición parenteral total: ensayo clínico

J. MacFie, D. F. Courtney y T. G. Brennan
Nutrition, 1991, 7:99-103

En el momento actual es aceptado de manera general que las emulsiones grasas son una fuente energética eficiente durante la nutrición parenteral total (NPT). Sin embargo, existe controversia sobre cómo debe ser prescrita esta grasa. Algunos autores recomiendan la grasa en infusión intermitente, alternando las grasas y los carbohidratos, mientras que otros prefieren una infusión continua, administrándose la grasa de manera simultánea con el carbohidrato. El ensayo clínico realizado por los autores consistió en un estudio de seis días en el que se analizaron los perfiles de substratos hormonales de 10 pacientes en respuesta a dos regímenes de NPT isocalóricos e isonitrogenados. En el régimen A (intermitente), volúmenes equicalóricos de 25 % de glucosa y 10 % de intralipid como fuente energética

eran alternados cada doce horas. Durante el régimen B (continuo), el total de las calorías no proteicas administrado cada día era igual que en el régimen A, pero la glucosa y la grasa eran infundidas simultáneamente durante el período de veinticuatro horas. Los aminoácidos eran administrados de manera continua durante todo el período de estudio en todos los pacientes. Las muestras de sangre eran obtenidas cada doce horas. Se observaron grandes fluctuaciones en los niveles de insulina y en todos los substratos durante el régimen A. La hiperinsulinemia persistente durante el régimen A puede haber comprometido la oxidación de la grasa exógena. Los perfiles substrato-hormonales observados durante el régimen B se aproximaron al estado postabsortivo normal y eran estables durante todo el período de infusión. Los resultados de este estudio sugieren que la grasa exógena debe ser administrada como una infusión continua.

12

Factors related to malnutrition in patients with esophageal cancer

Factores relacionados con la malnutrición en pacientes con cáncer esofágico

T. Saito, A. Kuwahara, Y. Shigemitsu, T. Kinoshita, K. Shimoda, M. Miyahara, M. Kobayashi y A. Shimakoda

Nutrition, 1991, 7:117-121

Basados en los datos que indican que las disminuciones en el peso corporal (PC), circunferencia muscular del brazo (CMB) y proteínas de vida corta (PVC) correlacionan con las complicaciones sépticas fatales después de cirugía por cáncer esofágico, los autores han examinado los posibles factores que contribuyen a la malnutrición calórico-proteica (MCP) en pacientes con esta enfermedad. Ocho parámetros de estado nutricional fueron evaluados. La asociación entre sexo, edad, estadio del cáncer y grado de disfgia con MCP fue analizada mediante una regresión lineal múltiple en 75 pacientes con cáncer esofágico y en 58 con cán-

cer gástrico. Los cuatro factores contribuyeron de manera independiente a la MCP en los pacientes con cáncer esofágico, mientras que el tumor maligno y la edad contribuyeron a la MCP en los portadores de cáncer gástrico. El grado de disfgia estaba en relación con las disminuciones en la albúmina sérica y las PVC y correlacionaba débilmente con las disminuciones en PC y PMB. El estadio del cáncer, la edad y el sexo estaban asociados con reducciones en albúmina y/o PVC. Por tanto, los autores concluyen que el ayuno simple, los tumores malignos, la edad y el sexo contribuyen a la MCP y, probablemente, a la ocurrencia de complicaciones sépticas fatales postoperatoriamente.

13

Parenteral nutrition admixture composition and vitamin A stability

Composición de la nutrición parenteral y estabilidad de la vitamina A

D. P. Bluhm, R. S. Summers, M. M. J. Lowes y H. H. Durrheim
South African J Clin Nutr, 1990, 3:18-20

La estabilidad de la vitamina A en los regímenes de NPT puede estar afectada por el diferente contenido lipídico, calidad de los lípidos, tres en uno y administración de agua.

Se estudian las pérdidas de vitamina A en una emulsión lipídica pediátrica, en una NPT pediátrica tres en uno, en una mezcla acuosa para adultos basada en glucosa y AA y en una NPT para adultos tres en uno. La concentración de vitamina A se determinó por HPLC inmediatamente a la preparación, y a las veinticuatro, cuarenta y ocho y setenta y dos horas siguientes. Todos los experimentos, así como las determinaciones HPLC, se realizaron por triplicado.

La vitamina A era estable a las setenta y dos horas en la mezcla lipídica pediátrica cuando ésta se almacenaba bajo luz natural y a temperatura de 30°C. En la mezcla acuosa para adultos y en las formulaciones tres en uno para adul-

tos se objetivaban pérdidas significativas a las once y cuarenta y ocho horas, respectivamente.

Después de veinticuatro horas, las pérdidas en la emulsión lipídica pediátrica fueron significativamente más bajas que en la mezcla pediátrica tres en uno ($p < 0,01$). Las pérdidas de vitamina A en la mezcla tres en uno para adultos fue significativamente menor que en la mezcla acuosa a las setenta y dos horas ($p < 0,01$).

Se concluye que el empleo de emulsión lipídica en la NPT protege de la luz a la vitamina A. Por ello, y siempre que sea posible, esta vitamina debe ser añadida a la emulsión lipídica. Es farmacéuticamente aceptable añadir vitaminas liposolubles a las emulsiones lipídicas de la NPT que deban ser almacenadas durante más de dos semanas.

14

Dysphagia in patients with the post-polio syndrome

Disfgia en los pacientes con síndrome pospolio

B. C. Sonies y M. Dalakas
N Engl J Med, 1991, 324:1162-1167

Se puede presentar disfgia en algunos pacientes varios años después de haber sufrido un ataque agudo de poliomielitis parálitica. Para identificar los signos clínicos o subclínicos de disfunción orofaríngea se examinan 32 pacientes (edad media, 48,9 años) con síndrome pospolio definido como nuevo cuadro de debilidad en miembros inferiores. De los 32 pacientes, 14 presentan nuevos síntomas de dificultad de salivación, mientras que, a este respecto, 18 eran asintomáticos; 12 tuvieron historia de afectación bulbar durante la poliomielitis aguda. La función salivatoria se evaluó objetivamente por ultrasonografía, videofluoroscopia y *score* índice oral motor para los 10 componentes de la función oral.

Menos un paciente, el resto de los 32 pacientes, en relación a presentación de nuevos síntomas o afectación bulbar previa, presentaron alguna anormalidad en los tests de función orofaríngea; sólo

dos pacientes presentaron signos de aspiración.

La puntuación media del índice motor oral (medida cuantitativa de la función sensorio-motora oral) era mayor en los pacientes que en un grupo control de sujetos normales de edad similar ($p < 0,001$). La videofluoroscopia mostró anomalías de variada severidad, incluyendo transporte unilateral de bolo a través de la faringe, depósito en la valécula y senos piriformes, retraso en la constricción faríngea y movimientos linguales alterados.

Con ultrasonografía, la duración media (\pm SD) de la salivación húmeda era significativamente mayor en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos ($2,67 \pm 0,70$ vs $1,65 \pm 0,42$ segundos). Los cuatro pacientes que fueron examinados dos años después presentaban signos objetivos de alteración de la función orofaríngea y nuevos síntomas.

Se concluye que en los pacientes con síndrome pospolio, los músculos bulbares tienen frecuentemente signos clínicos o subclínicos de disfunción. Estas alteraciones sugieren que en las neuronas bulbares existe un deterioro lento y progresivo similar al de los músculos de las extremidades inferiores.

15

Diagnosis of magnesium-induced diarrhea

Diagnóstico de la diarrea inducida por el magnesio

K. D. Fine, C. A. Santa Ana y J. S. Fordtran

N Engl J Med, 1991, 324:1012-1017

Actualmente no existe un sistema o método específico para diagnosticar la diarrea inducida por el magnesio. Por ello, la frecuencia e importancia clínica de la diarrea secundaria al magnesio es desconocida. El propósito de este estudio fue establecer un método de diagnóstico de la diarrea inducida por el magnesio que fuese de aplicabilidad en los pacientes con diarrea crónica.

Se midió el débito fecal de magnesio soluble y la concentración fe-

cal de magnesio en las heces formes de 19 sujetos normales (15 períodos de colección), con diarrea no inducida por el magnesio (36 períodos de colección), con diarrea inducida únicamente por hidróxido de magnesio (11 períodos de colección) o en combinación con fenoltaleína (tres períodos de colección) y en 359 pacientes con diarrea crónica.

En los sujetos normales, los límites altos de débito fecal de la concentración de magnesio soluble y de magnesio fecal fueron de 14,6 y de 45,2 mmol/l día, respectivamente. Cuando los sujetos normales presentaron diarrea secundaria a la ingesta de hidróxido de magnesio o de la combinación de éste con la fenoltaleína, los niveles del débito fecal de magnesio fueron siempre anormalmente elevados. Por cada milimol que aumentó el débito fecal de magnesio, el peso fecal aumentó en aproximadamente 7,3 g. La concentración fecal de magnesio era muy alta cuando el magnesio era la única causa de diarrea, pero sólo moderadamente elevada cuando la diarrea era inducida por la combinación de hidróxido de magnesio más fenoltaleína. La evidencia clínica y bioquímica indica que la excesiva ingesta de magnesio fue una causa importante de diarrea crónica en 15 de los 359 pacientes con diarrea crónica (4,2 %), si no la única causa.

Se concluye que los análisis fecales cuantitativos para el magnesio soluble son un método fiable para el diagnóstico de la diarrea inducida por el magnesio. Algunos pacientes con diarrea crónica ingieren cantidades excesivas de magnesio (en forma de antiácidos o suplementos dietéticos), y los médicos pueden fracasar en el descubrimiento de la causa aun a pesar de realizar evaluaciones diagnósticas caras e invasivas.

16

Allergic reactions to milk-contaminated «nondairy» products

Reacciones alérgicas a la leche que contamina los productos no basados en leche

J. E. Gern, E. Yang, H. M. Evrard y H. A. Sampson

N Engl J Med, 1991, 324:976-979

En niños se ha estimado que reacciones adversas a la leche de vaca tienen una incidencia del 0,1 al 7,5 %.

Se ha referido una gran variedad de manifestaciones, que incluyen urticaria, angioedema, dermatitis atópica, rinitis, reacciones anafilácticas, diversos síndromes gastrointestinales y alteraciones en el crecimiento. Algunos pacientes presentan una sensibilidad extrema a la leche, y se ha referido que la ingesta de sólo una gota puede causar reacciones generalizadas. En los niños, la exposición repetida a pequeñas cantidades de antígenos alimentarios puede conducir a una recurrencia de los síntomas y a un retraso en la resolución de la alergia alimentaria.

El manejo de la sensibilidad a la leche de vaca se basa en la completa eliminación en la dieta de las proteínas lácteas. Para conseguir esta finalidad, los pacientes son aconsejados para revisar cuidadosamente las etiquetas de los productos en busca de palabras clave (leche, queso, mantequilla, caseína, caseinato, cuajada, suero), así como para evitar inadvertidas exposiciones a la leche. Aun a pesar de ello, suceden ingestas accidentales de leche que resultan en reacciones alérgicas. En la mayor parte de los casos, la fuente de la contaminación láctea puede ser determinada con una cuidadosa revisión de las etiquetas de los alimentos y de las recetas; sin embargo, ocurren algunas reacciones en pacientes que ingieren alimentos etiquetados como no lácteos o que contienen productos lácteos no indicados en la etiqueta.

En este estudio se presentan los resultados de una reciente evaluación sobre seis pacientes alérgicos a la leche que tuvieron reacciones adversas postingesta de postres congelados etiquetados como «no lácteos» o «pareve» (que no contienen ni productos lácteos ni cárnicos), o a carnes procesadas, sin productos lácteos listados en sus etiquetas. La evaluación no reveló otras alergias importantes. Asimismo se estudiaron los alimentos los que se habían referido reacciones provocadas en estos pacientes por contaminación con leche de

vaca, utilizando ELISA para proteína de leche. En cada caso se encontraron trazas de proteína de leche en los alimentos «no lácteos» implicados.

17

Role of carnitine in utilization of dietary medium-chain triglycerides by term infants

Papel de la carnitina en la utilización de los triglicéridos de cadena media en la dieta de los niños recién nacidos

C. J. Rebouche, D. D. Panagides y S. E. Nelson
Am J Clin Nutr, 1990, 52:820-824

El papel de la carnitina en la oxidación de los ácidos grasos dietéticos de cadena media (como triglicéridos de cadena media) se estudia en niños recién nacidos de ciento setenta y tres a doscientos treinta y cuatro días.

Los niños eran alimentados alternativamente con fórmulas cuyo contenido en grasa era predominantemente LCT o MCT al 40 %. La excreción urinaria de acil-carnitina era significativamente mayor y la relación carnitina libre/carnitina total significativamente más baja cuando los niños eran alimentados con la fórmula que contenía MCT.

Dos grupos de 10 niños eran alimentados con una fórmula comercial modificada basada en proteína de soja que contenía el 40 % de las calorías lipídicas en forma de MCT, con y sin L-carnitina añadida.

En el día 56, los niños alimentados con la fórmula sin L-carnitina excretaban significativamente más ácidos dicarboxílicos de cadena media que al día 28, y también significativamente más que los niños que consumían la fórmula suplementada con L-carnitina tanto a día 28 como a día 56.

Los resultados confirman el papel de la carnitina en el metabolismo de los triglicéridos de cadena media dietéticos en los niños.

18

Medium-chain fatty acids: evidence for incorporation into chylomicron triglycerides in human

Ácidos grasos de cadena media: evidencia de su incorporación en los quilomicrón-triglicéridos en humanos

L. L. Swift, J. O. Hill, J. C. Peters y H. L. Greene
Am J Clin Nutr, 1990, 52:834-836

El propósito de este estudio fue el de evaluar la composición de ácidos grasos de los aislados quilomicrón-triglicérido de sujetos alimentados durante seis días con dietas líquidas que contienen el 40 % del total energético en forma de MCT (C8:0) o LCT (C16:18).

Los ácidos grasos de cadena media (MCFA) suponen el 8 % del total de los ácidos grasos del quilomicrón-triglicérido post la primera ingesta de MCT. A los seis días de continuada ingesta de MCT, el contenido MCFA del quilomicrón-triglicérido aumentó al 13 %.

Cuando los sujetos eran alimentados con dieta LCT (aceite de soja), los C16:0, C18:1 y C18:2 supusieron aproximadamente el 90 % de los ácidos grasos del quilomicrón-triglicérido.

La masa de triglicéridos transportada en los quilomicrones aislados de sujetos alimentados con dieta MCT era \pm del 20 % de la encontrada cuando los sujetos consumían dieta LCT.

Se concluye que aunque la producción total de triglicéridos durante la ingesta de MCT es baja, los quilomicrón-triglicéridos sintetizados contienen significativas cantidades de MCFA.

19

Energy content of diets of variable amino acid composition

Contenido energético de las dietas de composición variable de aminoácidos

M. M. May y J. O. Hill
Am J Clin Nutr, 1990, 52:770-776

La variación en la distribución del nitrógeno dietético entre los diferentes aminoácidos (AA) es un factor que puede modificar el calor equivalente por peso del AA o de la proteína.

Es importante tener en cuenta este concepto cuando se comparan experimentalmente dietas con diferente composición de AA y cuando se emplea la calorimetría indirecta para determinar las velocidades de oxidación de sustratos.

Se desarrolla un programa informático para computar el contenido energético, equivalentes de oxígeno y cociente respiratorio para mezclas de AA arbitrarias, carbohidratos y grasas.

El contenido calórico de los AA individuales libres se calculó por corrección del calor de combustión para la característica incompleta oxidación de AA de los humanos.

Se concluye que aunque este tipo de computación está previamente publicado, en el presente trabajo se informa sobre el límite de aplicabilidad de los valores publicados y de la disponibilidad de programas informáticos para realizar estos cálculos.

20

Safety of glutamine-enriched parenteral nutrient solutions in humans

Buena tolerancia en humanos de las soluciones nutrientes parenterales enriquecidas con glutamina

D. K. Lowe, K. Benfell, R. J. Smith, D. O. Jacobs, B. Murawski, T. R. Ziegler y D. W. Wilmore
Am J Clin Nutr, 1990, 52:1101-1106

Para determinar la seguridad de las soluciones nutrientes parenterales enriquecidas con glutamina se estudia a siete voluntarios normales durante tres períodos de estudio de cinco días en el Clinical Research Center de Boston.

Los sujetos recibieron soluciones nutrientes parenterales que contenían diferentes dosis de glutamina (0, 0,285 y 0,570 g/kg/día), sustituyendo a la alanina y glicina.

Cada período de estudio se precedía de aproximadamente dos semanas de dieta normal.

Las NP eran isocalóricas (1,2 × velocidad metabólica basal estimada) e isonitrogenadas (1,5 g/kg/día de proteínas); las calorías no proteicas fueron distribuidas de la siguiente forma: dextrosa (38 %), emulsión lipídica (62 %).

Las dietas fueron bien toleradas y no se produjeron efectos secundarios.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa aumentaron significativamente con el aporte de glutamina, pero se estabilizaron sobre el 25 % de los valores normales. El amonio y el glutamato, metabolitos potencialmente tóxicos de la glutamina, no se modificaron significativamente con el enriquecimiento de ésta. No se objetivaron modificaciones en el balance nitrogenado ni en los patrones hormonales con ninguno de los tres modelos de dieta. No hubo modificaciones en los tests de conducta ni en los estudios de *status* mental.

Se concluye que las soluciones nutrientes parenterales enriquecidas con glutamina son bien toleradas en humanos y no presentan signos de toxicidad.

21

Thermogenesis from intravenous medium-chain triglycerides

Termogénesis de los MCT intravenosos

E. A. Mascioli, S. Randall, K. A. Porter, G. Kater, S. Lopes, V. K. Babayan, G. L. Blackburn y B. R. Bistran
JPEN, 1991, 15:27-31

Se realiza un estudio aleatorio prospectivo en 18 pacientes hospitalizados sometidos a NPT, comparando una emulsión lipídica LCT con una mezcla física MCT-LCT (75-25 %).

Durante cinco días, los AA y la glucosa se administraban conjuntamente de forma continua, mientras que las emulsiones lipídicas se administraban diariamente de forma intermitente durante un período de diez horas.

Se efectuaron en cada paciente determinaciones de calorimetría in-

directa los días 1, 3 y 5, por la mañana antes de la infusión de la emulsión lipídica y posteriormente a las diez horas (en el momento de casi la finalización de la infusión de lípidos).

Se objetivaron aumentos en el REE, VO_2 , VCO_2 y oxidación grasa calculada durante la infusión de emulsión con MCT, pero no durante la infusión de emulsión LCT (REE: 899 ± 37 a 1.085 ± 40 , comparado con 978 ± 23 a 976 ± 39 kcal/m² BSA/día, respectivamente, $p < 0,0002$; VO_2 : $129 \pm 5,2$ a $157 \pm 5,9$, comparado con $140,9 \pm 3,6$ a $141,2 \pm 5,9$ ml O₂/min/m² BSA, respectivamente, $p < 0,0005$; VCO_2 : $110,7 \pm 4,4$ a $127,5 \pm 4,3$, comparado con $118,3 \pm 2,8$ a $118,0 \pm 5,3$ ml CO₂/min/m² BSA, respectivamente, $p < 0,0076$; oxidación grasa calculada: $10,7 \pm 1,5$ a $19,3 \pm 2,4$, comparada con $20,0 \pm 2,7$ a $20,0 \pm 3,6$ kcal/m² BSA/hora, respectivamente, $p < 0,014$).

El cociente respiratorio tiende a disminuir con la infusión de las emulsiones lipídicas, pero no se modificó de forma significativa. No se presentaron alteraciones en la temperatura corporal con ninguna de las dos emulsiones.

Se concluye que la NPT que aporta MCT condiciona un aumento en la termogénesis debido a un incremento en la oxidación grasa, lo que lleva a pensar en las propiedades de los MCT como energía obligada. El aumento en la termogénesis no condiciona incrementos en la temperatura corporal.

22

Metabolic and neurological effects of an intravenous medium-chain triglyceride emulsion

Efectos metabólicos y neurológicos de una emulsión MCT intravenosa

J. M. Miles, M. Cattalini, F. W. Sharrow, L. E. Wold, R. E. Wharen Jr, J. E. Gerich y M. W. Haymond
JPEN, 1991, 15:37-41

El presente estudio está dirigido a investigar la relación entre la disponibilidad y la oxidación de los ácidos grasos de cadena media y

su toxicidad sobre el sistema nervioso central en perros que reciben una infusión de MCT.

Seis perros reciben una infusión secuencial de trioctanoín a tres diferentes velocidades, con una duración de infusión de ochenta minutos cada una; esta infusión aporta calorías tanto por debajo como iguales a las de su REE.

Se monitorizan tanto la velocidad de producción de cuerpos cetónicos (C14-beta-hidroxibutirato) como las concentraciones plasmáticas de lactato y octanato. Tres animales recibieron infusión de solución salina y actuaron como controles.

La integridad de la barrera hematoencefálica se valoró con la técnica del azul de Evans, tomándose a la finalización del estudio muestras cerebrales para cuantificar la cantidad de agua cerebral. Tres animales se estudiaron bajo anestesia para obtener EEG de buena calidad y presiones intracraneales.

Resultados:

1. El octanoato plasmático aumentó a $0,37 \pm 0,13$, $0,78 \pm 0,2$ y $1,44 \pm 0,41$ mmol/l durante los tres períodos de infusión.

2. Se objetivaron vómitos, somnolencia y coma con las dos velocidades más altas de infusión de trioctanoín.

3. Las concentraciones y la producción de cuerpos cetónicos aumentaron de 102 ± 15 a 859 ± 54 μ mol/l y de $3,6 \pm 0,43$ a $18,5 \pm 1,7$ μ mol/kg/min, respectivamente, con la más alta velocidad de infusión de trioctanoín.

4. El lactato plasmático aumentó de $1,3 \pm 0,1$ a $4,3 \pm 0,9$ mmol/l con la más alta velocidad de infusión.

Se objetivaron modificaciones EEG, que consistieron en enlentecimiento de las ondas de alta amplitud y en la reducción en la amplitud de los componentes rápidos. No se presentó extravasación del azul de Evans ni se objetivaron cambios en el agua cerebral ni en la presión intracraneal.

Se concluye que los MCT tienen una significativa toxicidad dosis-dependiente sobre el sistema nervioso central en perros. Debido a ello se debe tener precaución, incluyendo la cuidadosa medida de las concentraciones de ácidos grasos de cadena media, al realizar estudios clínicos con MCTs.

23

Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition

Test de función hepática en pacientes que reciben nutrición parenteral

P. J. Clarke, M. J. Ball y M. G. W. Kettlewell
JPEN, 1991, 15:54-59

Se realiza un estudio prospectivo de cinco años de duración que monitoriza los tests de función hepática (TFH) en pacientes que reciben NPT.

Se observa un aumento gradual y progresivo en las concentraciones plasmáticas de bilirrubina, aspartato transaminasa y fosfatasa alcalina. La velocidad de elevación no está aumentada en los pacientes con alteraciones previas al inicio de la NPT en los TFH.

La mitad de los pacientes tienen un episodio de sepsis durante la NPT, pero la alteración global en los TFH no parece ser más común en estos pacientes que en los que

no presentan episodios sépticos.

Los pacientes con enfermedades malignas, los que requieren NPT prolongada y los que precisan regímenes no estándar de NPT son los que más frecuentemente presentan alteraciones en los TFH.

24

Risks and benefits of home parenteral nutrition in the acquired immunodeficiency syndrome

Riesgos y beneficios de la nutrición parenteral domiciliaria en el SIDA

P. Singer, M. M. Rothkopf, V. Kvetan, O. Kirvela, J. Gaare y J. Askanazi
JPEN, 1991, 15:75-79

El tracto gastrointestinal es un órgano diana del virus de inmunodeficiencia. Muchos pacientes SIDA tienen pérdida de peso y dia-

rrrea. La NP puede emplearse para tratar la malnutrición asociada con la malabsorción.

Se revisa retrospectivamente la evolución clínica de 22 pacientes con SIDA y pérdida de peso superior al 10 % que reciben NP domiciliaria (NPD) durante 56,2 paciente-mes.

La pérdida de peso media fue del 21,4 %: la duración media de la NPD fue de 2,55 meses, y la edad media, de 37,4 años.

Quince pacientes ganaron peso, seis se estabilizaron y dos continuaron perdiendo peso. Nueve pacientes volvieron a su actividad previa. Diez murieron. La incidencia de sepsis relacionada con catéter, complicaciones y alteraciones metabólicas fue de 0,12, 0,25 y 0,12/100 catéteres día, respectivamente, lo que resulta similar a lo reportado en otras poblaciones de pacientes que reciben NPD habitualmente.

Se concluye que la NPD induce ganancia de peso y mejoría clínica en la mayor parte de los pacientes, sin objetivarse mayor riesgo de sepsis que en los pacientes neoplásicos.