

Nutrición Hospitalaria

Vol. X. N.º 5. Septiembre-Octubre 1995

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

EDITORIAL

- Nutrición hospitalaria, vehículo científico para todos** 245
J. M. Culebras y A. García de Lorenzo.

ORIGINALES

- Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA).
Nutrición enteral** 246
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco y Grupo NADYA.

- Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA).
Nutrición parenteral** 252
A. I. de Cos Blanco, C. Gómez Candela y Grupo NADYA.

- Grupo de trabajo nacional en nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. NADYA** 258
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco y Grupo NADYA

- Nutrición parenteral domiciliaria en el manejo de pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática** 264
A. Chasco Irigoyen, J. M. Moreno Villares, M. Guibelalde del Castillo, J. M. Moreno Villares, J. Manzanares López, P. Gomis Muñoz, M. León Sanz y C. Vázquez.

- Nuestra experiencia en nutrición enteral ambulatoria (NEA)** 268
R. M. Orduña Espinosa, R. Giménez Martínez, M. Valdivia Garvayo, A. T. Santa-Olalla, E. Roca Fernández-Castany y A. Pérez de la Cruz.

- Nutrición y translocación bacteriana** 272
F. Lozano Sánchez, J. B. Muñoz de la Espada y Merlo Córdoba, F. Javier García-Criado y A. Gómez Alonso.

- Estudio citométrico de tumores colónicos en un modelo de cáncer de colon experimental. Influencia de la dieta** 279
J. J. Afonso Rodríguez, V. Medina Arana, H. Alvarez Argüelles, C. Hernández Calzadilla y F. González Hermoso.

- Fisiología y fisiopatología de la enfermedad postoperatoria. Implicaciones terapéuticas** 286
R. Vara-Thorbeck.

- Hormonas, factores de crecimiento y fármacos en el metabolismo y la nutrición** 297
A. García de Lorenzo y J. M. Culebras.

EDITORIAL

- Hospital nutrition, a scientific vehicle for all** 245
J. M. Culebras and A. García de Lorenzo.

ORIGINALS

- Ambulatory and home artificial nutrition (NADYA). Enteral nutrition** 246
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco and Group NADYA.

- Ambulatory and home artificial nutrition (NADYA). Parenteral nutrition** 252
A. I. de Cos Blanco, C. Gómez Candela and Group NADYA.

- National work group on ambulatory and home artificial nutrition. NADYA** 258
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco and Group NADYA.

- Home parenteral nutrition in the management of patients with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction** 264
A. Chasco Irigoyen, J. M. Moreno Villares, M. Guibelalde del Castillo, J. M. Moreno Villares, J. Manzanares López, P. Gomis Muñoz, M. León Sanz and C. Vázquez.

- Our experience in ambulatory enteral nutrition (AEN)** 268
R. M. Orduña Espinosa, R. Giménez Martínez, M. Valdivia Garvayo, A. T. Santa-Olalla, E. Roca Fernández-Castany and A. Pérez de la Cruz.

- Nutrition and bacteria translocation** 272
F. Lozano Sánchez, J. B. Muñoz de la Espada y Merlo Córdoba, F. Javier García-Criado and A. Gómez Alonso.

- Cytometric study of colon tumors in an experimental colon cancer model. Influence of the diet** 279
J. J. Afonso Rodríguez, V. Medina Arana, H. Alvarez Argüelles, C. Hernández Calzadilla and F. González Hermoso.

- Physiology and physiopathology of the post-operative disease. Therapeutic implications** 286
R. Vara-Thorbeck.

- Hormones, growth factors and drugs in metabolism and nutrition** 297
A. García de Lorenzo and J. M. Culebras.

NUTR. HOSP. (1995) X (5) 245-305 • ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ • S.V.R. 318

Incluida en Index Medicus, Medline, Indice Médico Español, Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning and Administration.

**Nutrición
Hospitalaria**

Nutrición Hospitalaria

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

COORDINACION EDITORIAL

GRUPO AULA MEDICA, S. A.

Madrid

C. I. Venecia-2. Alfa III - Planta 5.^a Oficina 160
Isabel Colbrand, s/n. 28050 Madrid
Telfs.: (91) 358 87 57/85 92/87 62
Fax: (91) 358 90 67

Barcelona

Diagonal, 341, 1.^a-1.^a - 08037 Barcelona
Telfs.: (93) 207 53 12
Fax: (93) 207 69 08

Editor

J. A. Ruiz

Publicidad de Madrid:

J. A. de la Fuente
C. I. Venecia-2. Alfa III - Planta 5.^a Oficina 160
Isabel Colbrand, s/n. 28050 Madrid
Telfs.: (91) 358 86 57/85 92/87 62
Fax: (91) 358 90 67/358 86 54

Publicidad Barcelona:

M. Fortuny
Diagonal, 341, 1.^a-1.^a - 08037 Barcelona
Telfs.: (93) 207 53 12
Fax: (93) 207 69 08

Producción

J. Coello García

Diseño

J. L. Morata

Secretaría de Redacción

C. Muñoz

Datos de la publicación

Nutrición Hospitalaria publica 7 números al año.
La Revista Nutrición Hospitalaria se distribuye entre
los miembros de la SENPE.

Suscripciones

Revista de periodicidad mensual (7 núm. al año).
Precio de suscripción anual:
• 8.500 pesetas (nacional)
• 140 dólares o 19.000 pesetas (extranjero)

**Nuestro departamento de suscripciones es
atendido por *Felicidad Rey***

Telfs.: (91) 358 86 57
Fax: (91) 358 90 67/358 80 67

Cambios de domicilio

Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones cuando éste se produzca. Dirija su carta a la atención de Felicidad Rey.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo **S.V.R. 318**

Dep. Legal: M-34.850-1982
ISSN: 0212-1611

Impreso en papel ecológico

1995 © GRUPO AULA MEDICA, S. A. Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

GRUPO
AULA MEDICA
FORMACIÓN CONTINUADA
GRUPO AULA MEDICA

**Nutrición
Hospitalaria**

Nutrición Hospitalaria

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

DIRECTOR

J. M. CULEBRAS
FERNANDEZ

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
T. BERMEJO VICEDO
P. DE BUSTURIA JIMENO
M. DE OYA OTERO
T. CAPARROS FDEZ. DE AGUILAR
L. C. CAPITAN MORALES
D. CARDONA PERA
S. CELAYA PEREZ
M. CAINZOS FERNANDEZ
R. DENIA LAFUENTE
A. GARCIA IGLESIAS
E. GARCIA IGLESIAS
D. GARCIA RODRIGUEZ
L. GARCIA SANCHO
M. GINER NOGUERAS
J. GOMEZ RUBI
J. GONZALEZ GALLEGO

L. F. GONZALEZ HERMOSO
S. GRISOLIA GARCIA
E. JAURRIETA MAS
J. JIMENEZ JIMENEZ
M. JIMENEZ LENDINEZ
V. JIMENEZ TORRES
F. JORQUERA PLAZA
L. LASSALETA CARBALLO
J. LOPEZ MARTINEZ
R. LOZANO MANTECON
I. MARIN LEON
J. C. MONTEJO GONZALEZ
C. ORTIZ LEYBA
A. ORTIZ GONZALEZ
J. DE OCA BURGUETE
J. ORDOÑEZ GONZALEZ
J. S. PADRO MASSAGUER
V. PALACIOS RUBIO
A. PEREZ DE LA CRUZ
M. PLANAS VILA

J. POTEL LESQUEREUX
N. PRIM VILARO
J. L. PUENTE DOMINGUEZ
J. A. RODRIGUEZ MONTES
C. RONCHERA OMS
F. RUZA TARRIO
J. SALAS SALVADO
J. SANCHEZ NEBRA
C. SANZ HERRANZ
A. SASTRE GALLEGO
A. SITGES SERRA
E. TOSCANO NOVELLA
J. L. DE ULIBARRI LOPEZ
C. VARA THORBECK
G. VARELA MOSQUERA
C. VAZQUEZ MARTINEZ
J. VOLTAS BARO
C. VILLARES GARCIA
J. ZALDUMBIDE AMEZAGA
A. ZARAGAZA MONZON

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.
- 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 entiende 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 × 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 fotoreducción necesaria para adecuarla al ancho de la columna, excepcionalmente al ancho de la página.

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

IX. **Texto en soporte magnético.**—Es deseable que el trabajo íntegro sea remitido en soporte magnético, indicando el programa de tratamiento de textos utilizado.

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 (Aptdo.) 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.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

SENPE

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

Presidente

- S. SCHWARTZ
RIERA

Vicepresidente

- A. GARCIA
DE LORENZO
Y MATEOS

Secretario

- S. CELAYA
PEREZ

Tesorero

- J. SANCHEZ
NEBRA

Vocales

- M. A. GASSULL
(COORDINADOR CCE)
- A. SITGES-SERRA
- C. VILLARES
- S. RUIZ SANTANA
- E. DIAZ BELACORTU

Presidente de honor

- J. M. CULEBRAS
FERNANDEZ

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. VAZQUEZ MATA
- J. VOLTAS BARO
- J. ZALDUMBIDE AMEZAGA

SUMARIO

EDITORIAL

- NUTRICION HOSPITALARIA, VEHICULO CIENTIFICO PARA TODOS 245
J. M. Culebras y A. García de Lorenzo.

ORIGINALES

- NUTRICION ARTIFICIAL DOMICILIARIA Y AMBULATORIA (NADYA). NUTRICION
ENTERAL 246
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco y Grupo NADYA.
- NUTRICION ARTIFICIAL DOMICILIARIA Y AMBULATORIA (NADYA). NUTRICION
PARENTERAL 252
A. I. de Cos Blanco, C. Gómez Candela y Grupo NADYA
- GRUPO DE TRABAJO NACIONAL EN NUTRICION ARTIFICIAL DOMICILIARIA
Y AMBULATORIA. NADYA 258
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco y sGrupo NADYA.
- NUTRICION PARENTERAL DOMICILIARIA EN EL MANEJO DE PACIENTES CON
PSEUDOOBSTRUCCION INTESTINAL CRONICA IDIOPATICA 264
A. Chasco Irigoyen, J. M. Moreno Villares, M. Guibelalde del Castillo, J. M. Moreno Villares,
J. Manzanares López, P. Gomis Muñoz, M. León Sanz y C. Vázquez.
- NUESTRA EXPERIENCIA EN NUTRICION ENTERAL AMBULATORIA (NEA)..... 268
R. M. Orduña Espinosa, R. Giménez Martínez, M. Valdivia Garvayo, A. T. Santa-Olalla, E. Roca
Fernández-Castanys y A. Pérez de la Cruz.
- NUTRICION Y TRANSLOCACION BACTERIANA..... 272
F. Lozano Sánchez, J. B. Muñoz de la Espada y Merlo Córdoba, F. Javier García-Criado y A. Gómez
Alonso.
- ESTUDIO CITOMETRICO DE TUMORES COLONICOS EN UN MODELO DE CANCER DE
COLON EXPERIMENTAL. INFLUENCIA DE LA DIETA 279
J. J. Afonso Rodríguez, V. Medina Arana, H. Alvarez Argüelles, C. Hernández Calzadilla
y F. González Hermoso.
- FISIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD POSTOPERATORIA.
IMPLICACIONES TERAPEUTICAS 286
R. Vara-Thorbeck.
- HORMONAS, FACTORES DE CRECIMIENTO Y FARMACOS EN EL METABOLISMO Y LA
NUTRICION 297
A. García de Lorenzo y J. M. Culebras.

SUMMARY

EDITORIAL

- HOSPITAL NUTRITION, A SCIENTIFIC VEHICLE FOR ALL 245
J. M. Culebras and A. García de Lorenzo.

ORIGINALS

- AMBULATORY AND HOME ARTIFICIAL NUTRITION (NADYA). ENTERAL NUTRITION 246
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco and Grupo NADYA.
- AMBULATORY AND HOME ARTIFICIAL NUTRITION (NADYA). PARENTERAL
NUTRITION 252
A. I. de Cos Blanco, C. Gómez Candela and Grupo NADYA.
- NATIONAL WORK GROUP ON AMBULATORY AND HOME ARTIFICIAL NUTRITION.
NADYA 258
C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco and Group NADYA.
- AT HOME PARENTERAL NUTRITION IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH
CHRONIC IDIOPATHIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION 264
A. Chasco Irigoyen, J. M. Moreno Villares, M. Guibelalde del Castillo, J. M. Moreno Villares,
J. Manzanares López, P. Gomis Muñoz, M. León Sanz and C. Vázquez.
- OUR EXPERIENCE IN AMBULATORY ENTERAL NUTRITION (AEN) 268
R. M. Orduña Espinosa, R. Giménez Martínez, M. Valdivia Garvayo, A. T. Santa-Olalla, E. Roca
Fernández-Castany and A. Pérez de la Cruz.
- NUTRITION AND BACTERIA TRANSLOCATION 272
F. Lozano Sánchez, J. B. Muñoz de la Espada y Merlo Córdoba, F. Javier García-Criado
and A. Gómez Alonso.
- CYTOMETRIC STUDY OF COLON TUMORS IN AN EXPERIMENTAL COLON CANCER
MODEL. INFLUENCE OF THE DIET 279
J. J. Afonso Rodríguez, V. Medina Arana, H. Alvarez Argüelles, C. Hernández Calzadilla
and F. González Hermoso.
- PHYSIOLOGY AND PHYSIOPATHOLOGY OF THE POST-OPERATIVE DISEASE.
THERAPEUTIC IMPLICATIONS 286
R. Vara-Thorbeck.
- HORMONES, GROWTH FACTORS AND DRUGS IN METABOLISM AND NUTRITION 297
A. García de Lorenzo and J. M. Culebras.

Editorial

Nutrición Hospitalaria, vehículo científico para todos

J. M. Culebras* y A. García de Lorenzo**

* *Director de NUTRICIÓN HOSPITALARIA.* ** *Redactor Jefe de NUTRICIÓN HOSPITALARIA.*

La revista NUTRICIÓN HOSPITALARIA, órgano oficial de la SENPE, ha alcanzado unas cotas de implantación y penetración en los ambientes científicos nacionales e internacionales difícilmente imaginables por sus impulsores¹. Todo ello ha sido fruto de un esfuerzo científico serio de todos y, ¿por qué no decirlo?, por la suerte de haber vivido en el momento oportuno y en el lugar oportuno para rellenar el vacío creado por el impulso de la nutrición artificial en nuestro país y en el mundo entero civilizado, por el desarrollo de la sanidad pública española, que, a pesar de sus graves conflictos actuales, ha alcanzado un lugar de vanguardia, por el apoyo de la industria y por la legión de jóvenes profesionales deseosos de hacer cosas y contribuir al progreso de la nutrición en nuestro país.

Poner fronteras al progreso es siempre negativo. Por ello siempre hemos alentado la extensión de nuestro campo de acción. Nuestra revista ha recibido contribuciones de grupos investigadores extranjeros, contribuciones en inglés, contribuciones sobre temas aparentemente algo alejados de lo que es propiamente la nutrición hospitalaria, siempre bajo la convicción de que la ciencia es universal, como también lo es el progreso.

¿Acaso debería la revista aceptar exclusivamente trabajos de sus socios? ¿Debemos ceñirnos a temas de nutrición hospitalaria? La respuesta ha de ser rotundamente negativa. El progreso debe venir de la amplitud de campos explorados, de la cooperación con otros grupos y de la aproximación a colectivos con distintos puntos de mira. Mezquino sería por nuestra parte obstaculizar el uso de nuestro órgano científico a otros colectivos. Por el contrario, su incorporación a nuestras páginas las enriquece, nos permite alcanzar otros foros y nos ayuda a mantener la estabilidad científica, ampliando el número de lectores.

De manera esporádica NUTRICIÓN HOSPITALARIA ha publicado en sus páginas conclusiones y resúmenes de sociedades científicas ajenas a la SENPE. Así, en 1994, se publicaron en inglés 31 resúmenes de la V Reunión del Grupo Europeo de estudio del trasplante de intestino y NUTRICIÓN HOSPITALARIA fue distribuida en el curso de la reunión, celebrada en Sitges (Barcelona) los días 18-21 de mayo de aquel año².

Con anterioridad, NUTRICIÓN HOSPITALARIA publicó los resúmenes del VII Symposium Internacional de Nutrición, celebrado en Reus bajo la dirección del doctor J. Salas y con el patrocinio de diversas asociaciones científicas catalanas³.

Hoy nuestra revista dedica sus páginas, casi en su totalidad, a dos grupos científicos, ajenos a SENPE, pero dedicados a nutrición. Por un lado, el Grupo NADYA, constituido fundamentalmente por profesionales de Unidades de Nutrición asociados para el estudio de la nutrición ambulatoria, nos ha confiado para su publicación tres trabajos originales, interesantísimos, sobre la nutrición ambulatoria en España. Por otro lado, IASMEN nos remite las cuatro ponencias que se presentaron en el curso de la primera reunión del Capítulo español, celebrada en Madrid a finales del año pasado. IASMEN agrupa a cirujanos de todo el mundo interesados en el estudio del metabolismo y de la nutrición en relación con la cirugía.

No es aventurado por parte de NUTRICIÓN HOSPITALARIA suponer que abrir las páginas a estos dos grupos científicos es una ventaja para ellos. De no haber utilizado esta revista podían haber acudido a otras, aunque no cabe duda que ésta estaba «a tiro de piedra» y, probablemente, cumpla dignamente con su intención de alcanzar una audiencia amplia. Pero para NUTRICIÓN HOSPITALARIA contar con la colaboración de dos grupos de tanto peso específico es un espaldarazo. Una revista, como cualquier empresa colectiva, necesita de todo y de todos para funcionar. Un fallo, por pequeño que sea, incluso en aspectos colaterales, tareas editoriales, distribución, financiación, aspecto estético, etc., puede dar al traste con la publicación y los responsables hemos de estar vigilantes en todo momento. Pero el verdadero y único motor es el contenido científico que, a su vez, engrasa todos los demás aspectos.

Contribuciones científicas, de grupos o asociaciones distintas a la SENPE, incluso aunque a ojos miopes pudieran parecer competidoras, serán siempre bien recibidas en nuestras páginas. Si queremos que NUTRICIÓN HOSPITALARIA dure cien años debemos estimular para que sea de todos los científicos y de todos los colectivos. Viviendo en simbiosis llegaremos todos mucho más lejos.

Bibliografía

1. Culebras JM: La SENPE (Editorial). Boletín de SENPE, 1979, 1:3-4.
2. Resúmenes de la V Reunión del Grupo de Estudio Europeo de Trasplante de Intestino. *Nutr Hosp*, 1994, 9:205-236.
3. Resúmenes del VII Symposium Internacional de Nutrición, Reus. *Nutr Hosp*, 1991, 6:121-131.

Original

Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA). Nutrición enteral

C. Gómez Candela. A. I. de Cos Blanco y Grupo NADYA

Grupo NADYA: C. Vázquez, S. Celaya, P. P. García Luna, A. Pérez de la Cruz, P. Gómez Enterría, M. Segura, A. Zarazaga, P. de Juana, J. Sánchez Nebra, P. Riobo, M. A. Santos Ruiz, J. Ordóñez, E. Ibáñez, P. Montañes, L. Laborda, A. Cortezón, F. Ardiz Posada, C. García Arcal, A. Navarro, M. D. Carbonell, E. Morejón, A. Ayúcar, C. Pedrón, M. León, N. Ibáñez, M. Armero, C. Pérez, M. J. Rey, A. Alvarez, A. Barral y cols.

Resumen

La nutrición enteral domiciliaria es, hoy en día, una alternativa terapéutica aplicable a un gran número de pacientes que sólo requieren hospitalización por el tratamiento nutricional, mejorando su calidad de vida y disminuyendo costes.

La experiencia en este campo es amplia en otros países y pensamos que de utilización creciente en España. Para conocer con más precisión esta situación se han evaluado datos de 589 pacientes procedentes de 25 hospitales de toda la geografía nacional.

Analizada la enfermedad que motivó la instauración de nutrición enteral, las alteraciones neurológicas y procesos tumorales son las causas más frecuentes. En el momento de hacer la indicación, únicamente el 50 % de los pacientes eran subsidiarios de terapia curativa.

Se ha utilizado mayoritariamente la sonda nasogástrica (69 %), aun durante periodos de tiempo muy prolongados. La fórmula de nutrición enteral más utilizada ha sido la estándar, posiblemente debido a la dificultad de adquisición de otros tipos de fórmulas más que a la exclusiva indicación de la misma. Es frecuente la administración de la fórmula con jeringa (44 %) y en emboladas (41 %). La financiación de la fórmula y material de infusión necesario ha sido asumida principalmente por el hospital de referencia.

Las complicaciones que se registraron fueron escasas (0,18 episodios/paciente) y de carácter leve, de tipo gastrointestinal o mecánicas, que pudieron resolverse en el domicilio familiar.

El seguimiento del paciente se hizo en un porcentaje similar por los servicios de nutrición, los equipos de hospitalización a domicilio y de forma coordinada entre nutrición-atención primaria. El 23 % de los pacientes finalizaron el tratamiento por mejoría, el 20 % fallecieron y el 15 % continuaban. Se desconocía la evolución del resto.

AMBULATORY AND HOME ARTIFICIAL NUTRITION (NADYA). ENTERAL NUTRITION

Abstract

Home enteral nutrition is, at present, a therapeutic alternative which can be applied to a great number of patients who only require hospitalization for the nutritional treatment, thus improving their quality of life and reducing costs.

The experience in this field is great in other countries, and we believe its use is growing in Spain. To better understand this situation, the data of 589 patients from 25 hospitals of the entire national territory, have been evaluated.

When analyzing the diseases which led to the instigation of enteral nutrition, the most frequent causes were found to be neurological afflictions and tumoral processes. At the time of establishing the indication, only 50 % of the patients were undergoing curative therapy.

The nasogastric tube was used in the majority of cases (69 %), even during prolonged periods of time. The formula of enteral nutrition which was most used was the standard, possibly due to the difficulty of acquiring other types of formulas when this is not specifically indicated. The formula is frequently administered by syringe (44 %) and by bolus (41 %). The cost of the formula and the necessary infusion material, was mainly carried by the referring hospital.

The complications registered were rare (0,18 episodes/patient) and of a slight character, of gastrointestinal of mechanical origin, which could be resolved in the home.

The follow up of the patient was done in similar percentages by the Departments of Nutrition, by the at home hospitalization teams, and, in a coordinated way, between Nutrition and Primary Attention. 23 % of the patients finished the treatment due to improvement, 20 % died, and 15 % continued treatment. The evolution of the remainder is unknown.

These results confirm that home enteral nutrition is

Recibido: 10-IX-1994.

Aceptado: 3-II-1995.

* Resultados del Grupo Nacional de Trabajo en NAD presentados el día 4 de noviembre de 1992. I Jornada de Nutrición Artificial Domiciliaria. Hospital La Paz. Madrid.

Estos resultados confirman que la nutrición enteral domiciliaria es una alternativa con gran futuro, más humanizada para el paciente y menos costosa para el sistema sanitario, e indican la necesidad de un cambio en la reglamentación sanitaria referente a esta asistencia domiciliaria.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:246-251)

Palabras clave: *Nutrición. Ambulatoria. Domiciliaria. Enteral. Indicaciones.*

Introducción

La nutrición enteral domiciliaria ha venido convirtiéndose en los últimos años en una práctica habitual dentro del soporte nutricional. Esta modalidad terapéutica emergente, que surge en respuesta a hospitalizaciones prolongadas debidas exclusivamente a la provisión de nutrientes, se aplica generalmente a pacientes con una evolución satisfactoria que no disponen de una vía oral útil para alimentación.

El amplio desarrollo tecnológico aplicado a la nutrición ha permitido una infusión segura y efectiva de nutrientes vía enteral en el entorno domiciliar, aunque existen, sin embargo, una gran variedad de factores que dificultan su uso, no sólo en cuanto a medios sino especialmente en el seguimiento de los pacientes¹⁻⁴.

La nutrición enteral instaurada en el domicilio del paciente supone una reducción de costes en comparación con la atención hospitalaria, así como una asistencia más humanizada que implica una mejoría notable en la sensación de bienestar psicosocial del enfermo.

Con la idea de analizar la experiencia vivida en nuestro país en esta área, y el objetivo de crear un grupo de trabajo que pueda sentar las bases de actuación en este campo, diferentes equipos de nutrición procedentes de 25 hospitales de la geografía nacional se han reunido aportando datos sobre distintos aspectos de la indicación y evolución de los pacientes sometidos a tratamiento nutricional domiciliar.

Material y métodos

Por medio de un cuestionario cerrado se interrogó sobre el diagnóstico que motivó la indicación y las características de la misma, sobre las vías de acceso y tipos de fórmulas utilizadas, así como sobre la pauta de administración, suministro de material y las características del seguimiento del paciente. Se registraron asimismo las complicaciones asociadas al tratamiento y los resultados obtenidos.

Los cuestionamientos fueron distribuidos en hospitales que contaban con equipos que podían tener experiencia en el soporte nutricional domiciliar. Previamente se establecieron contactos con los distintos grupos, y aquellos que quisieron participar aportaron sus datos. Se procedió, siempre que fue

an alternative with great future, more human for the patient, and less costly for the health care system, and they indicate the need for a change in the health care rules referring to this at home assistance.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:246-251)

Key words: *Ambulatory Nutrition. Home artificial nutrition. Enteral. Indications.*

posible, a la sensibilización de los profesionales en esta área, manejándose la necesidad de resultados globales a nivel nacional y creación futura de un grupo de trabajo en este campo.

Un total de 10 equipos, en su mayoría multidisciplinares, remitieron sus datos (que no corresponden en algunos casos al 100 % de su actividad), y éstos fueron tratados en ordenador personal, utilizando el paquete estadístico Sigma Plus. Se aplican las fórmulas básicas de la estadística descriptiva para variables cuanti y cualitativas.

Resultados

Se evalúan un total de 589 casos de nutrición enteral domiciliaria (60 % varones, 40 % mujeres) con una edad media de sesenta y dos años (16-90 años).

Enfermedad primaria

Analizando el diagnóstico principal que motivó la indicación de nutrición enteral domiciliaria encontramos que el mayor porcentaje de casos fue por patología neurológica (32 %), seguida de patología tumoral del área orofaríngea y máxilo-facial (26 %) y de patología digestiva por carcinoma (19 %). En similar proporción se objetivan la patología digestiva no tumoral, la existencia de un síndrome constitucional y otros cuadros (8, 7 y 8 %, respectivamente) (fig. 1).

Investigada la existencia de criterios de exclusión en la indicación de nutrición enteral domiciliaria, el más utilizado fue la incapacidad de manejo (50 %), seguido de la existencia de enfermedad terminal (25 %) y de SIDA (8 %).

Situación del paciente

En el momento de hacer la indicación, únicamente el 50 % de los pacientes eran subsidiarios de terapia curativa. Sin embargo, cuando se indica la nutrición enteral domiciliaria, ésta asume característica de permanente en el 64 % de los mismos precisándola de forma transitoria el 36 %.

Vías de acceso

Con diferencia la vía de acceso más utilizada fue la sonda nasogástrica (69 %), seguida de la gastrostomía (12 %) y yeyunostomía (8 %) (fig. 2).

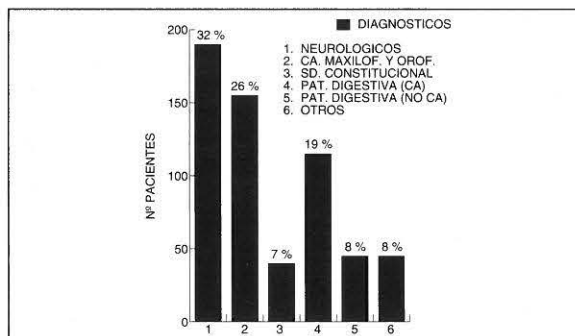


Fig. 1.—Distribución de pacientes. Diagnóstico.

Educación

El entrenamiento que recibió el paciente, si bien se consideró imprescindible, realizándose en todos los casos, sólo fue protocolizado, demostrando el paciente competencia en el manejo y cuidados de la vía de acceso, en la administración y los cuidados de la fórmula y en el reconocimiento y actitud a seguir en relación con las principales complicaciones en el 47 % de los casos.

Fórmulas enterales

El tipo de fórmula más utilizada es la estándar o polimérica (64,2 %), siéndolo en segundo lugar las especiales (13,8 %) con características distintas en relación a sus aplicaciones, destacan dentro de estas últimas las aptas para insuficiencia renal o diabetes. En tercer lugar se sitúan las fórmulas hiperproteicas (11,2 %) (fig. 3).

Tipos de administración

Analizada la forma en que la nutrición enteral fue administrada, encontramos que la modalidad más habitual fue en emboladas (41,8 %), seguida de la infusión intermitente o discontinua (21,9 %) y de la infusión continua durante el día con descanso nocturno (20 %). Veintinueve pacientes, fueron candidatos a aporte exclusivamente nocturno. La jeringa fue el medio de infusión más utilizado (44,8 %), usando bomba de infusión el 12,9 % de los pacientes. El

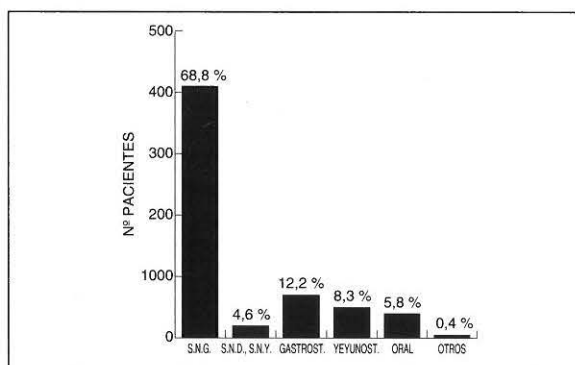


Fig. 2.—Distribución de pacientes. Vías de acceso.

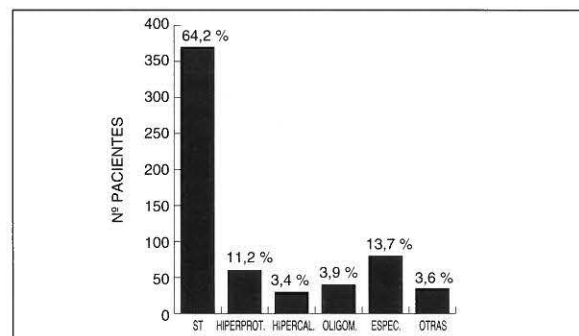


Fig. 3.—Distribución de pacientes. Fórmulas utilizadas.

7,5 % de los pacientes no precisan medio de infusión ya que ingieren la alimentación vía oral (fig. 4).

Suministro de material y fórmula

Mientras que la fórmula es suministrada tanto por el Área de Salud (32 %) como por el hospital de referencia (53,8 %), el material de infusión es suministrado mayoritariamente por el hospital de referencia (83,7 %) (fig. 5).

Seguimiento

El seguimiento del paciente con nutrición enteral domiciliaria se hizo en porcentaje similar por el equipo de hospitalización a domicilio (31 %), por los servicios de nutrición (29 %) y en forma coordinada entre el área y el hospital (31 %). El seguimiento realizado en las unidades de nutrición hospitalaria, incluía la valoración del estado nutricional, con evaluaciones antropométricas y bioquímicas, adecuación de la fórmula y entrenamiento del paciente, así como tratamiento de las complicaciones que pudiesen asociarse. Estas revisiones han sido realizadas mayoritariamente en periodos que oscilan de uno a tres meses. En un 46 % de los casos sólo se realizó una valoración inicial.

Complicaciones

Se registraron un total de 111 complicaciones (0,18 episodios/paciente). La complicación más habitual es la gastrointestinal (diarrea, estreñimiento...), seguida de la mecánica (pérdida, obstrucción de la sonda, etcétera).

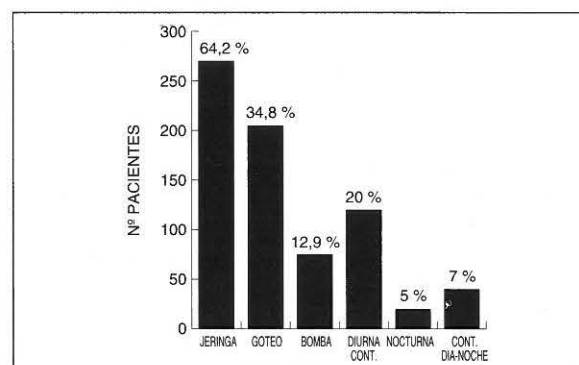


Fig. 4.—Distribución de pacientes. Medio de infusión y pauta.

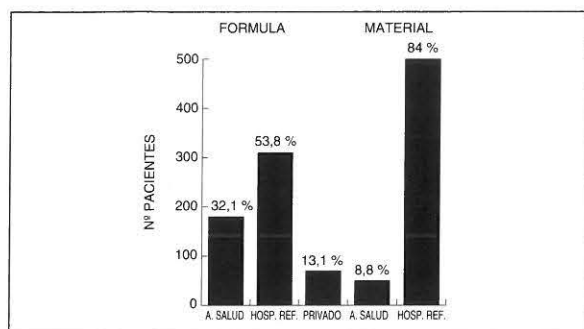


Fig. 5.—Distribución de pacientes. Suministro de material y fórmula.

Finalización del tratamiento

El 23 % de los pacientes finalizaron el tratamiento, retirándose el soporte enteral por mejoría y utilización de la vía oral para su alimentación. El 15 % continuaban en tratamiento en el momento del estudio. Habían fallecido el 20 %. No se conoce la evolución del 25,5 % de los pacientes (fig. 6).

Se demostró mejoría del estado nutricional en el 67 % de los pacientes a los que se les hizo el seguimiento nutricional.

Discusión

No disponemos de datos precisos que muestren el perfil del soporte enteral domiciliario en España. A pesar de que los grupos participantes hicieron constar que se habían tomado datos de aquellos pacientes de los que se disponía información en el momento del estudio, y que éstos no suponían el número total de pacientes tratados, y que no todos los grupos con actividad en el campo de la nutrición enteral domiciliaria aportaron sus resultados, la muestra valorada (589 pacientes), puede orientarnos sobre esta modalidad terapéutica en nuestro país y aproximarnos a la situación real.

Tal como está descrito en otros trabajos⁷⁻⁹, es la patología neurológica, abarcando desde accidentes cerebro-vasculares a demencia o esclerosis en placas, por citar algunas, la causa que más frecuentemente nos obliga a indicar una nutrición enteral domiciliaria.

La presencia de procesos tumorales, especialmente de aquellos que por su localización dificultan el normal proceso de ingestión, digestión y absorción de

nutrientes, como es el caso de los tumores del área orofaríngea, máxilo-facial, esofágica o gástrica se sitúan en segundo lugar. Hay además otra gran variedad de procesos que bien por dificultar la ingesta o por la existencia de una intensa anorexia obligan a indicar este tratamiento.

Analizando la existencia de algún criterio de exclusión para indicar nutrición enteral domiciliaria, obtuvimos que el más habitual es la incapacidad de manejo de la alimentación por parte del paciente y su familia, si bien se considera que un adecuado entrenamiento puede subsanar en parte esta situación¹⁰.

La mayoría de los equipos (75 %) indican nutrición enteral domiciliaria en pacientes terminales para intentar mejorar su calidad de vida estando en su domicilio, y/o para aportar al menos un mínimo de agua y nutrientes. Esta modalidad terapéutica ha sido aplicada fundamentalmente en pacientes sin expectativas de vida en un plazo corto de tiempo.

Cuando analizamos las vías de acceso, encontramos que a pesar de tratarse de nutrición enteral (indicada para períodos prolongados de tiempo), la vía más utilizada es la sonda nasogástrica. Las gastrostomías y yeyunostomías endoscópicas o quirúrgicas, preferibles para las nutriciones a largo plazo por la enorme ganancia en confort para el paciente, están escasamente representadas en la muestra estudiada aunque es esperable una creciente utilización.

La posibilidad de realizar enterostomías percutáneas mediante técnicas endoscópicas o radiológicas ha facilitado de forma notable el tratamiento enteral domiciliario¹¹⁻¹⁴.

La yeyunostomía, vía de acceso cuyo manejo es bastante más complicado para uso domiciliario, ha sido utilizada en el 8 % de los pacientes, y básicamente en aquellos que tenían una obstrucción a nivel tracto gastrointestinal superior (estenosis esofágica o pilórica por carcinoma u otro motivo), en los que es imprescindible.

Un pequeño porcentaje de pacientes ingieren por vía oral las fórmulas enterales, básicamente aquellos que sólo toleraban una consistencia líquida (esteno-sis digestiva incompleta) o bien por precisar una alimentación químicamente definida en casos de malabsorción.

El hecho de que en muchas Comunidades Autónomas de nuestro país no se puedan dispensar libremente todo tipo de fórmulas de nutrición enteral nos obliga a pensar que los datos obtenidos pueden no ser un fiel reflejo de las necesidades existentes. En relación a esta situación la fórmula estándar (de fácil suministro) ha sido, con mucha diferencia, la más utilizada.

La indicación del conjunto de fórmulas que denominamos especiales y que se indican para procesos patológicos concretos (diabetes, insuficiencia renal, etcétera) se sitúa en segundo lugar. Es, sin embargo, difícil de explicar el hecho de que siendo un 8,3 % del total de las vías de acceso la yeyunostomía, sola-

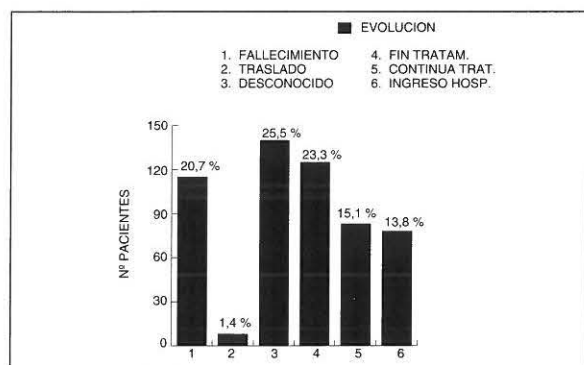


Fig. 6.—Distribución de pacientes. Evolución.

mente se indique algo menos de un 4 % de fórmulas oligoméricas, adecuadas en estos casos. Estos hechos sugieren que en ocasiones la elección de la fórmula, puede estar supeditada a la disponibilidad de las mismas antes que a la situación clínica del paciente, como sería deseable^{15, 16}.

Analizando los datos obtenidos de la pauta de administración y el medio de infusión utilizado, parece evidente que prácticamente la mitad de los pacientes en tratamiento utilizan la infusión con jeringa en forma de emboladas. Manejamos esta información como resultado de una progresiva tolerancia a la infusión en menores períodos de tiempo, asociada a un mayor tiempo de actividades de relación con el entorno, objetivo de la NED y que supone mejorar la calidad de vida del paciente. La infusión continua durante veinticuatro horas se utiliza de forma poco habitual, optándose con mayor frecuencia por la infusión con goteo en período nocturno o durante parte del día (de menor actividad), descansando el paciente por la noche.

La utilización de bomba de infusión se restringe a un porcentaje escaso de pacientes (13 %), incluyendo los que requieren administración en yeyuno, para los que es obligada su utilización¹⁷ y en menor proporción para aquellos que precisan de una infusión continua durante veinticuatro horas o que se realice básicamente en el período nocturno.

El material que se precisa para hacer posible la infusión de NED (incluyendo tapones de goma, sistemas de goteo, sondas de repuesto, bombas, jeringas...) es suministrado mayoritariamente por el hospital de referencia. Algo semejante sucede cuando se analiza qué entidad es la suministradora habitual de las fórmulas de nutrición enteral, aunque en este caso el Área de Salud ya empieza a asumir en parte esta función. Esta situación, no similar a la de otros países, es diferente en las distintas comunidades, y depende de las decisiones tomadas por las autoridades sanitarias de cada comunidad. De hecho, en algunas comunidades autónomas existe la libre dispensación de cualquier tipo de fórmula de nutrición enteral.

La situación es lo suficientemente confusa como para que sea necesario el diseñar un modelo de actuación a seguir por las diferentes comunidades, pensando en facilitarle al paciente la adquisición de todo aquello necesario para su tratamiento.

Aunque se contesta que cerca del 50 % de los pacientes que salieron del hospital con NED fueron sometidos a un entrenamiento protocolizado, la mayoría de los equipos no disponen de protocolos formales. Parece razonable organizar un entrenamiento dirigido al paciente para cada una de las diferentes modalidades (yeyunostomías, PEG...), así como para el personal educador, tal y como es habitual en países con mayor casuística^{10, 17, 18}.

El seguimiento del paciente se hace prácticamente en igual porcentaje por el equipo de hospitalización

a domicilio, por el equipo de nutrición del hospital de referencia o por un medio de un sistema coordinado entre el Área de Salud y el hospital de referencia. Los pacientes en régimen de NED, al no requerir cuidados específicos extrahospitalarios, no suelen ser evaluados por los equipos de atención primaria, como estructura de seguimiento independiente, en su mantenimiento.

La hospitalización a domicilio es una modalidad de asistencia sanitaria puesta en marcha recientemente en nuestro país^{19, 20}. Aunque no todos los hospitales disponen de este equipo, un gran número de ellos sí lo tienen, considerándose efectivos a la hora de monitorizar pacientes con NE. Es deseable la definición de las estructuras responsables del seguimiento de estos pacientes en las distintas Áreas de Salud²¹.

Si bien en el seguimiento se incluye, prácticamente en el 100 % de los casos, la adecuación de la fórmula, el reentrenamiento del paciente, evaluación bioquímica y el tratamiento de las complicaciones, no se hizo en todos los casos (33 %) una evolución antropométrica; esto se justifica por la no utilización rutinaria de esta evaluación en el Área de Salud y por parte del equipo de hospitalización a domicilio.

Una vez que el paciente es entrenado y dado de alta, acude a revisión o establece contacto con sus terapeutas en aproximadamente la mitad de los casos. Es llamativa la ausencia de información referente a un gran número de pacientes (± 50 %) en tratamiento, posiblemente en relación con una inadecuada coordinación de estructuras sanitarias.

La frecuencia en la monitorización del seguimiento se sitúa en rangos razonables teniendo en cuenta que se trata de pacientes lo suficientemente estables como para estar en su domicilio.

Dada la experiencia existente respecto a complicaciones asociadas al tratamiento con nutrición enteral, se valoran tres grupos de alteraciones: 1) gastrointestinales (incluyendo diarrea, estreñimiento...); 2) mecánicas (obstrucción de la sonda, pérdida de la sonda...), y 3) metabólicas (hiponatremia, hiperglucemia...).

La media de 0,18 complicaciones por paciente, teniendo en cuenta la larga duración de la NED en muchos de ellos, es ciertamente escasa²². Este hecho puede estar en relación con ausencias en el registro de episodios considerados de escasa trascendencia²³.

En cualquier caso, puede afirmarse que el número de complicaciones es escaso y en rango similar al de otros autores²⁴⁻²⁷, y que al ser las más frecuentes las gastrointestinales, éstas son evaluadas como de poca gravedad y resueltas en la mayoría de los casos por el paciente o su familia. En nuestra muestra no se refleja la complicación más importante, la neumonía por aspiración, que obliga, ante la sospecha, a hospitalización inmediata.

En casi un 25 % de los pacientes se suspendió el tratamiento por mejoría, cifra no muy alejada del

35 % en que fue indicada con carácter transitorio. Aunque solo constan un 20 % de pacientes fallecidos, es evidente que esta cifra sería mucho más alta si el seguimiento se hubiese extendido a mayor número de pacientes, ya que cerca del 50 % eran terminales al inicio del tratamiento. Es probable que un gran número de pacientes, de los que no consta evolución, hayan fallecido.

De todos aquellos pacientes que iniciaron la NED (en total 589) sólo 83 continuaban tratamiento en el momento del registro. Si sumamos los que continúan y los que finalizaron el tratamiento, obtenemos una cifra próxima al 50 %, equivalente al total de casos que eran subsidiarios de mejorar clínicamente y no tenían una enfermedad que condicionase una muerte próxima.

Conclusiones

Aunque existe una experiencia amplia en este tipo de atención nutricional, en España, aún hoy, la situación no es la más deseable.

No se han generalizado unidades de nutrición ni equipos de atención domiciliaria en nuestros hospitales que puedan dar una cobertura satisfactoria a estos pacientes.

Mantenemos un perfil de asistencia dirigido fundamentalmente a crónicos (no se demuestra manejo en periodos cortos de tiempo); se utilizan en muchas ocasiones accesos conservadores claramente inadecuados y no es adecuada la infraestructura de entrenamiento, seguimiento y suministros (material sanitario, fórmulas...), debido a ello puede empeorar la calidad de vida del paciente.

A pesar de ello, la nutrición enteral domiciliaria se vislumbra como una alternativa terapéutica, más humanizada para el paciente y menos costosa para el sistema sanitario, que la hospitalización prolongada^{28, 29}.

La escasez de complicaciones y la buena aceptación por parte de los pacientes justifica, por tanto, el desarrollo de una nutrición enteral planteada como efectiva, para mantener el estado nutricional y mejorar la calidad de vida del enfermo, en el entorno familiar.

Es necesario todavía mucho esfuerzo y comunicación de todas las experiencias existentes concretas, y un marcado cambio en la reglamentación sanitaria referente a la asistencia domiciliaria, para dar forma a un soporte nutricional, seguro y eficaz llevado a cabo en el domicilio del paciente.

Bibliografía

- Nelson JK y Fleming CR: Home enteral nutrition for the adult. En: Romeau JL. *Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding*. Wb. Saunders CO, 1990, págs. 450-462.
- Orr ME: Nutritional support in home care. *Nurs Clin North Am*, 1989, 24(2):437-445.
- Bastian CH y Driscoll RH: Enteral tube feeding at home. En: Rombeau JL, Caldwell MA. *Enteral and tube feeding*. Philadelphia, Wb Saunders, 1984, págs. 494-512.
- Monturo CA: Enteral access device selection. *Nutr Clin Pract*, 1990, 5:207-213.
- Vázquez C, Santos M, Riarola C y López M: *Vademécum de Nutrición Artificial*. Ed. Jarpyo, 2.ª ed. Madrid, 1991.
- Park RH, Galloway A, Russell RT, Ewing AB y cols.: Home sweet HEN: a guide to home enteral nutrition. *Br J Clin Pract*, 1992, 46:105-110.
- Gerard M y Robert D: Nutrition Entérale et Parentérale chronique en pathologie digestive. Application a domicile. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*, 1992, 28:29-36.
- Navarro A, García Luna PP y cols.: Nutrición enteral en domicilio. En: García Luna PP. *Introducción a la nutrición clínica y dietética*. Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 1990, págs. 273-284.
- Kester L, Pruchnowski A, Schulze M y cols.: Two-year experience in home enteral nutrition. *Clinical Nutrition* 1992, 11 (suppl):107.
- Standars for Home Nutrition Support: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 1992, 7:65-69.
- Gibson S y Werning BL: Percutaneous endoscopic gastrostomy in the management of head and neck carcinoma. *Laryngoscope*, 1992, 102:977-980.
- Silk DBA: Towards the optimization of enteral nutrition. *Clinical Nutrition*, 1987, 6:61-74.
- Hull MA, Rawlings J, Murray FE y Allison SP: An audit of 22 patient years of home enteral nutrition using endoscopic gastrostomy. *Clinical Nutrition*, 1992, 11 (suppl):107 (A).
- Saks BA y Glotzer DJ: Percutaneous reestablishment of feeding gastrostomies. *Surgery*, 1979, 85:575-576.
- Center for food safety and applied nutrition food and drug administration. Department of health and human services. Guidelines for the scientific review of enteral food products for special medical purposes. *JPEN*, 1991, 15 (suppl):995-1425.
- Vázquez C, Santos M, Gálvez MA y cols.: Evolución de las fórmulas enterales comercializadas en España en el período 1988-91. *Nutr Hosp*, 1989, 3:33-53.
- McCrae JA y Hall HH: Current practices for home enteral nutrition. *J Am Diet Assoc*, 1989, 89(2):233-240.
- Skipper A y Rotman N: A survey of the role of the dietitian in preparing patients for home enteral feeding. *J Am Diet Assoc*, 1990, 90(7):934-944.
- Melero JM, Navarro A, Moreno JL y Duque A: La hospitalización domiciliaria: una realidad creciente en nuestro país. *Medicina Clínica*, 1987, 88:607.
- Sarabia J: La hospitalización domiciliaria: una nueva opción asistencial. *Policlínica*, 1982, 13:20-27.
- Compher CW, Colaizzo TM y Rieke S: Changes in nutrition support services between 1984 and 1986. *J Am Diet Assoc*, 1989, 89:1452-1457.
- Newmark SR, Simpson MS, Beskitt MP y cols.: Home tube feeding for long-term nutritional support. *J Parenter Enter Nutr*, 1981, 5:76-79.
- Michaelis CA, Warzak WJ, Stanek K y Van Riper C: Parenteral and professional perceptions of problems associated with long-term pediatric home tube feeding. *J Am Diet Assoc*, 1992, 92:1235-1238.
- Zimmaro DM, Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG, Stein TP y Rombeau JL: Isotonic tube feeding formula induces liquid stool in normal subjects: reversal by pectin. *JPEN*, 1989, 13:117-123.
- I Congrés de Nutrición Artificial a Domicili. Paris, Avril 1989. Résumés de communications. *Nutr Clin Metabol*, 1989, 3:33-53.
- García-Luna PP, Pereira JL, Callejo E y cols.: Nutrición enteral a domicilio en pacientes neoplásicos y no neoplásicos. *Nutrición Clínica*, 1991; (ed. especial «In Memoriam Dr. García Almansa»), pág. 164-68.
- Nelson JK, Palumbo PJ y O'Brien PC: Home enteral nutrition: observations of a newly established program. *Nutr Clin Pract*, 1986, 1:193-199.
- Silk DBA: Enteral Nutrition: The future. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1986, 1:91-96.
- Critical issues in home patient care. ASPEN. 18th Clinical Congress. 1993. San Antonio.

Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA). Nutrición parenteral

A. I. de Cos Blanco, C. Gómez Candela y Grupo NADYA

Grupo NADYA: C. Vázquez, S. Celaya, P. P. García Luna, A. Pérez de la Cruz, P. Gómez Enterriá, M. Segura, A. Zarazaga, P. de Juana, J. Sánchez Nebra, P. Riobo, M. A. Santos Ruiz, J. Ordóñez, E. Ibáñez, P. Montañés, L. Laborda, A. Cortezón, F. Ardiz Posada, C. García Arcal, A. Navarro, M. D. Carbonell, E. Morejón, A. Ayúcar, C. Pedrón, M. León, N. Ibáñez, M. Armero, C. Pérez, M. J. Rey, A. Alvarez, A. Barral y cols.

Resumen

En los últimos años se está registrando un incremento en la utilización de la nutrición parenteral domiciliaria, como alternativa viable para cubrir las necesidades nutricionales de pacientes con incapacidad para hacerlo por la vía oral o enteral y que no requieren hospitalización.

El número de pacientes en tratamiento o candidatos a este soporte nutricional especializado en España, es desconocido. Se han recogido y evaluado datos de 39 pacientes, procedentes de 10 equipos terapéuticos, a nivel nacional.

Con una edad media de cuarenta y dos años, el 54 % eran varones. La patología que más frecuentemente precisó la indicación de nutrición parenteral domiciliaria fue la trombosis mesentérica, seguida de enfermedad inflamatoria intestinal (24 y 18 %). La indicación se hizo con carácter definitivo en el 54 % de los casos.

La vía más frecuentemente canalizada ha sido la subclavia (73 %), utilizándose preferiblemente los catéteres tunelizados tipo Hickman (53 %) y escasamente los implantados (6 %). Prácticamente todos los pacientes reciben fórmulas individualizadas, adaptadas a sus necesidades nutricionales. La infusión es nocturna en el 65 % de los casos, y sólo el 58 % de los pacientes utilizan bomba de infusión.

En la mayoría de los casos la provisión de las fórmulas así como del material de infusión lo asume íntegramente el hospital de referencia, que también se hace cargo del seguimiento del paciente. No se dispone de una adecuada red de distribución que facilite el acceso del paciente a este material en su medio habitual.

Se registra una mejoría en la calidad de vida y estado nutricional de los pacientes evaluados, de los cuales, el 41 % finalizó el tratamiento (indicaciones transitorias), el 23 % había fallecido y el resto continuaba.

Gracias al gran avance en el conocimiento científico y tecnológico aplicado a la nutrición, el soporte parenteral domiciliar es ya hoy una realidad, que permite mejorar las expectativas y calidad de vida de pacientes que precisan esta terapéutica.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:252-257)

Palabras clave: *Nutrición. Ambulatoria. Domiciliaria. Parenteral. Indicaciones.*

Recibido: 10-IX-1994.

Aceptado: 3-II-1995.

* Resultados del Grupo Nacional de Trabajo en NAD presentados el día 24 de noviembre de 1992. I Jornada de Nutrición Artificial Domiciliaria. Hospital La Paz. Madrid.

AMBULATORY AND HOME ARTIFICIAL NUTRITION (NADYA). PARENTERAL NUTRITION

Abstract

In recent years and increase in the use of parenteral nutrition in the home, as an alternative to covering the nutritional needs of patients incapable of covering them orally or enterally and who do not require hospitalization, is being seen.

The number of patients undergoing treatment with, or as candidates for, this specialized nutritional support in Spain, is unknown. The data of 39 patients from 10 therapeutic teams at the national level, have been collected and evaluated.

With an average age of 42 years, 54 % were male. The pathology which most frequently indicated a need for at home parenteral nutrition was mesenteric thrombosis, followed by intestinal inflammatory disease (24 and 18 %). The indication was definite in 54 % of the cases.

The blood vessel most frequently accessed was the subclavian (73 %), preferentially using tunneled catheters of the Hickman type (53 %), and scarcely using the implanted type (6 %). Practically all patients receive individualized formulas, adapted to their nutritional needs. The infusion is nocturnal in 65 % of the cases, and only 58 % of the cases use an infusion pump.

IN the majority of cases, the supply of the formulas as well as the infusion material, is taken on entirely by the reference hospital which also takes care of the follow up of the patient. An adequate network of distribution which enables the patient to access this material in his usual environment, is not available.

An improvement in quality of life and nutritional state is seen in the evaluated patients, of which 41 % finished treatment (transitory indications), 23 % had died, and the rest continued treatment.

Thanks to the great increase in the scientific and technological understanding applied to nutrition, the parenteral support in the home, at present is a reality which allows improvement of the expectancy and quality of life of patients needing this type of therapy.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:252-257)

Key words: *Nutrition. Home artificial nutrition. Parenteral. Indications.*

Introducción

Hasta hace algunos años la nutrición parenteral estaba reservada para pacientes hospitalizados. Recientemente, sin embargo, progresos en el conocimiento científico y tecnológico aplicados a la nutrición han permitido su utilización como alternativa válida para domiciliar a pacientes con incapacidad para cubrir sus necesidades nutricionales por la vía oral o enteral¹⁻⁶.

Hay que tener en cuenta que, al utilizar esta modalidad de «hospitalización domiciliaria», debe estar asegurado un completo y complejo soporte médico, farmacéutico y logístico. No cabe duda que el paciente en esta situación, no habitual, se siente muy vinculado y dependiente de aquellos que han organizado su tratamiento y requiere una asistencia protocolizada dirigida a asegurar una reducida morbi-mortalidad. Esto exige que exista una unidad de nutrición de referencia y soporte, con carácter multidisciplinario⁷⁻⁹.

El número de pacientes candidatos a este soporte nutricional especializado, en España es desconocido. No disponemos de un registro nacional de datos que permita disponer de información referente a las características, cuidados y evolución clínica de los pacientes que requieren nutrición parenteral domiciliaria (NPD), valorándose que la experiencia en nuestro país, aunque sin duda es amplia en algunos grupos, es dispersa en el conjunto nacional y, sobre todo, poco estandarizada y conocida.

Con la idea de analizar la experiencia vivida en nuestro país en esta área, y el objetivo de crear un grupo de trabajo que pueda sentar las bases de actuación en este campo, diferentes equipos de nutrición procedentes de 25 hospitales de la geografía nacional se han reunido aportando datos sobre distintos aspectos en la indicación y evolución de los pacientes sometidos a tratamiento nutricional domiciliario.

Material y métodos

Por medio de un cuestionario cerrado se interrogó sobre el diagnóstico que motivó la indicación y las características de la misma, sobre las vías de acceso y tipos de fórmulas utilizadas, así como sobre la pauta de administración, suministro de material y las características del seguimiento del paciente. Se registraron asimismo las complicaciones asociadas al tratamiento y los resultados obtenidos.

Los cuestionarios fueron distribuidos en hospitales que contaban con equipos que podían tener experiencia en el soporte nutricional domiciliario. Previamente se establecieron contactos con los distintos grupos, y aquellos que quisieron participar aportaron sus datos. Se procedió, siempre que fue posible, a la sensibilización de los profesionales en esta área, manejándose la necesidad de resultados globales a

nivel nacional y creación futura de un grupo de trabajo en este campo.

Un total de 10 equipos, en su mayoría multidisciplinarios, remitieron sus datos (que no corresponden en algunos casos al 100 % de su actividad), y éstos fueron tratados en ordenador personal, utilizando el paquete estadístico Sigma Plus. Se aplican las fórmulas básicas de la estadística descriptiva para variables cuanti y cualitativas.

Resultados

Se evalúan un total de 34 pacientes en régimen de nutrición parenteral domiciliaria (54 % varones, 46 % mujeres), con una edad media de 42,7 años (24-70 años).

Enfermedad primaria

La patología que más frecuentemente precisó la indicación de NPD fue la trombosis mesentérica (24 %), seguida de enfermedad inflamatoria intestinal (18 %). Neoplasias y enteritis posradiación motivaron un 15 y 9 % de las indicaciones (fig. 1). El porcentaje restante se asocia a patología diversa (no SIDA) que condicionaron NPD de corta duración.

Los criterios de exclusión manejados por los diferentes equipos fueron la incapacidad de manejo por parte del paciente (60 % de los grupos) y la existencia de enfermedad terminal o SIDA (50 % de los grupos).

Situación del paciente

Cuando se hizo la indicación, ésta fue establecida con carácter transitorio en el 46 % de los pacientes.

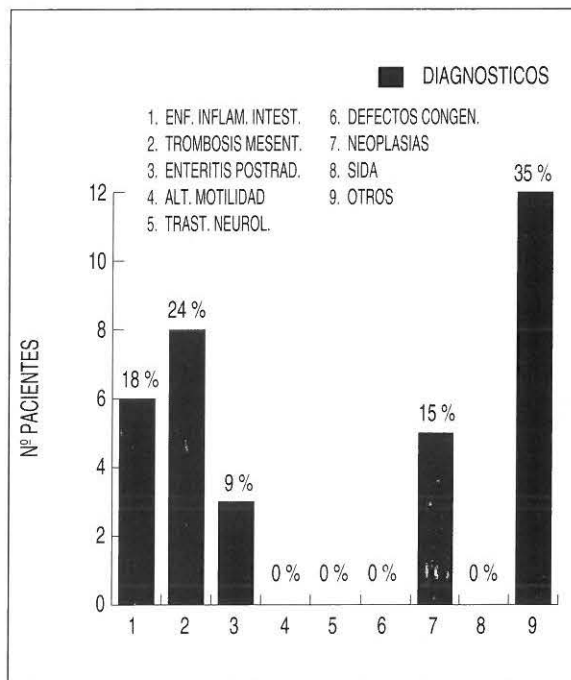


Fig. 1.—Distribución de pacientes. Diagnóstico.

El carácter permanente de la indicación, en el 54 % de los casos, se observó en relación con patología benigna o tumoral en fase de remisión completa (enfermedad inflamatoria intestinal, trombosis mesen-térica o enteritis rdica).

Vía de acceso

Unicamente se ha utilizado vía periférica en el 3 % de los casos. Cuando se utiliza vía central, el catéter más utilizado es el tunelizado tipo Broviak o Hickmann (53 %), seguido del catéter estándar (26 %) y de los implantados (6 %). El acceso venoso más frecuente es por la vena subclavia (73 %), seguido de yugular (11,8 %) y cava inferior (8,8 %) (fig. 2).

Educación

Todos los pacientes fueron sometidos a entrenamiento, aunque este sólo fue realizado de forma protocolizada mediante programa reglado en el 47 % de los casos. Se aceptaba como imprescindible el que el paciente y su familia adquiriesen el manejo de la técnica de infusión, así como de los cuidados del equipo y fórmula, antes del traslado a su domicilio. El reconocimiento, prevención y tratamiento de las complicaciones estaba incluido en el programa de educación.

Fórmulas y tipos de administración

En el 97 % de los pacientes se utilizaron fórmulas adaptadas a necesidades (individualizadas).

La infusión nocturna ha sido la modalidad de administración más frecuentemente utilizada (65 %), siendo continua (24 horas) en el 26 % de los casos,

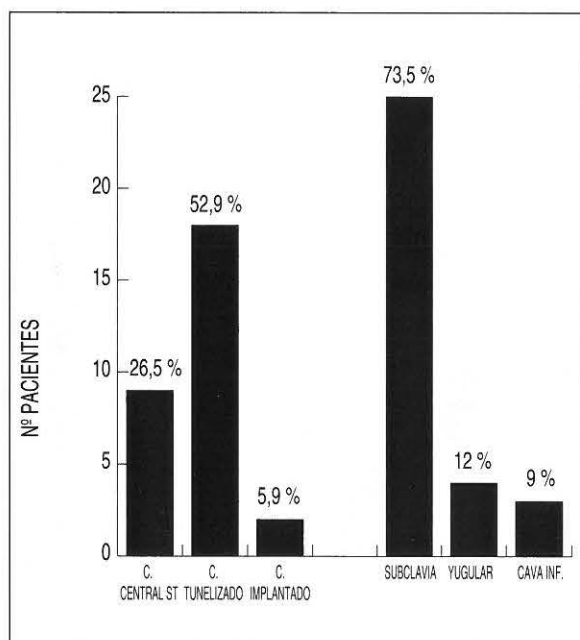


Fig. 2.—Distribución de pacientes. Sistema y vías de acceso.

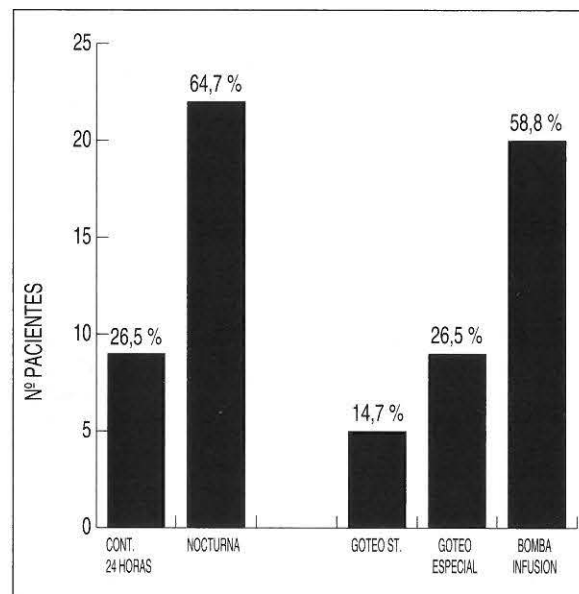


Fig. 3.—Distribución de pacientes. Pauta y medio de infusión.

en relación con una necesidad de mayores volúmenes de infusión.

Esta infusión se ha realizado a través de bomba en el 58 %, usando goteo con regulador de flujo en el 26,5 % y sistema simple de goteo gravitatorio en el 14,7 % de los pacientes (fig. 3).

Suministro de material y fórmula

La fórmula es suministrada habitualmente por el hospital de referencia (89 %), utilizando la empresa privada como fuente de suministro el 10,8 % de los pacientes, aunque de éstos el 8,1 % lo hizo ocasionalmente (73 %), participando en el 23 % de los casos el Area de Salud de forma coordinada (fig. 4).

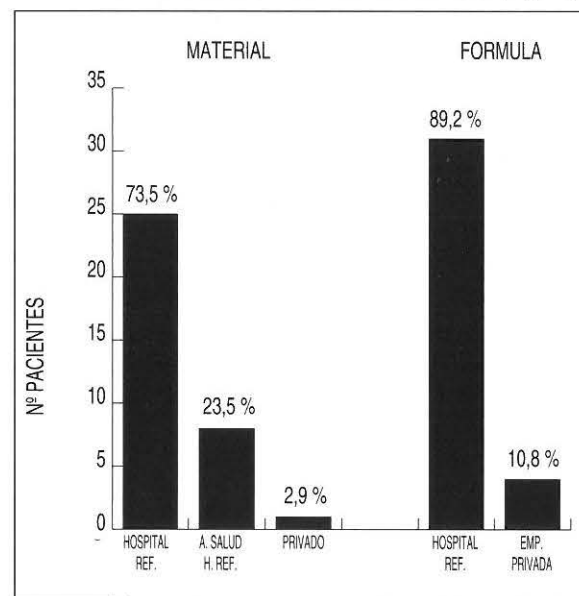


Fig. 4.—Distribución de pacientes. Suministro de material y fórmula.

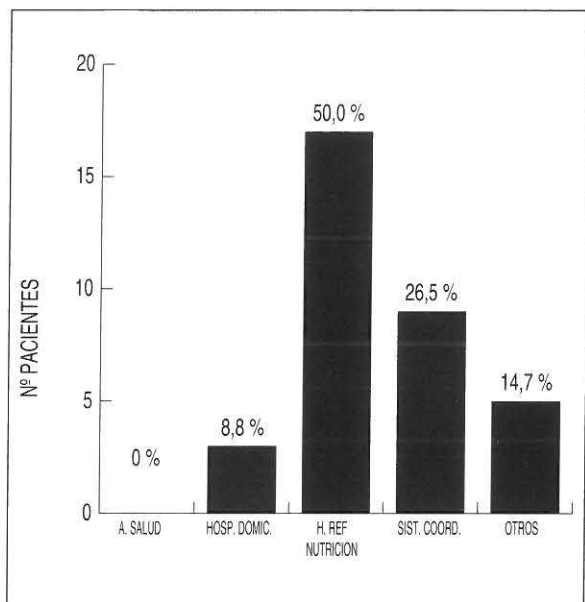


Fig. 5.—Distribución de pacientes. Seguimiento del paciente.

Seguimiento

El seguimiento del paciente en tratamiento con NP lo realiza el hospital de referencia de forma aislada en el 50 % de los casos y de forma coordinada con el Área de Salud en el 26,5 %.

Equipos de hospitalización a domicilio realizan el seguimiento de estos pacientes en el 8,8 % de los casos (fig. 5).

Al igual que en el tratamiento enteral, el seguimiento por las unidades de nutrición incluye valoración antropométrica y bioquímica nutricional, así como adecuación de fórmula, tratamiento de las complicaciones y entrenamiento continuado del paciente. El seguimiento suele realizarse cada quince días (56 %), mensual (26,5 %) y excepcionalmente entre uno y tres meses.

Complicaciones

El registro de complicaciones (infecciosas, tromboticas, metabólicas...), solicitadas en función del número de pacientes y tiempo de tratamiento, fueron expresadas de forma diferente por cada grupo de trabajo por lo que no se pueden presentar resultados. De igual forma no es posible valorar datos del número de ingresos hospitalarios.

Evolución

El 93 % de los pacientes mejoró su estado nutricional, obteniéndose en el 96 % de los mismos una mejoría de calidad de vida.

En el momento en que se registraron los datos el 41 % de los pacientes habían finalizado el tratamiento, ocho pacientes habían fallecido (23 %), y se mantenía activo el tratamiento con nutrición parenteral

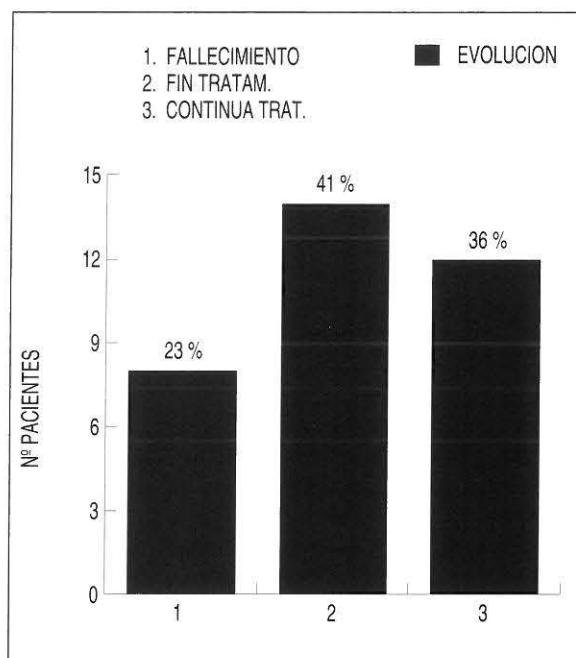


Fig. 6.—Distribución de pacientes. Evolución.

domiciliaria en el 36 % de los casos. Se conoce la evolución del 100 % de los pacientes (fig. 6).

Discusión

La mayoría de los países europeos disponen de registros, avalados por sociedades científicas, relativos al uso de la nutrición parenteral establecida en el domicilio del paciente¹⁰. El proyecto OASIS, planteado por la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral en colaboración con la Fundación Oley, publicó la primera valoración de actividad en este campo (en el período 1984-1987) con una muestra de 2.916 pacientes en régimen de NPD¹¹.

Sin embargo, no disponemos de datos que muestren la situación en España de esta terapéutica claramente emergente. La información obtenida en esta encuesta, supone, por tanto, la primera aproximación a la experiencia en NPD en nuestro país.

La indicación de NP en nuestros pacientes muestra un estrecho espectro de procesos patológicos, aunque incluye los grandes grupos de patologías que habitualmente motivan su utilización (EII, T. mesentérica, enteritis) por otros grupos¹²⁻¹⁴. Cabe destacar la ausencia de casos de SIDA en nuestra serie (que registra un incremento anual en otras), así como de alteraciones congénitas, esta última en relación con la valoración exclusiva de población adulta en la encuesta. La escasa incidencia de otras patologías (tumoral o neurológica) se supone ligada al menor número de pacientes en tratamiento.

Asimismo, la indicación de NPD requiere valorar consideraciones sociales precisas. A los candidatos a esta modalidad terapéutica se les exige un elevado nivel de comprensión y manejo, que en su defecto contraindica el tratamiento domiciliario¹⁵⁻¹⁷. A pesar de

ello, alguno de los grupos de trabajo que han aportado su experiencia asumen cierta incapacidad del paciente para el manejo del tratamiento, posiblemente en relación con no disponer de otras opciones terapéuticas (intestino corto). Tampoco es uniforme la no indicación de NPD en pacientes en situación terminal.

En aproximadamente la mitad de los pacientes la indicación fue transitoria y en la otra mitad se preveía de por vida, datos que se confirman con la evolución, ya que el 41 % finalizan el tratamiento y cerca del 50 % eran la suma de los que continuaban y habían fallecido. Queda reflejado un incremento en el manejo de la NP como tratamiento asociado y no definitivo, de acuerdo con la tendencia actual¹⁸.

Prácticamente el 100 % de los pacientes se van al domicilio con una vía central, preferentemente subclavia y más frecuentemente con un catéter tunelizado (tipo Broviac-Hickman) que implantado (tipo port-a-cath). Sin embargo, estos últimos están siendo utilizados cada vez con más frecuencia por otros equipos, al valorar una mayor rehabilitación con su uso. Los reservorios subcutáneos no alteran la imagen corporal como lo hace un catéter externo y algunos autores encuentran, significativamente, menos complicaciones derivadas de la vía¹⁹⁻²³.

La planificación del tratamiento nutricional se ha basado tanto en criterios objetivos nutricionales (restaurar o mantener un adecuado estado nutricional) como sociales (rehabilitación y mantenimiento de un estado de vida independiente). Así, la mayoría de los pacientes han recibido una fórmula diseñada de forma individual y ajustada a sus requerimientos calórico-proteicos y en micronutrientes, en línea con lo recomendado²⁴⁻²⁸. También se ha dado prioridad a la infusión nocturna, que permite a los pacientes una libre actividad diurna, realizándose en veinticuatro horas sólo en aquellos casos en que era imprescindible, bien por una elevada necesidad de líquidos, insuficiencia cardíaca, o algún otro motivo.

En solo el 50 % de los casos es utilizada bomba para la infusión de las soluciones de nutrientes. El que no se utilice en el 100 % de los casos como aconsejan todos los profesionales con experiencia en este área, está motivada por la dificultad en conseguirla, dada la ausencia de reglamentación sanitaria en la asistencia domiciliaria. Suele utilizarse un sistema con regulador de flujo, tipo Isoflux o similares.

De forma similar a la NED, aunque el entrenamiento del paciente es imprescindible, en menos del 50 % de los casos se hizo de forma protocolizada; es sin duda necesario reorganizar esta área y disponer de una metodología adecuada. La severidad y la importancia de las complicaciones asociadas a NPD obliga a un entrenamiento exhaustivo que capacite al paciente para responder adecuadamente ante posibles problemas^{8, 15}.

La provisión de la fórmula a pacientes en régimen

parenteral domiciliario está a cargo, mayoritariamente, del hospital de referencia y, en general, dependiente de la red nacional de salud. La representación de un sistema de abastecimiento a través de una empresa privada es mínimo y responde a necesidades ocasionales (fines de semana, vacaciones...).

El material necesario para la infusión y el autocontrol del paciente (antisépticos, jeringas, gasas, líneas de infusión, etc.) generalmente lo aporta el hospital, aunque en una pequeña parte contribuye el Área de Salud. No disponemos de infraestructura que facilite la distribución del material necesario en el medio habitual del paciente.

Debido, en parte, a los rigurosos controles de seguimiento que requiere el mantenimiento de la NPD y al reducido número de enfermos candidatos (hoy por hoy) a este tratamiento, se mantiene un estrecho vínculo de los pacientes con el equipo de nutrición del hospital de referencia, en ocasiones coordinada con el Área de Salud y los equipos de hospitalización a domicilio.

Todavía son escasos los pacientes en seguimiento por los equipos de hospitalización a domicilio, probablemente en relación con la escasez de los mismos en diferentes áreas de nuestra geografía^{7, 29, 30}. El seguimiento instaurado por los grupos de trabajo incorporaba revisiones muy frecuentes, casi siempre cada quince días, o máximo cada mes.

Dado que en la literatura el concepto más utilizado para registrar complicaciones asociadas es anotar el número de episodios por grupo de complicaciones y por paciente, durante un año de tratamiento, se solicitó así en la encuesta, sin embargo hubo diferencias en la valoración de complicaciones por los diferentes equipos, con lo que no fue posible obtener un resultado fiable.

Es necesario plantear de forma homogénea la recogida de episodios infecciosos, trombóticos y demás complicaciones asociadas a la utilización de nutrición parenteral en períodos de tiempo prolongados³¹⁻³⁵.

Conclusiones

La experiencia en los últimos años en NPD, aplicada a pacientes con fracaso en la función gastrointestinal, ha permitido que sea posible su utilización como arma terapéutica en un espectro cada vez más amplio de patologías, tanto a corto como a largo plazo³⁶⁻³⁹.

A pesar de ello, los profesionales que indicamos y seguimos a pacientes en tratamiento con NPD en España nos enfrentamos a serias dificultades para su desarrollo. Entre otras, no disponemos de guías propias para su instauración, carecemos de una reglamentación referente al suministro y distribución de las soluciones o material, existen lagunas legales en cuanto a su financiación y los equipos de nutrición raramente están suficientemente dotados en medios

humanos y técnicos para acceder a un adecuado control y seguimiento.

Por ello, aunque la NAD es una realidad en el momento actual, siendo ya muchos los pacientes que utilizan esta modalidad terapéutica que les permite no sólo sobrevivir fuera del hospital sino además mejorar en calidad de vida, se hace imprescindible la elaboración de normas básicas de trabajo en este campo con el objetivo de facilitar la labor no sólo de los profesionales de la salud, sino también de los enfermos afectados.

Los miembros del grupo NADYA pretenden aunar sus esfuerzos para conseguir unificar criterios en el ámbito de la asistencia nutricional domiciliaria y compartir experiencias que redunden en un mayor conocimiento de la situación real de esta terapéutica en desarrollo y de la calidad de vida de nuestros pacientes.

Bibliografía

- Howard L, Heaphey L, Fleming R y cols.: Four years of North American Registry Home Parenteral Nutrition Outcome Data and Their Implications for Patient Management. *JPEN*, 1991, 15:384-389.
- Stokes MA, Almond DJ, Pettit H, Mughal MM y cols.: Home parenteral nutrition: a review of 100 patients years of treatment in 76 consecutive cases. *Br J Surg*, 1988, 75:481-483.
- Orr ME: Nutritional support in home care. *Nurt Clin North Am*, 1989; 24(2):437-445.
- Shils ME, Wrigh WL, Turnbull A y cols.: Long term parenteral nutrition through external arteriovenous shunt. *N Engl J Med*, 1970, 283:341-344.
- Mughal M e Irving MH: Home parenteral nutrition in the United Kingdom and Ireland. *Lancet*, 1986, 2:383-387.
- Bower RH: Home Parenteral Nutrition. En: *Total Parenteral Nutrition*. Brown Co. Ed. 1991, págs.:367-387.
- Sarabia J: La hospitalización domiciliaria: una nueva opción asistencial. *Policlínica*, 1982, 13:20-27.
- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Standards for Home Nutritional Support. *Nutrition in Clinical Practice*, 1992, 7:65-69.
- Compher CW, Colaizzo TM y Rieke S: Changes in nutrition support services between 1984 and 1986. *J Am Diet Assoc*, 1989, 89:1452-1457.
- Stokes MA e Irving MH: How do patients with Crohn's disease fare on home parenteral nutrition. *Dis Colon Rectum*, 1988, 31:454-458.
- OASIS. Home nutrition support Patient Registry, Annual Report 1987. Albany, NY: Oley Foundation; and Silver spring, MD: American Society For Parenteral and Enteral Nutrition.
- Stokes MA, Almond DJ, Pettit SH y cols.: Home parenteral nutrition: a review of 100 patient years of treatment in 76 consecutive cases. *Br J Surg*, 1988, 75:481-483.
- Steiger E, Srp F, Helbley M y cols: Home Parenteral Nutrition. En: Rombeau JL, Caldwell MA. *Parenteral Nutrition*. Philadelphia. WB Saunders 1966, pág. 654-679.
- Galandiuk S, O'neil M, McDonald P y cols.: A century of home parenteral nutrition for Crohn's disease. *Am J Surg*, 1990, 159:540-545.
- Guidelines for use of home total parenteral nutrition. ASPEN. Board of Directors American Society For Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN*, 1987, 11(4):342-344.
- O'Connor M, Malone M y Hmbleton R: An investigation into information provided for patients on home parenteral nutrition. *J Clin Pharm Ther*, 1988, 13(6):403-409.
- Chrysomilides SA y Kaminski MV: Home enteral and parenteral nutritional support: a comparison. *Am J Clin Nutr*, 1981, 34:271-275.
- Holcombe BJ, Forloines S y Garmhausen LW: Restoring patency of long term central venous access devices. *J Intraven Nurs*, 1992, 15:36-41.
- Lang W, Schweiger H, Richter V, Richter R y cols: Hickman-katheter zur parenteralen langzeittherapie. Eine prospektive interdisziplinäre studie. *Med Klin*, 1992, 87:412-417.
- Vander PH y Frissen PH: Experience with a totally implantable venous access device (Port A Cath) in patients with AIDS. *AIDS*, 1992, 6:709-713.
- Varella L y Watkins CK: Training patients to administer total parenteral nutrition via subcutaneous infusion ports. *J Intraven Nurs*, 1990, 13:51-54.
- Grunfest S y Steiger E: Experience with the Broviac catheter for prolonged parenteral alimentation. *JPEN*, 1979, 3:45.
- Howard L, Claunch C, McDowell R y cols.: Five years of experience in patients receiving home nutritional support with the implanted reservoir: a comparison with the external catheter. *JPEN*, 1989, 13:478-82.
- Vázquez C, Santos M, Riarola C y López M: *Vademécum de nutrición artificial*. Ed. Jarpyo, 2.ª ed. Madrid, 1991.
- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM y Rhoads JM: Long-term parenteral nutrition with growth and development and positive nitrogen balance. *Surgery*, 1968, 64:134-142.
- American Medical Association Department of Foods and Nutrition: Multivitamin Preparations for Parenteral Use. A statement by the Nutrition Advisory Group. *JPEN*, 1978, 3:258-262.
- American Medical Association: Guidelines for Essential Trace Element Preparations for Parenteral Use. A statement by the Nutrition Advisory Group. *JPEN*, 1979, 3:235-239.
- Davis AT, Franz FP, Courtney DA y cols.: Plasma vitamin and mineral status in home parenteral nutrition patients. *J Parent Enter Nutr*, 1987, 11:480-485.
- Melero JM, Navarro A, Moreno JL y Duque A: La hospitalización domiciliaria: una realidad creciente en nuestro país. *Medicina Clínica*, 1987, 88:607.
- Herfindal ET, Bernstein LR, Kudzia K y cols.: Survey of home nutritional support patients. *J Parenter Enteral Nutr*, 1989, 13:255-261.
- Fleming CR, Wize BJ y Beart RW: Catheter related complications in patients requiring home parenteral nutrition. *Br J Obstet Gynaecol*, 1980, 192:593-599.
- Forlaw L: Clearing obstructed Broviac/Hickman catheters in adult patients. En: *Atlas of nutritional Support Techniques*. Boston. Little, Brown Co. 1989.
- Messing B, Bories C, Kunstlinger F y cols.: Does total parenteral nutrition induce sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology*, 1983, 84:1012-1014.
- Klein GL, Targoll CM, Ament ME y cols.: Bone disease associated with total parenteral nutrition. *Lancet*, 1980, 2:1041-1045.
- Herfindal ET, Berstein LR, Wong AF y cols.: Complications of home parenteral nutrition. *Clin Pharm*, 1992; 11:543-548.
- Dudrick SJ, O'Donnell JJ, Englert DM y cols.: 100 patients years of ambulatory home total parenteral nutrition. *Ann Surg*, 1984, 199:770-781.
- Culbertson VL, Rhodes RS, Hill EP y cols.: Impact of home infusion therapy on the Colorado Medicaid program budget. *Am J Hospital Pharmacy*, 1988, 45:1346-1349.
- Stokes MA e Irving MH: Mortality in patients on home parenteral nutrition. *JPEN*, 1989, 13:172-175.
- Critical issues in home patient care. ASPEN 18th Clinical Congress. 1993. San Antonio.

Grupo de Trabajo Nacional en Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria. NADYA

C. Gómez Candela, A. I. de Cos, C. Vázquez, S. Celaya, P. P. García Luna, A. Pérez de la Cruz, P. Gómez Enterría, M. Segura, A. Zarazaga, P. de Juana, J. Sánchez Nebra, P. Riobo, M. A. Santos Ruiz, J. Ordóñez, E. Ibáñez, P. Montañés, L. Laborda, A. Cortezón, F. Ardiz Posada, C. García Arcal, A. Navarro, M. D. Carbonell, E. Morejón, A. Ayúcar, C. Pedrón, M. León, N. Ibáñez, M. Armero, C. Pérez, M. J. Rey, A. Alvarez, A. Barral.
Grupo NADYA

Resumen

Cuando un paciente precisa nutrición enteral o parenteral, ya sea de forma transitoria o definitiva, y no requiere de forma estricta su permanencia en el hospital, este tratamiento debe hacerse en el domicilio del paciente siempre que sea posible. El soporte con nutrición artificial puede ser igualmente eficaz, mejorando las expectativas y la calidad de vida a pacientes que de otra forma estarían obligados a una estancia hospitalaria muy prolongada.

El Grupo de Trabajo en Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) es un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios, procedentes de distintas áreas de la geografía nacional y dedicados a la nutrición clínica. Con el objetivo de promocionar la salud y el bienestar de los pacientes en tratamiento y facilitar la actividad terapéutica de los profesionales implicados, este grupo ha desarrollado unas recomendaciones para la práctica de la nutrición enteral o parenteral llevada a cabo en el domicilio del paciente.

Estas recomendaciones incluyen especificaciones sobre el equipo terapéutico, criterios de selección y entrenamiento de pacientes, vías de acceso, fórmulas y material necesario, características del seguimiento y complicaciones asociadas, y representan un consenso sobre las normas necesarias para garantizar un nivel adecuado de seguridad y eficacia en los cuidados domiciliarios de pacientes que requieren soporte con nutrición artificial.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:258-263)

Palabras clave: *Nutrición. Ambulatoria. Domiciliaria. Recomendaciones.*

Introducción

Cuando un paciente precisa nutrición enteral o parenteral, ya sea de forma transitoria o definitiva, y no requiere de forma estricta su permanencia en el hospital, este tratamiento debe hacerse en el domicilio del paciente siempre que sea posible ya que se

NATIONAL WORK GROUP ON AMBULATORY AND HOME ARTIFICIAL NUTRITION. (NADYA)

Abstract

When a patient needs parenteral or enteral nutrition, be it in a transitory way or as a permanent form, and hospitalization is not strictly required, this treatment should take place in the home of the patient whenever possible. The support with artificial nutrition can be equally efficient, improving the life expectancy and the quality of life of patients who would otherwise be faced with a much prolonged hospital stay.

The Ambulatory and Home Artificial Nutrition group (NADYA) is a multidisciplinary team of health care professionals, from different areas of the national territory, who are dedicated to Clinical Nutrition. With the objective of promoting health and well-being of patients undergoing treatment, and to ease the therapeutic activity of the implicated professionals, this group has developed a series of suggestions for the practice of enteral or parenteral nutrition in the home of the patient.

These suggestions include specifications about the technical team, criteria for selection and training of the patients, routes of access, formulas and material needed, follow up characteristics, and associated complications, and they represent a consensus of the regulations necessary for the guarantee of an adequate level of security and efficiency of the at home care of patients who require artificial nutrition support.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:258-263)

Key words: *Nutrition. Ambulatory. In the home. Suggestions.*

puede tratar con la misma eficacia, mejorando las expectativas y la calidad de vida a pacientes, que de otra forma estarían obligados a una estancia hospitalaria muy prolongada.

Estas recomendaciones han sido realizadas por un amplio colectivo de profesionales con dedicación a la nutrición clínica y procedentes de hospitales de toda la geografía nacional que voluntariamente han querido colaborar en este proyecto, trabajando hasta que ha sido posible llegar a un consenso en la ac-

titud terapéutica de enfermos con nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA).

Los grupos de trabajo han sido los siguientes:

- a) Educación y entrenamiento de los pacientes.
- b) Vías de acceso y complicaciones asociadas.
- c) Fórmulas, sistemas de infusión y material.
- d) Seguimiento del paciente.
- e) Otras complicaciones asociadas.
- f) Coordinación de todo el proyecto. Diseño del registro nacional.

La *finalidad* última del trabajo llevado a cabo y el que se vaya a realizar en el futuro es:

1. Mejorar la situación clínica de nuestros pacientes, asegurando la existencia de un óptimo estado nutricional y una aceptable calidad de vida en los mismos.
2. Facilitar con este trabajo toda la actividad terapéutica de aquellos profesionales o grupos con menos experiencia en el campo de la NAD.
3. Al utilizar criterios similares será posible evaluar conjuntamente la experiencia de todos los equipos de trabajo.

Equipo de trabajo

Para indicar NAD es recomendable la existencia de un equipo de trabajo, con funciones bien definidas para cada uno de sus integrantes en relación a su formación específica:

1. *Médico nutricionista*. Será el responsable directo del paciente y quien, demostrada la incapacidad del mismo para cubrir sus necesidades nutricionales vía oral, sentará la indicación de la modalidad terapéutica domiciliaria y definirá los objetivos del tratamiento y las características del seguimiento.
2. *Farmacéutico*. Asumirá la custodia y elaboración de las fórmulas a utilizar en el curso del tratamiento, valorando las características de estabilidad, compatibilidad y asepsia (entre otras) de las mismas. Investigará las interacciones fármaco-nutriente que se le soliciten en el contexto del tratamiento global del paciente.
- En el caso de optar por un sistema de catering, valorará la adecuación y características de la fórmula magistral suministrada por el proveedor.
3. *Enfermería*. Serán las principales responsables del entrenamiento del paciente, participando activamente en todo el programa terapéutico y de seguimiento. Vigilará el cumplimiento del autocontrol de parámetros clínicos que debe realizar el paciente en su domicilio.
4. *Dietista*. Serán los responsables de diseñar el plan de alimentación oral del paciente, siempre que sea necesario, así como de evaluar cambios en las necesidades energético-proteicas en relación con la evolución del estado nutricional.

5. *Cirujano*. Incorporado al equipo del soporte nutricional, será el responsable de la colocación y mantenimiento de las vías del acceso quirúrgico (catéteres u ostomías) indicadas para la administración de los nutrientes.

6. *Equipo de hospitalización a domicilio*. En caso de contar con el mismo, realizará el seguimiento domiciliario del paciente, en coordinación con la unidad de referencia. También el equipo de atención primaria podrá asumir parte de esta función.

7. *Colaboradores externos*. En el curso del soporte nutricional domiciliario se requerirán colaboraciones puntuales de psicólogos, asistentes sociales, expertos en enfermedades infecciosas, gastroenterólogos o reumatólogos.

Deben establecerse relaciones con los mismos al iniciarse el programa de nutrición domiciliaria.

8. *Proveedores*. En el caso de que participe la empresa privada en el suministro de fórmulas y material. Los compromisos se fijarán por contrato.

9. *Asociaciones de enfermos*. Es muy deseable que los pacientes se asocien con el fin de tener representatividad ante organismos oficiales y sociedades científicas, así como para ayudarse mutuamente.

Objetivos del tratamiento

Es primordial que se diseñen y fijen los objetivos terapéuticos.

A) *A corto plazo*, considerando la posibilidad de curación de la enfermedad de base, la cicatrización de heridas y mejoría de estado nutricional, indicando en qué circunstancias se podría modificar la terapia nutricional, pasando a enteral u oral.

B) *A largo plazo*, el objetivo básico será mantener un óptimo estado nutricional y mejorar la rehabilitación del paciente, tanto física como social, tratando de que adquiera el máximo grado de independencia.

Selección de pacientes

El paciente será evaluado cuidadosamente antes de indicarle la nutrición artificial domiciliaria. Consideramos candidatos aquellos pacientes que:

1. Presentan incapacidad de cubrir todas sus necesidades nutricionales con alimentación oral o enteral.
2. Su estado general sea suficientemente aceptable para permitir el traslado a su domicilio.
3. Previamente se haya asegurado tolerancia al tratamiento nutricional con el que va a ser enviado a su domicilio.
4. Una vez realizado el programa de entrenamiento, tanto el paciente como su familia demuestren capacidad para continuar con los cuidados requeridos en el domicilio.

5. La indicación de NAD implique una expectativa de mejoría en su calidad de vida.

6. Dispongan de un ambiente social-familiar favorable y puedan recibir un apoyo adecuado en medios técnicos (fórmulas, bombas, sistemas de infusión...).

Criterios de exclusión

A) En principio no se ha considerado ningún criterio de exclusión en el caso de nutrición enteral domiciliaria.

B) En el caso de que se valore una nutrición parenteral domiciliaria se considera no indicada en pacientes terminales que no sean subsidiarios de ningún otro tratamiento activo.

Vías de acceso y complicaciones asociadas

Nutrición enteral

Se utilizará la vía de aporte más segura, adecuada y con mejor relación coste-efectividad para lograr los objetivos nutricionales planteados.

— Siempre que sea posible, se elegirá la vía oral, a intervalos regulares, por ser la más fisiológica.

— El acceso se hará de forma manual, o utilizando técnicas endoscópicas, radiológicas o quirúrgicas.

Tipos de acceso

A) Sondas nasoentéricas:

1. Sonda nasogástrica (SNG).
2. Sonda nasoduodenal (SND).
3. Sonda nasoyeyunal (SNY).

B) Procedimientos quirúrgicos:

1. Faringostomía.
2. Esofagostomía.
3. Gastrostomía.
4. Yeyunostomía.

C) Procedimientos endoscópicos:

1. Gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).
2. Yeyunostomía por punción (YPC).
3. Gastroyeyunostomía combinada (PEG-J).

Selección de la vía de acceso

● Si la duración prevista es inferior a 4-6 semanas y:

- No existe riesgo de aspiración: SNG.
- Si existe riesgo de aspiración: SND o SNY.

● Si la duración prevista es superior a 6 semanas se recomienda:

- Primero: Ostomías percutáneas.
- Segundo: Ostomías quirúrgicas.

Selección de la fórmula

La fórmula seleccionada deberá ser adecuada para la enfermedad de base, compatible con la vía de acceso, y deberá cubrir todos los requerimientos nutricionales:

1. La utilización de la vía oral exige el uso de preparados saborizados.

2. La infusión de la fórmula en duodeno/yeyuno o la existencia de malabsorción hace recomendable la utilización de fórmulas oligoméricas.

3. La existencia de patologías específicas, con requerimientos metabólico-nutricionales especiales, hace recomendable la utilización de preparados especiales (diabetes, insuficiencia renal, etc.).

4. Deben conocerse los grupos terapéuticos disponibles en un determinado territorio geográfico y debe considerarse el precio.

Sistemas de infusión

Se elegirá de acuerdo a la vía de acceso seleccionada, la fórmula que se precise, así como el volumen total a infundir:

1. Volúmenes a infundir superiores a 3.000 cc exigen la utilización de una bomba de infusión.

2. La infusión de nutrientes en duodeno/yeyuno hace recomendable el uso de bomba de infusión, al menos al comienzo.

3. Utilizar siempre que sea posible una modalidad de infusión intermitente o cíclica ajustada al modo de vida de paciente e indicar bomba de infusión sólo cuando sea imprescindible.

Complicaciones asociadas a la vía de acceso

1. Sondas nasoentéricas.

- Extracción involuntaria o desplazamiento.
- Obstrucción de la sonda.
- Disconfort naso-faríngeo y esofagitis.
- Regurgitación - Broncoaspiración.

2. Técnicas quirúrgicas.

- Obstrucción.
- Vertido intraperitoneal.
- Movilización del tubo.
- Aspiración.
- Persistencia de fístula entero-cutánea.
- Lesiones cutáneas.

3. Gastrostomía endoscópica percutánea.

- Perforación.
- Hemorragia gástrica.
- Neumoperitoneo.
- Fascitis necrotizante.

- Infección periestomática.
 - Hematoma parietal.
 - Fístula intestinal.
4. Yeyunostomía por punción.
- Movilización del catéter.
 - Vertido intraperitoneal de la fórmula.
 - Obstrucción intestinal.
 - Vólvulo.
 - Perforación.
 - Absceso subcutáneo.

Nutrición parenteral

Con la NPD es paciente deberá conseguir un adecuado estado nutricional, lograr la mayor independencia física y social posible y se procurará evitar en lo posible las complicaciones asociadas a esta modalidad terapéutica.

Vías de acceso

— Lo más adecuado es que la vía de acceso esté a cargo de equipos especialmente entrenados para su colocación y mantenimiento, siguiendo si es posible protocolos exhaustivos sobre inserción de catéteres.

— En cualquier caso la vía de elección es la vena subclavia. Sólo se optará por un catéter corto convencional si se prevé que la duración de la NPD va a ser muy corta (menos de un mes).

— Cuando se prevé una larga duración, se recomienda el acceso con un catéter tipo Hickman, tunelizado, para que el paciente pueda realizar las conexiones con el equipo de infusión.

— Si se prevé una duración superior a seis meses se recomienda la indicación de un reservorio subcutáneo tipo port-a-cath.

— El material del catéter debe ser adecuado, utilizándose los de silicona, tipo Broviac o Hickmann.

Medios de infusión

— Si la nutrición se infunde durante veinticuatro horas, el sistema de infusión debe cambiarse dos veces por semana.

— Si la infusión es discontinua, debe utilizarse un equipo de perfusión nuevo cada día.

— Se evitará la utilización de llaves de tres pasos y los dispositivos de goma.

— El tiempo de infusión de la nutrición dependerá del modo de vida del paciente, procurando que sea nocturna si el paciente lleva una vida activa.

— Es deseable, en todos los casos, asegurar el ritmo de infusión utilizando una bomba de infusión, especialmente cuando la administración es cíclica. En su defecto debe incorporarse a la línea de infusión un controlador de flujo tipo isoflux.

Características de la fórmula

— Siempre se individualizarán las necesidades nutricionales del paciente, considerando la enfermedad

de base, el estado nutricional, o la existencia de algún fracaso orgánico.

— Dado que la indicación de la nutrición es para un tiempo prolongado, debe asegurarse un aporte completo de todos los nutrientes esenciales, a fin de evitar carencias posteriores.

— La fórmula podrá ser elaborada en la farmacia del hospital de referencia o bien, por un sistema de catering (empresa privada que suministra la nutrición en el domicilio del paciente).

— Dado que el paciente precisa una gran variedad de material (gasas, guantes, antisépticos, jeringas...) deberá fijarse quién es el responsable de suministrarlo y quién debe hacerse cargo del coste económico derivado.

Complicaciones asociadas a la vía de acceso

Fundamentalmente son de tres tipos: mecánicas, trombóticas y sépticas.

1. Mecánicas

— Secundarias a la colocación del catéter:

- Punción arterial o venosa.
- Neumotórax.
- Embolia gaseosa.
- Taponamiento cardíaco.

— Durante el periodo de mantenimiento:

- Rotura y/o migración del catéter.
- Obstrucción de la vía.

2. Trombóticas

Oclusiones del catéter causadas por fibrina, precipitación de minerales o de fármacos pueden ser candidatos a terapia trombolítica o remplazamiento del catéter.

• Trombosis inducida por el catéter (subclavia o vena cava superior) deben ser confirmadas mediante venograma.

3. Sépticas

El foco de la contaminación puede ser la piel, la nutrición, un foco distante o las conexiones de la línea de infusión. Por este motivo se debe ser muy cuidadoso en la técnica de inserción del catéter, en el manejo aséptico del mismo y de la línea de infusión, dándose normas estrictas sobre su mantenimiento.

En la medida de lo posible, el equipo de trabajo debe tener diseñado un protocolo de diagnóstico y tratamiento de las complicaciones que pudieran existir.

Otras complicaciones asociadas

Nutrición enteral

A) Gastrointestinales

Son las complicaciones más frecuentes de la nutrición enteral. Cabe destacar la existencia de:

1. Náuseas y vómitos: En función casi siempre de patología gastrointestinal preexistente, por posición incorrecta del paciente o de la sonda, o por la existencia de un flujo demasiado rápido que lleva a un excesivo contenido gástrico.

2. Diarrea: Generalmente en relación con una velocidad de infusión excesiva, por la toma de medicamentos (como antibióticos, antiarrítmicos, magnesio, etc...), o por la utilización de una fórmula hiperosmolar.

3. Estreñimiento: En relación habitualmente con un alto grado de inactividad física por parte del paciente, pero también por la utilización de fórmulas con muy bajo contenido en fibra y el aporte insuficiente de fluidos.

B) Metabólicas

— Puede aparecer deshidratación, hiponatremia o hipopotasemia, especialmente si no se realizan los controles adecuados en el seguimiento. Es imprescindible realizar balance hídrico, especialmente en presencia de infección y fiebre, hiperglucemia o alteraciones de la función renal.

C) Problemas psicológicos y sociales

Habrà que detectar su existencia y ponerlo en conocimiento del especialista adecuado.

Todas estas complicaciones son de poca gravedad y el paciente adecuadamente entrenado procurará que no aparezcan, sabrà detectar los síntomas precozmente y tomar medidas iniciales antes de dirigirse al equipo terapéutico.

Nutrición parenteral

Las complicaciones mecánicas, sépticas y trombóticas han sido consideradas junto a la vía de acceso. Consideramos ahora otras complicaciones:

A) Metabólicas:

- Hiper/hipoglucemia.
- Deshidratación.
- Déficit de electrolitos.

B) Déficits nutricionales específicos:

- Déficit de zinc.
- Déficit de selenio.
- Déficit de hierro.

C) Hepatopatía

- Colestasis.
- Litiasis biliar.
- Esteatosis.
- Fibrosis hepática.

D) Osteopatía

- Hipercalcemia.
- Osteopenia.

E) Problemática psicológica y social

- Trastorno de imagen corporal.
- Alteraciones del comportamiento.
- Depresión.

Características del seguimiento

Es bien conocido que existen áreas hospitalarias con servicios de hospitalización a domicilio y de nutrición clínica, otras con sólo uno de los dos, y otras con ninguno.

Asimismo es fundamental la labor del equipo de atención primaria (centro de salud, ambulatorio, médico de zona, urbano o rural...) y la relación entre este nivel primario y el hospital de referencia debe ser fluida y potenciada por la administración sanitaria. Queda claro, pues, que en el seguimiento de los pacientes con nutrición domiciliaria intervienen un gran número de profesionales de la salud, que deben realizar una labor coordinada.

Lugar del seguimiento

— Si la situación clínica del paciente así lo requiere, mientras sea necesario se hará el seguimiento en el domicilio del paciente, especialmente si existe equipo de hospitalización a domicilio.

— En general, las revisiones se realizarán en las consultas externas del servicio de nutrición (o de atención primaria en su defecto), salvo en el caso de nutrición parenteral, que deberán realizarse obligatoriamente en el hospital de referencia.

Periodicidad

— La periodicidad se planteará según la gravedad, pero deberá ser mensual (como mínimo) en el caso de nutrición parenteral, y trimestral (como mínimo) en el caso de enteral.

— Si existiera una complicación grave sugestiva de estar relacionada con la nutrición artificial, el paciente deberá acudir o contactar con su centro de referencia o equipo de tratamiento.

Controles a realizar

A) Controles clínicos básicos: temperatura, medición de diuresis, control de la medicación.

B) Controles nutricionales:

— Valoración de la ingesta oral/enteral o aporte vía parenteral y la tolerancia a las diferentes modalidades.

— Evolución de peso y parámetros antropométricos.

— Modificar las fórmulas en función de las varia-

ciones en las necesidades nutricionales del paciente.

C) Controles analíticos:

— Parámetros bioquímicos generales (glucemia, función hepática, colesterol, triglicéridos, creatinina, ionograma, hemograma o elemental de orina).

— Parámetros nutricionales (albúmina, transferrina o prealbúmina).

Con menos frecuencia se pueden requerir otras determinaciones más sofisticadas, como niveles plasmáticos de vitamina A, E, vitamina B₁₂, ácido fólico, selenio, magnesio, hierro, cobre o zinc plasmáticos, especialmente en pacientes con nutrición parenteral.

D) Control de las sondas y/o vías de acceso.

E) Evaluación de las posibles complicaciones, incluyendo la valoración de la tolerancia psicológica del paciente al tratamiento.

Suministro de fórmulas y material fungible

— Mientras el paciente está controlado por la unidad de hospitalización domiciliaria, el suministro de todos los materiales necesarios correrá a cargo de la citada unidad y por tanto del hospital.

— Cuando el paciente está siendo controlado por la unidad de nutrición clínica o en atención primaria todo el suministro deberá proporcionarse por el centro de salud correspondiente, previa realización de los informes oportunos.

— Solamente en aquellos casos de NPD, la bolsa de nutrición parenteral será suministrada por la farmacia del hospital de referencia, bien directamente o mediante un sistema de catering, si previamente así se pactó.

— Debe solucionarse la problemática actual existente en algunas comunidades autónomas, que sólo permiten la dispensación de algunas fórmulas, obligándose al hospital a suministrar las otras fórmulas no incluidas en el área de atención primaria.

Educación y entrenamiento de los pacientes

El proceso educativo de los pacientes obviamente mucho más complicado en el caso de pacientes con NPD debe abarcar las siguientes áreas:

— Comprensión por parte del paciente/familia de la enfermedad de base, así como la necesidad y motivación de la nutrición domiciliaria. Deben tener conocimientos acerca de requerimientos nutricionales, estado de salud y relación de su alimentación con un estado nutricional adecuado.

— Manejo y cuidados de la vía de acceso. En el caso de parenteral (sistema Broviac), asepsia, heparinización de vía, posibles complicaciones y control de las mismas.

— Conocimiento del sistema de administración. Incluyendo sonda, catéter, sistemas de conexión, bolsas, y bomba en el caso de que sea utilizada.

— Fórmula y pauta de administración. Intermitente, nocturna o continua.

— Almacenamiento y cuidados de la fórmula y equipos.

— Reconocimiento, prevención y tratamiento de las complicaciones. Se le indicará al paciente que realice en su domicilio una serie de controles (balance hídrico, control de temperatura, destrotox...).

— Conocimiento de la estructura sanitaria de seguimiento. Para acceder rápidamente a ayuda por parte del equipo terapéutico.

Se deberá aportar al paciente un material educativo. Periódicamente se evaluará el estado de conocimiento y se retomará el entrenamiento siempre que sea necesario.

Motivo de la suspensión de NAD

La nutrición artificial domiciliaria puede ser retirada por:

a) Complicaciones que nos obliguen a su retirada transitoria o definitiva.

b) Evolución desfavorable de la enfermedad de base asociada a la no consecución de los objetivos terapéuticos marcados. Esa suspensión debe ser tratada conjuntamente por el paciente y el equipo terapéutico.

c) Documentarse una adecuada ingestión y/o absorción de nutrientes por el tracto gastrointestinal.

Consideraciones finales

La mejor forma de conocer las características y evolución de los pacientes a los que se indica la nutrición artificial domiciliaria es que todos los profesionales con dedicación a la nutrición clínica aporten su experiencia en este campo, comprometiéndose a participar en la elaboración de un Registro Nacional de Nutrición Artificial Domiciliaria.

Se presenta una copia del formato de registro anual, que deberá ser rellenada para cada paciente con nutrición domiciliaria los tres primeros meses del año en curso, pero haciendo relación a los datos del año anterior.

La publicación de un *Manual para educadores en nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria*, actualmente en curso su elaboración, será útil para unificar criterios de los equipos que están ya trabajando en este campo e imprescindible para los que vayan a incorporar esta modalidad terapéutica en la práctica de la nutrición clínica.

Nutrición parenteral domiciliaria en el manejo de pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática

A. Chasco Yrigoyen*, M. Guibelalde del Castillo*, J. M. Moreno Villares***, J. Manzanares López*, P. Gomis Muñoz** y M. León Sanz***

* Sección de Gastroenterología Infantil. ** Servicio de Farmacia. *** Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Doce de Octubre. Madrid. España.

Resumen

La nutrición parenteral domiciliaria está indicada en aquellos pacientes incapaces de recibir todas sus necesidades nutricionales por vía oral o enteral durante períodos prolongados de tiempo, y que no requieren ningún otro cuidado general diferente de la nutrición parenteral.

Nuestro objetivo es mostrar la utilidad de la nutrición parenteral domiciliaria como soporte nutricional en pacientes con formas severas de pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica. En nuestra unidad, tres pacientes con esta enfermedad han recibido nutrición parenteral domiciliaria desde 1993 hasta la actualidad. Un paciente la recibió durante cuatro meses, siendo retirado el catéter por una fungemia. En la actualidad se mantiene con nutrición enteral y oral. Los otros dos pacientes continúan en el programa: uno desde octubre del 93 y el otro desde julio del 94. Las alteraciones hidroelectrolíticas causadas durante los episodios de suboclusión obligan a cambios más frecuentes en la composición de la nutrición parenteral que en otro tipo de pacientes. El bajo índice de complicaciones y el grado de aceptación por el paciente hacen de esta técnica un medio ideal para el soporte nutricional a largo plazo.

(Nutr Hosp 1995, 10:264-267)

Palabras clave: *Nutrición parenteral domiciliaria. Pseudoobstrucción intestinal. Catéter.*

Introducción

El desarrollo de la nutrición parenteral (NP) en la década de los sesenta ha permitido proporcionar un adecuado aporte calórico y proteico durante períodos prolongados de tiempo en pacientes incapaces de ser alimentados por vía enteral¹.

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital Doce de Octubre.
Ctra. Andalucía, km. 5,400
28041 Madrid.

Recibido: 12-VI-1995.
Aceptado: 10-VII-95.

HOME PARENTERAL NUTRITION IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION

Abstract

Home parenteral nutrition is indicated in all those patients who are unable to cover all their needs orally or enterally during prolonged periods of time, and who do not require any other general care other than the parenteral nutrition.

Our objective is to prove the use of home parenteral nutrition as a nutritional support in patients with severe forms of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. In our unit, three patients with this disease, have received home parenteral nutrition between 1993 and the present date. One patient received it during four months, with the catheter being removed due to a fungemia. At present she is being maintained with oral and enteral nutrition. The other two patients continue in the program: one since October 93 and the other since July 94. The hydroelectric alterations caused during the episodes of sub-occlusion make more frequent changes in the composition of the parenteral nutrition necessary, compared to other types of patients. The low incidence of complications and the degree of acceptance by the patient makes this technique an ideal method for the long term nutritional support.

(Nutr Hosp 1995, 10:264-267)

Key words: *Home parenteral nutrition. Intestinal Pseudo-obstruction. Catheter.*

La complejidad de los sistemas de infusión, el elevado número de complicaciones y la necesidad de cuidados especializados hicieron de la NP una técnica exclusivamente hospitalaria durante los primeros años de su uso. Aunque ya durante los años setenta se describen los primeros casos de nutrición parenteral domiciliaria (NPD), no es hasta la década de los ochenta cuando alcanza verdadera expansión, sobre todo en EE.UU, Canadá y Europa².

Se define la pseudoobstrucción intestinal crónica (PSIC) como un síndrome ligado a todo proceso capaz de afectar a la regulación y propulsión del intestino, ya sea de origen muscular, neurógeno u hormonal, excluyendo la enfermedad de Hirschprung y

todo obstáculo mecánico identificable. El diagnóstico se realiza según criterios histológicos. En los niños, los síntomas comunes de PSIC son dolor, vómitos y estreñimiento o diarrea; y los signos más frecuentes son distensión abdominal y retraso del desarrollo⁴.

El tratamiento de la PSIC permanece problemático, en escasas ocasiones los pacientes responden al tratamiento médico o intervenciones quirúrgicas, centrándose el objetivo general en optimizar el soporte nutricional y mejorar la calidad de vida. En algunos pacientes la nutrición enteral es útil como terapia nutricional pero, en pacientes con afectación severa, la NP es a menudo necesaria para el mantenimiento de un estatus nutricional satisfactorio⁶.

Pacientes, material y métodos

A) Pacientes

Desde 1993, tres pacientes con PSIC han recibido NPD.

Caso 1: PSIC, forma miopática. Edad actual: seis años. Edad al diagnóstico: doce meses. Clínica de presentación: megavejiga diagnosticada prenatalmente. Primer episodio de suboclusión intestinal al mes de edad. Evolución: repetidos episodios de vómitos y distensión abdominal entre los seis y nueve meses de edad. El fracaso de la nutrición enteral hizo precisa la NP de forma intermitente desde los once meses de edad. Inició el programa de NPD a los cuatro años.

Caso 2: PSIC, forma miopática. Edad actual: Veintiséis años. Edad al diagnóstico: dieciocho años. Clínica de presentación: a los ocho años comienza con episodios de suboclusión intestinal y deterioro de la curva ponderal. Evolución: tras el fracaso de la nutrición enteral inicia NPD, de forma electiva, a los veinticuatro años de edad.

Caso 3: PSIC, displasia neuronal. Edad actual: veintitrés años. Edad al diagnóstico: diecinueve años. Clínica de presentación: crisis de suboclusión con pérdida de peso desde los ocho años de edad. Evolución: el importante deterioro ponderal hizo necesaria la NP a los veintiún años de edad. Tras el fracaso de la nutrición enteral entra en el programa de NPD a los veintitrés años.

B) Material y métodos

Después de haber completado un programa de aprendizaje y comprobada la estabilidad metabólica tras el inicio de NP en el hospital, el paciente es enviado a su domicilio, donde recibe una infusión cíclica nocturna: durante ocho-diez horas, de cinco-siete días a la semana. Todos los pacientes utilizan una bomba de perfusión volumétrica de fácil manejo, ligera y portátil, que permite seleccionar la velocidad de flujo IVAC 591 (IVAC Co., San Diego, Califor-

nia). La administración se realiza a través de un catéter venoso central tipo Hickman de una o dos lúmenes y con salida al tórax. Las soluciones empleadas son del tipo mezcla total de nutrientes y están individualizadas para cada paciente. Son preparadas bajo condiciones asépticas (cámara de flujo laminar) en el servicio de farmacia, y recogidas por el paciente dos veces a la semana. Hasta su utilización son conservadas en nevera.

C) Seguimiento

Los pacientes son evaluados en la consulta externa cada una-seis semanas teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

1. Datos antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal (peso/talla², en kg/m²), circunferencia del brazo (CB) y pliegue tricipital (PT) determinado mediante calibre de presión constante (Holtain Ltd, Crosswell, U.K.).

2. Datos analíticos: se usan como marcadores de las proteínas viscerales las proteínas totales y la albúmina plasmáticas. La posible afectación hepática secundaria a NP fue analizada por medio de las transaminasas, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total en sangre.

Resultados

En todos los pacientes se evidenció una clara mejoría en su situación nutricional, tanto en la antropometría como en el análisis de proteínas viscerales (ver tablas I y II).

No existe alteración de la función hepática en ninguno de los casos, a pesar de la larga duración de la NP.

Dos pacientes presentaron infecciones asociadas a catéter, en el caso número 1, una fungemia por *Candida albicans* que obligó a la retirada del catéter; y en el segundo paciente, una infección por *Staphylococcus aureus* que se resolvió tras tratamiento antibiótico. Un catéter presentó una rotura espontánea que fue reparada sin necesidad de ser recambiado. El tercer paciente presenta frecuentes episodios de suboclusión con subsiguientes alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica) que obligan a frecuentes modificaciones en la NP.

Dos de los tres pacientes continúan actualmente con NPD: el caso 2 durante catorce meses. Recibe la misma cinco días a la semana (1.668 kcal/día) junto con una dieta oral pobre en grasas. El caso 3 durante cinco meses. La recibe siete días a la semana (1.880 kcal/día), junto con nutrición enteral nocturna (Impact® Sandoz) y dieta oral pobre en grasas.

El primer paciente, tras la retirada del catéter por una fungemia, ha evolucionado favorablemente con una nutrición enteral basada en una dieta oligomérica (MCT-Peptide 2+, SHS).

Tabla I

Resultados (datos antropométricos)

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Inicio	Fin	Inicio	Actual	Inicio	Actual
Peso (kg)	16,4 (P 25)	16,6 (P 25)	37	47	24	29
Talla (cm)	97,7 (P 3)	101 (P 3)	161	161	147	147
IMC	—	16,2	14,2	17,7	12	13,4
CB (cm)	—	13,5	—	18,5	16	18,5
PT (mm)	—	4	3,4	10,2	6	18,5
	4 m NPD		14 m NPD		5 m NPD	

IMC: índice de masa corporal; CB: circunferencia bicipital; PT: pliegue tricipital.

Tabla II

Resultados (datos analíticos)

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Inicio	Fin	Inicio	Actual	Inicio	Actual
Proteínas totales (g/l)	8,2	7,8	7,3	6,34	5,1	7,2
Albúmina (g/l)	4,6	4,1	4,5	4,04	2,7	3,6
GOT/GPT (UI/L)	42/15	64/46	39/59	18/19	20/24	37/34
GGT (UI/L)	14	9	15	8	10	106
Bilirrubina total (mg/dl)	1,3	0,3	0,7	0,85	0,3	0,6

Discusión

La PSIC es un síndrome clínico causado por un fallo en la eficacia de la propulsión intestinal⁷. Afecta bien a todo el tracto gastrointestinal o bien a cualquier segmento del mismo. Los síntomas pueden estar presentes al nacimiento o comenzar en el lactante, aunque, en muchos casos, no aparecen hasta más tarde. Por ello, la clínica es a veces de instauración insidiosa e intermitente, y progresa lentamente a una enfermedad incapacitante⁶. El camino común es el fallo motor del intestino, que conduce a distensión abdominal, vómitos y dolor⁸. La ingesta reducida y la malabsorción producen pérdida de peso, disminución de las reservas de tejido graso, pérdida de masa muscular, hipoalbuminemia, edemas y déficit nutricionales específicos⁶.

El tratamiento de la PSIC en pediatría tiene como objetivo fundamental proporcionar un soporte nutricional adecuado para lograr un crecimiento y desarrollo normales. El tratamiento farmacológico no ha sido satisfactorio. La metoclopramida, betanecol y domperidona han sido ensayados sin resultados

concluyentes y ningún estudio controlado ha podido demostrar el beneficio de su uso en la PSIC. Recientemente, un 5-HT₄ agonista, el cisapride, se ha usado como tratamiento en ciertos trastornos de la motilidad gastrointestinal. Según el estudio realizado por Di Lorenzo y cols., en niños con PSIC, el cisapride aumentaba la motilidad duodenal posprandial pero no modificaba la motilidad antral ni el vaciamiento gástrico. Esto último podría ser la causa de la ausencia de respuesta clínica a la droga en niños con PSIC⁹. Por otra parte, Hyman y cols. encontraron que el tratamiento con cisapride era útil en una minoría de niños con PSIC: aquéllos con formas menos severas que tenían un intestino de calibre normal y conservaban complejos motores de migración eficaces¹⁰. Nosotros hemos intentado el tratamiento con cisapride en nuestros pacientes sin lograr ninguna mejoría clínica. En cuanto al tratamiento quirúrgico, puede ser curativo cuando el trastorno esté localizado y se pueda resear en su totalidad, pero sólo es paliativo cuando la falta de motilidad afecta a todo el intestino¹¹.

Por tanto, debido a que la PSIC es una enferme-

dad que raramente responde a tratamiento médicos o quirúrgicos, el pronóstico es pobre si no se proporciona un soporte nutricional adecuado¹². La nutrición enteral es a veces útil, pero la nutrición parenteral se hace a menudo imprescindible para pacientes con formas severas⁶. La forma ideal de administración es cíclica nocturna, permitiendo su empleo en el domicilio.

En un futuro, el trasplante de intestino podría ofrecer la posibilidad de curar esta enfermedad. En el momento actual, hay que considerar complicaciones del trasplante de intestino delgado que son únicas en la PSIC:

1. La gastroparesis está presente en todos los casos, por tanto, la alimentación oral o enteral puede no tener éxito pese a la realización de un trasplante aislado de intestino delgado.

2. La función neuromuscular de la vejiga está alterada en algunos casos, predisponiéndolos a infecciones del tracto urinario.

3. En la enfermedad neuromuscular, la vesícula y conductos biliares pueden estar implicados, pudiendo aparecer complicaciones del tracto biliar.

4. El dolor visceral crónico (encontrado en el 60 % de los niños con PSIC) puede ser neurógeno, no mejorando después del trasplante.

Hoy en día el tratamiento de la PSIC es insatisfactorio en la mayoría de los pacientes. En el 46 % de los mismos hay que recurrir a la NP aislada o bien a una combinación de NP y complemento enteral⁴.

La mayoría de los pacientes adultos considera que la NPD altera de forma significativa su calidad de vida, aunque, en términos generales, esta situación es bien tolerada, pudiendo llevar un ritmo de vida prácticamente normal. En los niños con PSIC, la NPD se hace llevadera para la familia, y se consigue un crecimiento y desarrollo normal en la mayoría de los pacientes afectados¹³.

De los tres pacientes presentados en este trabajo, dos realizan vida normal mientras están en programa de NPD, incluyendo incorporación al trabajo habitual en un caso y asistencia al colegio en el paciente pediátrico; el tercero realiza una jornada laboral de forma parcial.

Concluimos:

1. La NPD es una técnica segura y eficaz para el

manejo nutricional de pacientes con PSIC, bien de forma temporal o permanente.

2. El comportamiento de la enfermedad de base obliga a un estrecho seguimiento clínico y analítico que condicionan modificar la composición de la NPD más frecuentemente que en otro tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Scribner BH, Cole JJ y Christopher TG: Long-term total parenteral nutrition. *Ama*, 1970, 212:457.
2. Ament ME: Home total parenteral nutrition. En: *Pediatric Gastrointestinal Diseases* (vol. 2). Walker WA, Durie PR, Walker-Smith JA, Wathins JB (eds.). Philadelphia, BC Inc 1991, pp. 1676-88.
3. Gil Vernet JM, Casasa JM, Boix Ochoa J, Salas A, Broto J y Marhuenda C: Dismotilidad Intestinal-Pseudo-obstrucción. *Cir Ped*, 5, 2, p. 87-95.
4. Vargas JH, Sachs P y Ament ME: Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatrics: Results of a National survey by members of the North America Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988, 7:323-332.
5. Hyman PE, Di Lorenzo C y Rehm D: Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A cause of Intestinal Failure. *Transplantation Proceedings*, 1994, vol. 26, n.º 3 (June), p. 1440.
6. Brent Scott, MCDM y FRCPC: Motility Disorders. En: *Pediatric Gastrointestinal Diseases* (vol. 1). Walker WA, Durie PR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds.). Philadelphia, BC Inc. 1991, pp. 791-798.
7. Michael D, Schuffler MD, Charles A, Rohrmann MD, Robert G, Chaffe MD, Douglas L, Brand MD, Joseph H, Delaney MD y Jeffry H Young MD: Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. A Report of 27 Cases and Review of the Literature. *Medicine*, 1981, vol. 60, n.º 3, pp. 173-196.
8. Mansall PI, Tattersall RB, Balsitis M, Lowe J y Spiller RC: Megaduodenum due to hollow visceral myopathy successfully managed by duodenoplasty and feeding jejunostomy. *Gut*, 1991 Mar, 32(3):334-7.
9. Di Lorenzo C, Narasimha Reddy S, Villanueva-Meyer J, Mena I, Shelley Martin y Hyman PE: Cisapride in Children with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *Gastroenterology*, 1991, 101:1564-1570.
10. Hyman PE, Di Lorenzo C, Mc Adams L, Flores AF, Tomomasi T, Garvey TQ: Predicting the Clinical Response to Cisapride in Children with Chronic Intestinal Pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol*, 1993 Jun, 88(6):832-6.
11. Casasa JM: El tratamiento de la pseudo-obstrucción crónica idiopática. *An Esp Pediatr*, 1991 Dec, 35 Suppl 47:229-31.
12. Takashi Shimotake, Naomi Twwai, Jun Yamagihara, Kazuaki Tokiwa y Shinji Fushiki: Biliary Tract Complications in Patients with Hypoganglionosis and Chronic idiopathic Intestinal Pseudoobstruction Syndrome. *J Pediatr Surg*, 1993 Feb; 28(2):189-92.
13. Carlsson G, Hakansson A, Rubensson A y Finkel Y: Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction and Home Parenteral Nutrition in Children. How Do Families Cope? *Transplantation Proceedings*, 1994, vol. 26, n.º 3, p. 1441.

Nuestra experiencia en nutrición enteral ambulatoria (NEA)

R. M. Orduña, R. Giménez Martínez, M. Valdivia Garvayo, A. T. Ruiz Santa-Olalla, E. Roca Fernández-Castany y A. Pérez de la Cruz

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General de Especialidades Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

La nutrición enteral en el domicilio del paciente ha cobrado interés en los últimos años. En nuestra área sanitaria carecemos de unidad de hospitalización domiciliaria, lo que no ha impedido implantar esta modalidad terapéutica en determinado tipo de pacientes. Se revisan 89 casos que han seguido nutrición enteral en su domicilio tras el último ingreso hospitalario. Según patología de base, 41,6 % (37 pacientes) corresponden a enfermos neurológicos; 51,7 % a enfermos neoplásicos, y un 6,7 % incluidos como miscelánea. La edad media es de sesenta y cuatro años (dieciocho meses-noventa y dos años); la ingesta calórica media es de 1.520 kcal/día (500-2.500), y una duración media de 315 días (7-1.560). Las complicaciones, observadas a través de visitas ambulatorias del paciente y/o de la familia, han sido un total de 36, de las cuales 30 (83 %) corresponden a digestivas corregidas con las medidas habituales. En ocho casos (22 %) se trata de complicaciones mecánicas, y sólo dos casos de complicaciones metabólicas. Una sola complicación grave (broncoaspiración masiva) que pudo ser evitada. Los resultados indican un grado de aceptación bueno, con resultados similares a los descritos por otros autores, y con un índice bajo de complicaciones graves.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:268-271)

Palabras clave: *Nutrición. Enteral. Domiciliaria. Complicaciones.*

Introducción

La hospitalización domiciliaria (HD) es una nueva modalidad terapéutica, que presta una asistencia de similar calidad a la del hospital, más humanizada y en el entorno sociofamiliar del paciente, evitando hospitalizaciones prolongadas. De esta manera pueden ofrecerse las ventajas del hospital sin los inconvenientes del mismo¹⁻³.

Debido a la influencia que el estado nutricional de los pacientes hospitalizados ejerce en el proceso de curación, y dado el elevado coste económico que

OUR EXPERIENCE IN AMBULATORY ENTERAL NUTRITION (AEN)

Abstract

Enteral nutrition in the home of the patient, has gained interest in recent years. In our health care area, we do not have a Unit of at Home Hospitalization, which has not prevented the implementation of this therapeutic modality in certain types of patients. 89 cases who have undergone enteral Nutrition in their home after the last hospital admission, were reviewed. According to the basic pathology, 41.6 % (37 patients) correspond to neurological patients; 51.7 % correspond to neoplastic patients, and 6.7 % are classified as miscellaneous. The average age is 64 years (18 months - 92 years); the mean caloric ingestion is 1,520 Kcal/day (500 - 2,500), and the duration is a mean of 315 days (7 - 1,560). The complications observed through ambulatory visits of the patient and/or the family, accounted for a total of 36, of which 30 (83 %) were digestive, and were corrected with the usual methods. In 8 cases (22 %), it involved mechanical complications, and only 2 cases involved metabolic complications. Only 1 serious complication (massive bronchoaspiration) could have been avoided. The results indicate a good degree of acceptance, with similar results to those described by other authors, and with a low incidence of severe complications.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:268-271)

Key words: *Nutrition. Enteral. At home. Complications.*

conlleva el mantenerlos ingresados, surge la necesidad de una nutrición enteral domiciliaria. Esta supone además de las ventajas económicas, las inherentes al propio proceso de recuperación de los pacientes, dada la mayor participación del individuo y su entorno en el proceso terapéutico⁴. Además, el empleo de las fórmulas dietéticas apropiadas y la adecuada vía y pautas de administración permiten no sólo tratar un amplio espectro de enfermedades^{5, 6}, sino mejorar directa o indirectamente la patología de base^{7, 8}.

La necesidad de soporte nutricional en el domicilio del paciente, es uno de los aspectos que justifican la creación de las unidades de hospitalización domiciliaria (UHD) existentes en varias regiones de nuestro país. La coordinación y puesta en marcha de la «nutrición artificial domiciliaria», incluyendo nu-

Correspondencia: Dra. Orduña Espinosa.
Urbanización «La Solana» n.º 53.
18197 Pulianas (Granada).

Recibido: 29-XII-1994.
Aceptado: 31-I-1995.

trición enteral y parenteral, ha sido ampliamente descrito por diversos autores^{9, 10}. Sin embargo, la ausencia de ellas en nuestro ámbito sanitario, no es exigente de una nutrición a domicilio.

Por diversas razones, entre las que destaca el seguimiento por personal hospitalario especializado integrado en las UHD, se distinguen dos tipos de enteral: domiciliaria y ambulatoria. En esta última, no existen UHD para el estrecho seguimiento de estos pacientes, llevándose a cabo entre atención primaria y las unidades de nutrición a través de visitas domiciliarias y la recogida de datos directos y/o indirectos del curso de la terapia nutricional.

El objetivo de nuestra revisión es valorar nuestros casos de nutrición enteral ambulatoria, con especial interés en la presentación de complicaciones, «comparándolas» con los datos publicados por otros autores.

Material y métodos

En el presente trabajo se han incluido 89 pacientes, 33 mujeres y 57 hombres (46 y 64 %, respectivamente), con edades comprendidas entre los dieciocho meses y los noventa y dos años, siendo la media de edad de sesenta y cuatro años (media $\pm$ SD: $64 \pm 18,14$). Todos siguieron nutrición enteral en su domicilio tras su último ingreso hospitalario. Estos pacientes se han dividido según su patología en tres grupos (tabla I).

Pacientes neurológicos: Este grupo está constituido por 37 pacientes, que suponen un 41,6 % del total, de los cuales 19 eran mujeres y 18 hombres. De ellos, 11 padecían demencia senil, 19 demencia senil y accidente cerebrovascular y 7 eran portadores de enfermedades degenerativas o malformaciones congénitas.

Pacientes oncológicos: En éste se incluyen 46 pacientes, que suponen un 51,7 % del total. De ellos 10 son mujeres y 42 hombres. Según la localización de la neoplasia, 14 pacientes eran portadores de tumor digestivo alto, 11 padecían neoplasia de la región oro-maxilar y 7 carcinoma de laringe. El tercio restante padecían enfermedad neoplásica en otras localizaciones.

Pacientes miscelánea: Constituido por seis pacientes, tres mujeres y tres hombres. Los diagnósticos de base eran: infección VIH avanzada, anorexia nervio-

sa, intestino corto esofagitis cáustica, fistula traqueoesofágica e isquemia arterial aguda.

Los pacientes y los familiares durante el ingreso hospitalario fueron cuidadosamente instruidos en el manejo y cuidados tanto de la sonda (nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía) como de la correcta administración de la fórmula enteral. Asimismo, se les alertó sobre las posibles complicaciones derivadas de esta técnica, manteniendo posteriormente un estrecho contacto (en consulta externa o mediante contacto telefónico) entre el enfermo y/o la familia y la unidad de nutrición. Independientemente, se han realizado programas docentes impartidos por la unidad al personal sanitario de atención primaria. En el momento del alta hospitalaria se facilitó a los familiares información dirigida a los centros básicos de atención primaria para el seguimiento domiciliario de estos pacientes.

Con respecto a las vías de administración, el sondaje nasogástrico fue la vía más utilizada, aunque no siempre la más apropiada, representando el 69,6 %; las gastrostomías se realizaron en el 21 % de los casos, y las yeyunostomías sólo en el 8 % (fig. 1). Es necesario destacar que la mayoría de gastrostomías y yeyunostomías se realizaron en el grupo de enfermos neoplásicos y miscelánea.

El tiempo de administración fue $315 \pm 226,54$ días, con un rango comprendido entre siete y mil quinientos sesenta días. El ingreso calórico diario, ha

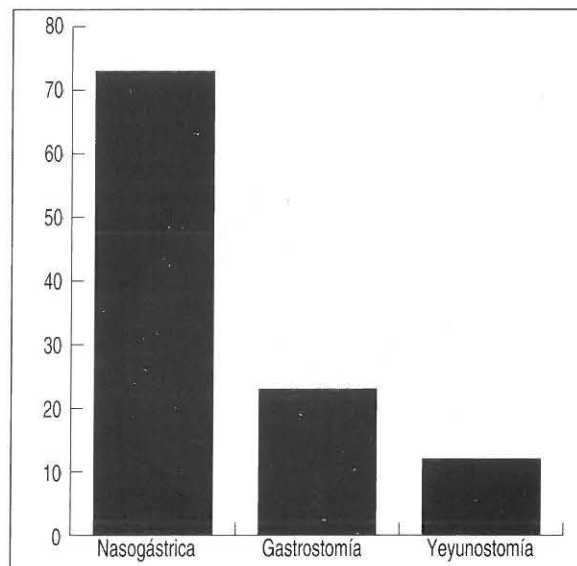


Fig. 1.—Vías de abordaje entérico.

Tabla I
Descripción global de la muestra

	Totales	Oncológicos	Neurológicos	Miscelánea
N.º de pacientes	89	46	37	6
Porcentaje	100 %	51,7 %	41,6 %	6,7 %

Edad media $\pm$ SD = $64 \pm 18,14$ años (18 meses - 92 años).

Tabla II

Duración e ingesta calórica

	Media $\pm$ SD	Rango
Tiempo de administración	315 $\pm$ 226,54 días	7-1.560 días
Ingesta calórica	1.520 $\pm$ 370,99 kcal/día	500-2.500 kcal/día

sido de $1.520 \pm 370,99$ kcal/día presentando un rango muy amplio (500-2.500 kcal/día) (tabla II). No obstante, un 25,85 % de los pacientes ingerían además dieta oral libre o bien suplementos dietéticos proteicos, lo cual incrementaría el ingreso calórico si no fuese por la dificultad de «cuantificación» de las dietas orales.

En lo concerniente a los tipos de dietas empleadas, en 80 de los casos (90 % del total) se usaron dietas poliméricas con o sin fibra según tolerancia intestinal; en nueve casos (10 % del total) se utilizaron dietas peptídicas, de los cuales siete eran portadores de yeyunostomía por neoplasia digestiva alta irresecable, uno correspondía a una enteritis posradiación y otro a una pancreatitis aguda sobreañadida en un paciente neurológico senil (fig. 2).

Resultados

La duración media expresada en días así como el ingreso calórico medio de los pacientes con NEA se detallan en el apartado anterior (tabla II).

Se registraron un total de 36 complicaciones, lo que representa una incidencia del 40,5 % (tabla III).

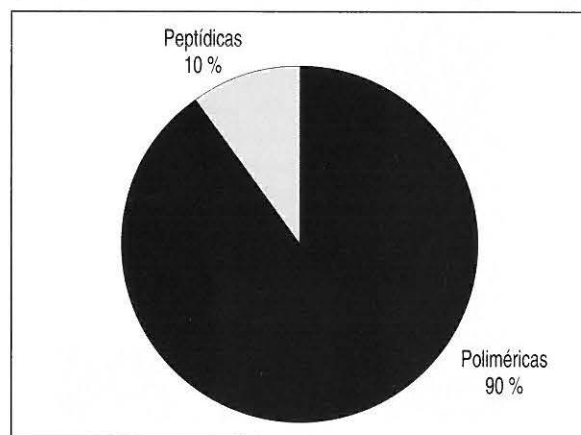


Fig. 2.—Tipos de dietas utilizadas en la NEA. NEA: nutrición enteral ambulatoria.

Aunque el porcentaje global destaque como elevado la mayoría de ellas, un 83 %, son complicaciones digestivas: vómitos, diarrea/estreñimiento, pirosis, etc. Estas se solventaron con las medidas habituales de cambio de flujo/densidad o mediante el empleo de medicación específica (antieméticos, anticolinérgicos...), no siendo necesario suspender la terapia nutricional en ningún caso por un período superior a veinticuatro horas. En un 22 % se trata de complicaciones mecánicas de la sonda (autoextubación, obstrucción...), que en el peor de los casos se resolvieron sondando de nuevo al enfermo. En un 6 % aparecen complicaciones metabólicas: hiponatremias e hipokaliemias de intensidad moderada a grave se presentaron en el grupo de miscelánea en una enteritis posradiación, secundarias lógicamente a las pérdidas entéricas que caracterizan al cuadro y que se corrigieron con el aporte oral de fosfato monosódico 1M y cloruro sódico al 30 % administrado a través de la sonda nasogástrica.

La complicación metabólica más frecuente es la hiperglucemia, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus no insulín-dependiente sin diagnóstico previo. En los pacientes diagnosticados, el control glucémico, muchas veces «autocontrol domiciliario» mediante tiras de glucemia capilar, ha sido obviamente más estricto, y normalmente la dieta polimérica empleada, así como el ritmo de infusión, se han programado teniendo en cuenta esta enfermedad metabólica, recurriendo a antidiabéticos orales o insulina si no se consigue control metabólico. Normalmente los pacientes con necesidades insulínicas inferiores a 30 unidades diarias han mantenido unas glucemias aceptables con dietas poliméricas exentas de sacarosa y ricas en fibras solubles; sin embargo, en los pacientes con necesidades superiores de insulina, o con difícil control metabólico hemos utilizado preparados poliméricos exentos de sacarosa pero con un alto porcentaje de monoinsaturados como fuente ca-

Tabla III

Complicaciones de la NEA

	Totales	Digestivas	Especiales*	Graves
N.º de pacientes	36	30	10	1
Porcentaje	100 %	83 %	28 %	2,8 %
$X_m \pm SD$		0,83 $\pm$ 0,0626	0,28 $\pm$ 0,0748	0,028 $\pm$ 0,0275

NEA: Nutrición enteral ambulatoria. Especiales*: mecánicas y metabólicas.

lórica, obteniendo una estabilización metabólica aceptable.

Como complicaciones graves aparece un solo caso (2,8 % del total) de broncoaspiración masiva en un sondaje domiciliario en el cual no se efectuó un control radiológico posterior.

Las cifras dadas corresponden a número total de complicaciones, existiendo enfermos en los que ocurre más de una complicación.

Discusión

En primer lugar conviene destacar la imposibilidad de comparación con otros trabajos publicados sobre esta técnica domiciliaria ya que como se ha reseñado carecemos de UHD, por lo que el seguimiento y control de estos pacientes es obviamente mucho menos estrecho. De todas formas parece oportuno señalar que la tolerancia de los enfermos y sus familiares tanto a la nutrición enteral como a la forma de seguimiento ha sido aceptable, presentando una incidencia de complicaciones muy similares a las descritas por otros autores^{4, 11}.

En nuestro grupo, los dos únicos criterios de selección han sido la permanencia hospitalaria innecesaria y el correcto entendimiento de la técnica a emplear por el propio paciente o su familia. De esta manera, nos encontramos ante un número importante de enfermos desnutridos en su mayoría y terminales en un alto porcentaje de ellos. Si a estas consideraciones añadimos lo heterogéneo en la edad de los pacientes (rango dieciocho meses-noventa y dos años) quedan justificados los menores ingresos calóricos consumidos por nuestros pacientes con respecto a otros grupos descritos en la literatura⁴, aunque autores como Whirter JP y cols.¹², describen ingestas similares a las muestras, a pesar de ser pocos los enfermos oncológicos incluidos en su estudio.

Otro tema a considerar es la ausencia en nuestra casuística de seguimiento nutricional «analítico», y si bien autores como Mc Whirter y cols.¹² alertan sobre el riesgo de malnutrición proteico energética o la deficiencia de elementos traza en pacientes que reciben nutrición enteral domiciliaria, queda fuera de toda duda al menos en nuestra área sanitaria, que «la trascendencia semiológica de tales déficit» habría que valorarla en grupos homogéneos de pacientes según patología de base y expectativas de vida. Así, autores como Howard L¹³, realiza un estudio longitudinal sobre una amplia serie de enfermos oncológicos con nutrición artificial domiciliaria (enteral o parenteral), distinguiendo distintas evoluciones según la localización y malignidad del tumor.

Por todo lo expuesto, en nuestro medio, se aconseja la técnica enteral en el domicilio del paciente, dada la facilidad de su manejo, la escasa presentación de complicaciones graves y los claros beneficios

emocionales y de bienestar que se consiguen en el medio familiar del paciente. Aunque no se han medido ítems que lo determinen, la referencia verbal de los pacientes apunta hacia un mayor grado de confort y aceptación de la enfermedad, lo que está de acuerdo con los resultados de otros autores^{14, 15}.

Nuestra unidad queda a la espera de una mejor dotación para la creación de unidades de hospitalización domiciliaria que garanticen la vigilancia nutricional que estos pacientes requieren, aunque según autores de reconocido prestigio¹⁶, la clave del éxito del seguimiento extrahospitalario, está en «la existencia de una comunicación amplia entre el equipo sanitario, el paciente y su familia».

Bibliografía

1. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Standards for Home Nutritional Support. *Nutrit Clin Pract*, 1992, 7:65-69.
2. Orr, NE: Nutritional support in Home Care. *Nurs Clin North Am*, 1989, 24:437-445.
3. Sarabia J: La hospitalización domiciliaria: Una nueva opción asistencial. *Policlínica*, 1982, 13:20-27.
4. Navarro Rodríguez A, García Luna PP, Duque Granado A, Ocaña Medina C y Lapetra Peralta J: Nutrición enteral en domicilio. En: *Introducción a la nutrición clínica y dietética*. García Luna PP, pp. 273-284. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla, 1990.
5. Gormican A, Lyddy E y Trush LB Jr: Nutritional status of patients after extended tube feeding. *J Am Diet Assoc*, 1973, 63:247-253.
6. Woolfson AM, Saour JN y Ricketts CR: Prolonged nasogastric tube feeding in critically ill and surgical patients. *Postgrad Med J*, 1976, 52:678-682.
7. Green JL, Helinek GL y Folk CC: Nasogastric tube feeding at home: A method for adjunctive nutritional support of malnourished patients. *Am J Clin Nutr*, 1981, 34:1131-1138.
8. Chrysomilides SA y Kaminsky MV Jr: Home enteral and parenteral nutrition support. *Am J Clin Nutr*, 1981, 34:2271-2275.
9. Nelson JK y Fleming CR: Home enteral nutrition for the adult. En: Rombeau JL & Cadwell MA (eds.): *Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding*. Saunders Co., Philadelphia, 1991, pp. 450-462.
10. Bower RH: Home parenteral nutrition. En: *Total Parenteral Nutrition*. Brown Co. Edit. 1991, pp. 367-387.
11. Nelson JN, Palumbo PJ, O'Brien PC y cols.: Home enteral nutrition: Observations of a newly established program. *Nutr Clin Pract*, 1986, 1:193-199.
12. McWhirter JP, Hambling CE y Pennington CR: The nutritional status of patients receiving home enteral feeding. *Clinical Nutrition*, 1994, 13:207-211.
13. Lyn Howard MB: Home parenteral and enteral nutrition in cancer patients. *Cancer*, 1993, 72, n.º 11:3531-3541.
14. Carter DM, Wheatley C, Peayne-James JJ y Pick A: Home nutrition survey in the UK: The patient's perspective. *Clin Nutr*, 1993, 12:208-212.
15. Dolz Abadía C, González-Huix F, Gine JJ, Abad A, Xiol X, Cabre E y Gassull MA: Nutrición enteral a domicilio. Una alternativa posible y eficaz en nuestro medio. *Gastroenterología y Hepatología*, 1986, vol. 9, n.º 8:397-400.
16. Rombeau JL, Guenter PA y Jones S: Nutrición enteral domiciliaria. En: *Alimentación enteral en el paciente grave*. Esteban A, Ruiz-Santana S, Grau T, pp. 233-238. Ed. Springer-Verlag Iberica, 2.ª edición. Barcelona, 1994.

Nutrición y translocación bacteriana

F. Lozano Sánchez, J. B. Muñoz de la Espada y Merlo Córdoba, F. J. García-Criado y A. Gómez Alonso

Departamento de Cirugía. Universidad de Salamanca. España.

Resumen

El presente trabajo forma parte de una ponencia presentada en la Reunión Científica de la Association for Surgical Nutrition and Metabolism, durante la celebración del XX Congreso Nacional de Cirugía (Madrid, noviembre 1994). Los autores, antes de presentar su experiencia, definen y resaltan la importancia del fenómeno «translocación bacteriana» (TB). Posteriormente, y en base a diversos estudios experimentales por ellos realizados, intentan contestar a dos preguntas: 1) ¿Es correcto el término TB?, y 2) ¿La TB es un estado fisiológico o patológico? Finalmente revisan la relación que existe entre translocación bacteriana y nutrición, tanto desde el punto de vista causal como desde la prevención y terapéutica de los mismos.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:272-278)

Palabras clave: *Infección posquirúrgica. Fallo multiorgánico. Translocación bacteriana. Nutrición.*

Introducción

El aparato gastrointestinal no solamente juega el tradicional papel de absorción de nutrientes, sino que también realiza complejas funciones endocrinas, metabólicas, inmunológicas y de barrera. Posteriormente observaremos cómo dichas funciones están íntimamente relacionadas¹.

Por otro lado, en el tracto gastrointestinal habita un gran número de bacterias aerobias y anaerobias tanto grampositivas como negativas (variables en tipo y número, según el nivel digestivo).

Diversas situaciones (agresiones) permiten que dichas bacterias «se escapan» y ulteriormente puedan comportarse como agentes causales de infección. El hecho fundamental para que las bacterias puedan abandonar su hábitat es la alteración de la barrera intestinal².

A los factores agresivos se contraponen los defen-

NUTRITION AND BACTERIA TRANSLOCATION

Abstract

The present work is part of a presentation given at the Scientific Meeting of the Association for Surgical Nutrition and Metabolism, during the XX National Congress for Surgery (Madrid, November 1994). The authors, prior to presenting their experiences, define and highlight the importance of the phenomenon of «Bacterial Translocation» (BT). Afterwards, and based on several experimental studies performed by them, they attempt to answer two questions: 1) Is the term BT correct? 2) Is BT a physiological or a pathological state? Finally they review the relationship which exists between bacterial translocation and nutrition, both from a causative point of view as from the prevention and therapy of the same.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:272-278)

Key words: *Post-surgical infection. Multi-organ failure. Bacterial translocation. Nutrition.*

sivos. A nivel intestinal existen dos: 1) mecánico, constituido por el epitelio intestinal (señalar la importancia de su integridad, el permanente recambio de las células que la componen y la existencia de células caliciformes secretoras de mucina) (figs. 1 y 2), y 2) inmunológico, representado por tejido linfoide asociado al intestino (GALT); complejo sistema relacionado con las placas de Peyer y donde se diferencian los linfocitos T (presentes en la mucosa y lámina propia) y los linfocitos B (presentes en la mucosa y productores de IgA). La IgA aparece en la luz intestinal y, al unirse a ciertos antígenos bacterianos, se comporta como la primera barrera frente a la contaminación.

Como complemento, es preciso diferenciar dos tipos de situaciones agresivas: 1) las que inducen interrupción macroscópica de la pared intestinal; presente en ciertas enfermedades (p. ej., isquemias intestinales o perforaciones), en actos quirúrgicos que precisan apertura de la luz intestinal, o tras la aparición de complicaciones postoperatorias (p. ej., fístulas); 2) de otras (tabla I) donde no existe interrupción aparente de la barrera intestinal; surge aquí el concepto de translocación bacteriana. En esta última situación es muy importante el estudio «íntimo» del

Recibido: 1-II-1995.

Aceptado: 10-V-95.

* Ponencia presentada en la Reunión Anual del Capítulo Español de la International Association for Surgical Nutrition and Metabolism (IASMEN) celebrada en Madrid durante la Semana Quirúrgica Española (XX Congreso Nacional de Cirugía) del 7 al 11 de noviembre de 1994.

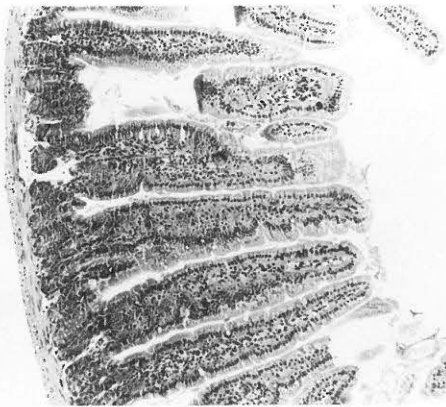


Fig. 1.—MO (10X). Detalle de las vellosidades intestinales.

desequilibrio agresión-mecanismos defensivos antes comentados.

Translocación bacteriana

Se denomina translocación bacteriana (TB) al paso de bacterias desde la luz intestinal a otros sectores orgánicos (cavidad peritoneal, nódulos linfáticos, vísceras —bazo, hígado, pulmón, etc.—, y sangre) sin que exista solución de continuidad, al menos aparente, de la pared intestinal.

Dicho concepto no es nuevo, si bien recientemente se ha reactualizado su estudio, fundamentalmente a través de múltiples modelos experimentales. Ellos han explicado parte de sus mecanismos fisiopatológicos, y han permitido tomar nuevas decisiones preventivas y/o terapéuticas.

Los diversos estudios experimentales y clínicos existentes al respecto demuestran cómo múltiples causas pueden desencadenar TB. Muchas de ellas son situaciones bastante frecuentes en la clínica y evolutivamente complejas una vez que aparece el fenómeno de TB (la secuencia que sigue puede ser el fallomultisistémico y posteriormente la muerte)³ (fig. 3).

Gracias al esfuerzo de numerosas personas y departamentos de la Universidad de Salamanca, junto a diversas fuentes de financiación (Fundación Salud 2000 y FiSss) hemos podido profundizar en el conocimiento del referido fenómeno⁴⁻⁹.

De una forma esquemática nuestro modelo experimental consiste en la administración intraperitoneal de diversos niveles de agresión (Zymosán A de laboratorios Sigma —producto derivado del *Scharyomyces cerevisiae*— que induce una inflamación estéril) al ratón OF-1 (de dos-tres semanas de edad, de 40 g de peso, sometidos a una dieta rata-ratón

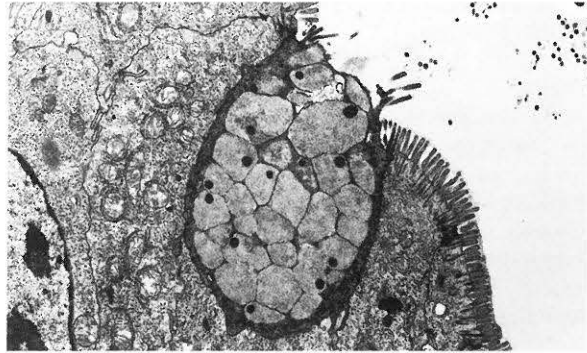


Fig. 2.—ME del intestino. Se advierte una célula caliciforme incluida entre enterocitos. En ella se observan numerosas vesículas de secreción con un contenido homogéneo ligeramente granular y en ocasiones algunas vesículas muestran gránulos electrón-densos (9.685X).

A04 y agua *ad libitum*, y estabulación estándar). Después de un tiempo variable (según el tipo de estudio) y bajo anestesia, se procede a realizar una laparotomía media y esternotomía (bajo condiciones de asepsia) para obtener diversas muestras (líquido peritoneal, ganglios linfáticos mesentéricos, hígado, bazo, pulmón, pared intestinal y sangre) para realizar posteriormente diversas técnicas (bacteriología, citometría de flujo, TNF, RLO, etc.).

A continuación pretendemos contestar a dos tipos de preguntas: ¿Es correcto el término TB?, y ¿La TB, estado fisiológico o patológico?

¿Es correcto el término TB?

Para ello centramos nuestra actuación en dos puntos: 1) presencia de bacterias entéricas en zonas extraintestinales, y 2) situación microscópica de la pared intestinal.

Inicialmente estudiamos la bacteriología cecal (cualitativa) de nuestro animal de experimentación, y posteriormente comprobamos su coincidencia con la flora bacteriana «translocada» (aislada en ganglios linfáticos, hígado, etc.) (tabla II).

Tanto al microscopio óptico como electrónico no se apreciaron alteraciones en la integridad de la barrera intestinal (figs. 4-6).

Se constata, por lo tanto, la exactitud del término TB. No obstante, pudimos observar algunas alteraciones moleculares en el ciclo celular del DNA de los enterocitos (en el grupo zymosán), en el sentido de estar aumentada de forma estadísticamente significativa las fases S y G₂/M, lo cual también se puso de manifiesto con técnicas de PCNA (índice de proliferación celular) (fig. 7).

Los mecanismos íntimos de TB no están claros; existen varias teorías (transporte mediado por ma-

Tabla I

Causas de translocación bacteriana

Antibióticos
Ayuno
Cáncer colo-rectal (cirugía electiva)
Citomegalovirus
Desnutrición
Dietas:
— Deficitaria en ácidos grasos
— Deficiente en glutamina
— Exclusivamente líquida
Endotoxinas
Glucocorticoides
Inmunosupresión (ciclosporina)
Quemaduras extensas
Quimioterapia (ciclofosfamida)
Nutrición parenteral total
Obstrucción intestinal
Pancreatitis aguda
Preparación de colon
Politraumatismos
Prótesis
Radiación
Shock hemorrágico
Síndrome de intestino corto
Sustancias químicas diversas:
— Ácido rinoico (aceite de castor)
— Zymosán (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
Transfusión sanguínea
Trasplante de órganos (donación)

Modificado de Lozano y cols. (*Cir Esp* 1993).

Tabla II

Correlación bacteriología cecal y translocada

	Flora cecal	TB (4 ensayos)
Coliformes	++	+
Estafilococos	+++	+++
Enterococos	+++	++
Streptococos	+++	+++
Anaerobios	+++	+

crófagos, paso de bacterias a través de la propia pared intestinal, etc.). Sabemos, sin embargo, que en el fenómeno TB no existen alteraciones estructurales de la pared intestinal, aunque ésta pueda presentar un aumento de su permeabilidad.

¿La TB, estado fisiológico o patológico?

Comentaremos tres aspectos: 1) grado de agresión; 2) interacciones entre TB y respuesta a la agresión, y 3) mortalidad.

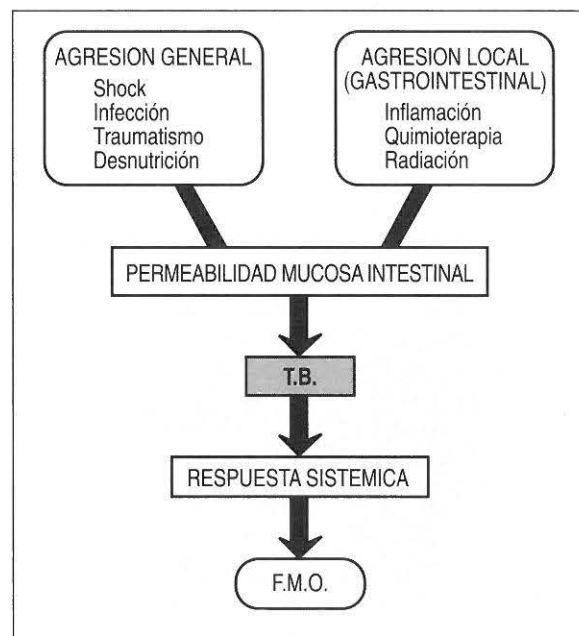


Fig. 3.—Translocación bacteriana. Causas y consecuencias (1).

1. Grado de agresión

Agresiones mínimas (zymosán 0,001 mg/g durante cuarenta y ocho horas) inducen un 80 % de TB, si bien dicha translocación es fundamentalmente a nivel local (líquido peritoneal y ganglios linfáticos mesentéricos) (fig. 8). Pasadas veinticuatro horas (a las setenta y dos) se reduce al 40 %.

Por el contrario, la máxima agresión no letal (zymosán 0,2 mg/g) (fig. 9) induce una TB no sólo del 100 %, sino que dicha traslocación es muy importante desde el punto de vista general (bacteriemia del 80 %).

Si el grado de agresión influye en el nivel de res-

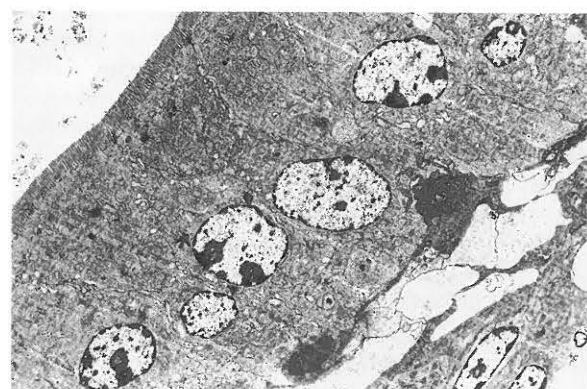


Fig. 4.—ME. Visión parcial del epitelio de una vellosidad intestinal en la que se observan enterocitos bien conservados. Ribete en cepillo de las microvellosidades sin alteraciones. Los núcleos celulares se sitúan en la porción media-basal de las células (4.355X) (grupo zymosán).

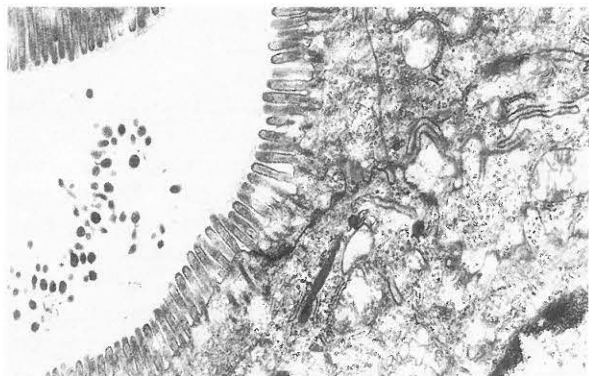


Fig. 5.—ME. Intestino delgado. Los complejos intercelulares de unión se encuentran respetados. En el citoplasma celular se advierten abundantes mitocondrias, RER y polirribosomas libres (20.800X) (grupo zymosán).

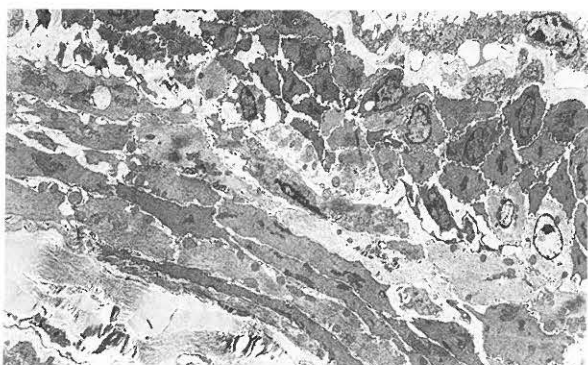


Fig. 6.—ME. Intestino delgado. Microfotografía en la que existen miocitos lisos longitudinales y miocitos cortados transversalmente. Entre ambas capas se observa la presencia de tejido conjuntivo laxo con presencia de fibroblastos y fibras de colágena (3.055X) (grupo zymosán).



Fig. 7.—Índice de proliferación celular (grupo zymosán).

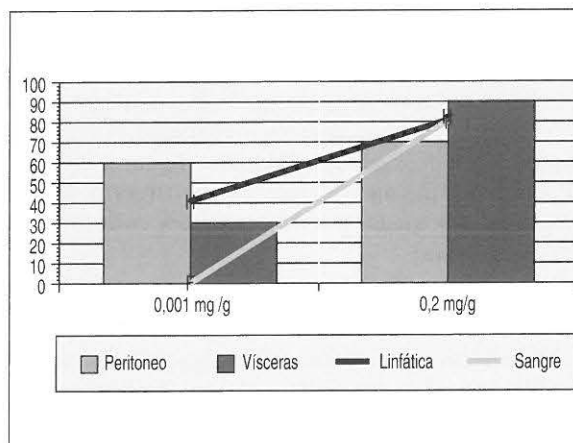


Fig. 8.—Relación entre dosis de zymosán (mg/g) y lugares de translocación bacteriana.

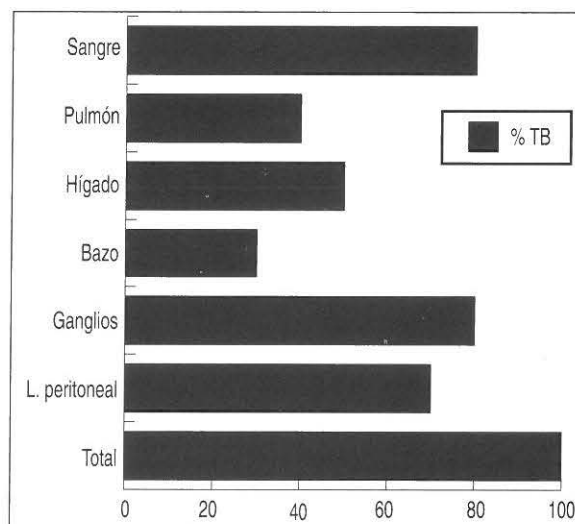


Fig. 9.—Translocación bacteriana con dosis subletales de zymosán (0.2 mg/g).

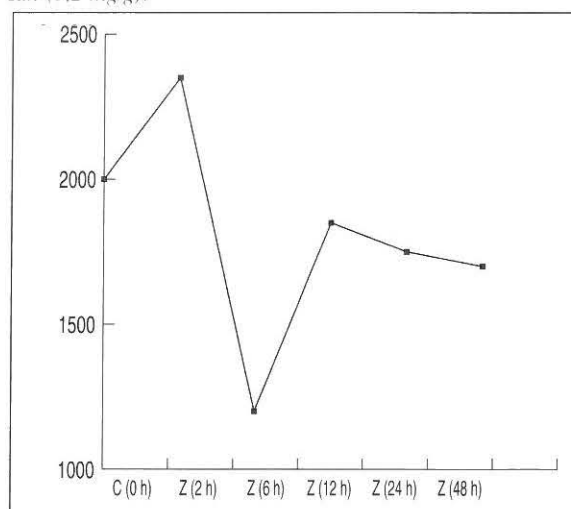


Fig. 10.—Niveles de TNF-alfa (ng/ml) durante la translocación bacteriana. Evolución a través del tiempo (grupo zymosán).

puesta, podemos pensar que agresiones mínimas pueden considerarse «como fisiológicas» e incluso servir de estímulo para la inmunidad local (su depuración posterior lo demuestra). Por el contrario, dosis elevadas, máxime si existen condiciones coadyuvantes asociadas, pueden comportarse como patológicas. La disfunción orgánica del intestino (fuente de gérmenes y toxinas) pueden entonces contribuir al fracaso multiorgánico.

2. Interacciones

El impacto del zymosán 0,2 mg/g sobre los niveles de TB, entre las cero y cuarenta y ocho horas, puso de manifiesto una máxima agresión a las doce horas (100 % de TB global y 90 % a nivel hepático). Dicho momento coincide con un segundo pico de elevación del TNF (fig. 10) y el de máximos niveles del anión superóxido (fig. 11) y la superóxido-dismutasa (fig. 12).

Las relaciones entre TB y mediadores de la inflamación (TNF) inducen a pensar que la TB se comporta también como un mantenedor de la respuesta a la agresión.

En relación con los RLO, dado que éstos tienen un efecto citotóxico (alteran el ciclo celular —prolongando la fase G₂— y la membrana celular) pueden contribuir a mantener permeable la barrera intestinal y cerrar así un círculo difícil de romper.

Por todo lo dicho, es fácil comprender el concepto del eje intestino-hígado-pulmón a la hora de entender la respuesta a la agresión. Con todo ello modificamos el esquema de la figura 3 (fig. 13).

3. Mortalidad

Agresiones por encima de 0,2 mg/g no sólo inducen un 100 % de TB (incluso a las dos horas de su inoculación) sino que provocan una mortalidad progresiva, según aumentan los niveles de agresión (fig. 14). Dicha mortalidad aparece durante las primeras veinticuatro horas en el 68,2 % de las ocasiones, el resto siempre dentro de las primeras cuarenta y ocho horas.

En resumen, dosis mínimas (< 0,2 mg/g) pueden o no inducir TB, pero nunca mortalidad. Existen agresiones (0,2 mg/g) que provocan siempre TB, pero nunca mortalidad. Por último, hay agresiones (> 0,2 mg/g) que induciendo siempre TB producen a veces mortalidad (a mayor agresión más mortalidad). Ello apunta a que la TB, si bien no es la causa fundamental, forma parte de una respuesta global y contribuye, en su medida, a la mortalidad.

Nutrición y TB

Contemplamos sus relaciones en una doble dirección: 1) la nutrición como causa de TB, y 2) la nutrición como medida preventivo-terapéutica de la TB.

Aspectos causales

Dado que la TB es un desequilibrio entre la agresión (intensidad y número de ellas) y los mecanismos defensivos, es fácil entender la participación de la nutrición en el fenómeno TB.

En principio, el ayuno (falta de ingesta oral y por tanto con reposo digestivo), al no estimular las secreciones gastrointestinales, produce un efecto trófico negativo sobre la mucosa intestinal. En este sentido se conoce cómo las secreciones biliares y pancreáticas inducen hiperplasia intestinal, la colecistoquinina también presenta una cierta acción trófica (si bien con resultados inconstantes), el enteroglucagón y el EGF (factor de crecimiento epidérmico-polipéptido secretado por las glándulas de Panet) (fig. 15) aumentan la síntesis de RNA y DNA en la mucosa intestinal.

Por esto y otras consideraciones, la ingesta oral al estimular las secreciones gastrointestinales determina un efecto trófico positivo sobre la barrera intestinal¹⁰. En este sentido parece ser que las grasas (triglicéridos de cadena larga) son el estímulo más potente para el crecimiento de la mucosa intestinal¹¹.

Por estas circunstancias, la nutrición parenteral total (NPT) produce a largo plazo una atrofia de la mucosa intestinal. Esto se debe a que la NPT disminuye la actividad enzimática de los enterocitos¹², situación que es reversible con la alimentación enteral.

En resumen, el ayuno, la nutrición parenteral y la desnutrición, al alterar la función barrera y/o disminuir los mecanismos defensivos, son claras situaciones inductoras o colaboradoras para la existencia de TB¹³.

Según el modo de actuación, las agresiones en relación con la nutrición pueden ser: 1) alteraciones del estado inmunológico; se comprende que en el ayuno y la desnutrición se den estos mecanismos, pero incluso la NPT también actúa disminuyendo los niveles de IgA; 2) modificaciones de la flora intestinal; las dietas sin residuos y la ausencia de nutrientes en el intestino (ayuno y NPT) alteran la flora bacteriana intestinal, y 3) alterando la barrera intestinal; en este sentido actúan las dietas deficitarias en glutamina (NPT entre ellas), o las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados de la serie Ω -3, por poder aumentar la peroxidación lipídica de las membranas celulares¹⁴.

Interés de la glutamina en la TB

La glutamina es un combustible esencial para el enterocito¹⁵, lo prueba que el mayor porcentaje del CO₂ respirado por esta célula lo componen glutamina y aspartato (70 %).

Este aminoácido es muy abundante en el organismo y se sintetiza en el músculo esquelético por transaminación (por ello no es un aminoácido esencial). La glutamina es un donante de nitrógeno ne-

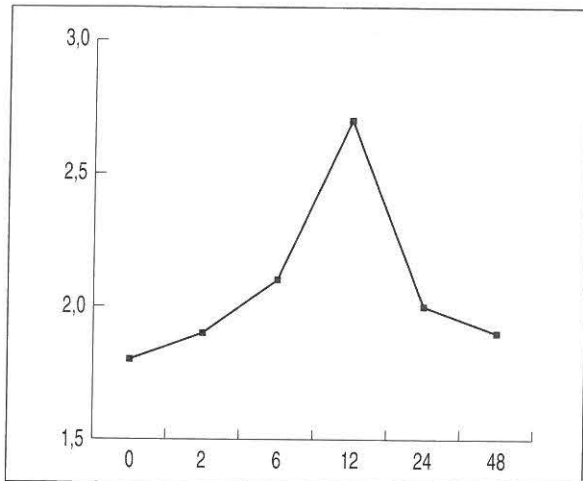


Fig. 11.—Niveles del anión superóxido (nmol O₂/mg/prot./min.) durante la translocación bacteriana. Evolución a través del tiempo (grupo zymosán).

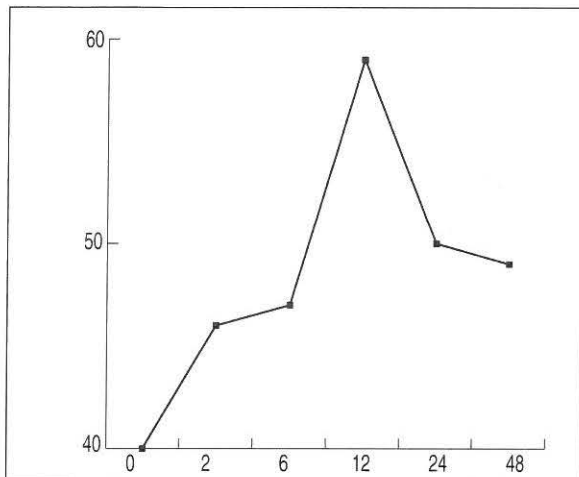


Fig. 12.—Niveles de superóxido dismutasa (U) durante la translocación bacteriana. Evolución a través del tiempo (grupo zymosán).

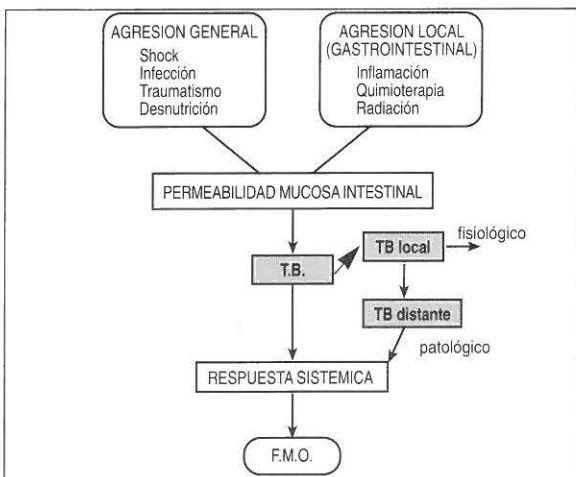


Fig. 13.—Translocación bacteriana. Causas y consecuencias (II).

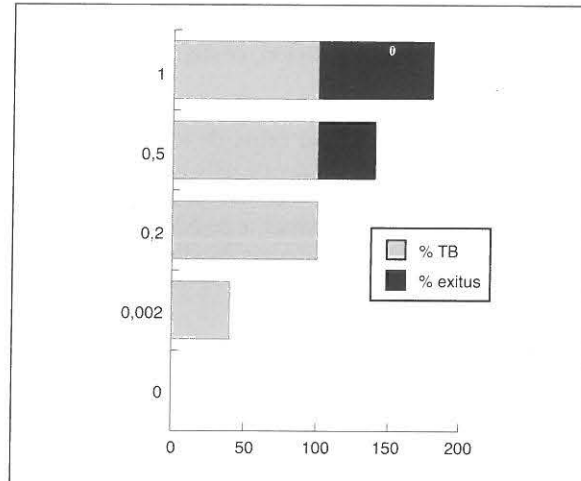


Fig. 14.—Mortalidad y dosis crecientes de zymosán A (mg/g). Relación entre dosis de zymosán/translocación bacteriana/exitus.

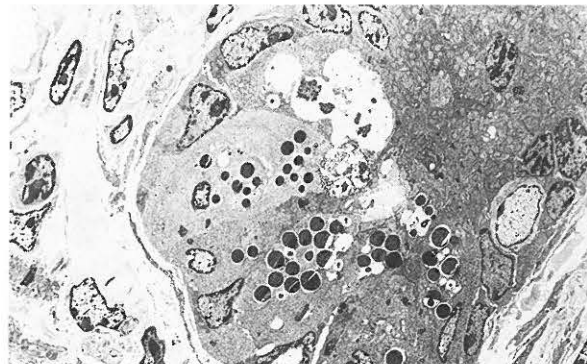


Fig. 15.—ME del intestino. Microfotografía en la que se observa la existencia de numerosas células de Pannet. Núcleos basales y vesículas de secreción con gránulos de secreción electrondensas (3.055X).

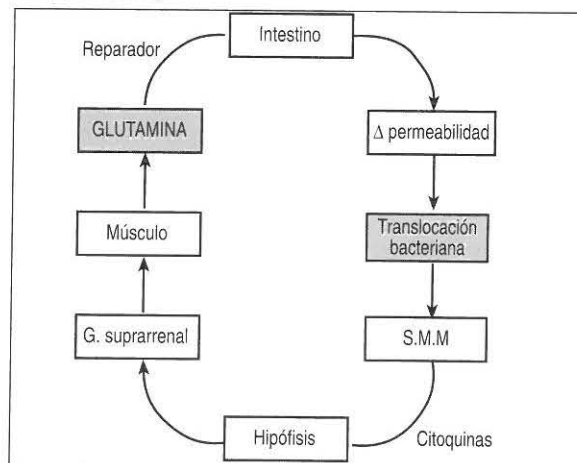


Fig. 16.—Ciclo de la glutamina y translocación bacteriana.

cesario para la síntesis de los ácidos nucleicos y con ello facilitar la proliferación celular de la mucosa intestinal.

En estados catabólicos, al aumentar la proteólisis muscular, se produce una caída de los niveles de glutamina; la no incorporación de este sustrato por parte de enterocito altera la barrera intestinal y facilita la TB (fig. 16). Los preparados de NPT, así como algunas dietas enterales carecen de glutamina.

Medida preventivo-terapéuticas

La medida ideal es la práctica de una dieta oral correcta y equilibrada.

a) Control del factor inmunológico: las dietas suplementadas (con glutamina —que restituyen los niveles de IgA en la mucosa—; con arginina, etc.) y las dietas inmunoestimulantes o inmunomoduladoras (en desarrollo).

b) Control del factor «bacterias»: la nutrición oral o enteral. Ricas en fibras (derivados de la celulosa)¹⁶ que además de disminuir el sobrecrecimiento bacteriano, aumentan la producción de mucina y estimulan el trofismo celular.

c) Control del factor «barrera»: las dietas antioxidantes (con vitamínicas, Fe y selenio) que disminuyen el citado efecto de los RLO; la referida dieta rica en fibras y las dietas suplementadas con glutamina también controlan este factor.

La glutamina aumenta el peso del intestino, el de las microvellosidades y el contenido de DNA. En este sentido existen estudios experimentales^{17, 18} y clínicos¹⁹ que comprueban el efecto protector que sobre la TB tiene el suplemento con glutamina dentro de la alimentación parenteral total. Souba y cols.¹⁵ también demuestran el efecto protector de la glutamina en la TB por irradiación, al mantener intacta la barrera intestinal.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) también poseen un efecto trófico positivo sobre la mucosa intestinal, además de suministrar glutamina. Por ello diversos estudios realizados por Koruda y cols.²⁰ demuestra como la unión SCFA y NPT reduce la atrofia intestinal inducida por este último.

Experimentalmente, Dembinski y cols.²¹ han comprobado que el EGF reduce a atrofia intestinal inducida por la NPT. Posteriormente Jacobs y cols.²² informaron del efecto aditivo del EGF a la glutamina.

Por si todo esto pareciera sencillo, recientemente Chuang y cols.²³ informan que la NPT sin glutamina, al prevenir la malnutrición asociada a ictericia, disminuye la TB hacia el hígado.

Hemos comentado diversas medidas preventivo-terapéuticas nutricionales para controlar diversas causas de TB, nutricionales o no. Complementariamente también existen sustancias no nutricionales que controlan la TB inducida por causas nutricionales. En este sentido, Helton y García²⁴ comprueban efectos tróficos sobre la mucosa intestinal del dm PGE₂, aunque no logran disminuir los porcentajes de TB inducida por la alimentación parenteral total.

Bibliografía

1. Deitch EA: The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg*, 1990, 125:403-404.
2. Saadia R, Marc Farlane MS y Boffard D: Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg*, 1990, 77:487-492.
3. Wilmore DW, Smith R, Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler A y Wang XD: The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery*, 1988, 104:917-925.
4. Lozano F, García I, García FJ y cols.: El fenómeno de translocación bacteriana y sus repercusiones en la práctica quirúrgica. *Cir Esp*, 1993, 54:449-453.
5. Lozano F, García FJ, García I y cols.: Modelo experimental sobre translocación bacteriana. *Nutr Hosp*, 1993, 8:405-410.
6. Muñoz de la Espada B, Lozano F, Paz J y cols.: ¿Es correcto el término translocación bacteriana? *Cir Esp*, 1993, 54 (Suplemento 1): 223.
7. García-Criado FJ, Muñoz de la Espada B, Martín V y cols.: Mortalidad inducida por Zymosán y reducción de la misma por mitridatismo. *Cir Esp*, 1993, 54 (Suplemento 1): 63.
8. Lozano F, García I, Muñoz de la Espada B y cols.: Impacto de la agresión en la translocación bacteriana. Variaciones según las dosis y tiempo de exposición al Zymosán. *Cir Esp*, 1993, 54 (Suplemento 1): 64.
9. Lozano F, García I, Martín V y cols.: Inicio y evolución de la translocación bacteriana. *Cir Esp*, 1994, 56 (Suplemento 1): 29.
10. Williamson RCN: Intestinal adaptation. *N Engl J Med*, 1978, 298:1393-1402.
11. Lentze MJ: Nutritional aspects of the short bowel syndrome. *Pediatric Surg Inter*, 1988, 3:312-317.
12. Chaves M, Smith MW y Williamson RCN: Increased activity of digestive enzymes in ileal enterocytes adapting to small bowel resection. *Gut*, 1987, 28:981-987.
13. Alverdy JC, Ayoys E y Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery*, 1988, 104:185-190.
14. Oca J: La translocación bacteriana desde la perspectiva nutricional. *Nutr Hosp*, 1994, 9:2-11.
15. Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD y cols.: Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J Surg Res*, 1990, 48:1-5.
16. Wang X, Andersson R, Soltész V, Guo W y Bergmarark S: Water-soluble ethylhydroxyethyl cellulose prevents bacterial translocation induced by major liver resection in the rat. *Ann Surg*, 1993, 217:155-167.
17. Burke DJ, Alverdy JC, Ayoys E y Moss GS: Glutamine supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch Surg*, 1989, 124:1396-1399.
18. Van der Hulst RWJ, Van Kreel BK, Von Meyernfeldt T y cols.: Glutamine and preservation of gut integrity. *Lancet*, 1993, 341:1363-1365.
19. Blackburn GL, Swails WS y Bell SJ: Glutamine content of whole proteins. Implications for enteral formulas. *Nutrition in Clinical Practice*, 1992, 7:197-198.
20. Koruda MJ, Rolandelli RH, Bliss DZ, Hasting J, Rombeau JL y Settle RG: Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids: effect of the small-bowel mucosa in normal rats. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51:685-689.
21. Dembinski A, Gregory H, Konturek SJ y Polanski M: Trophic action of epidermal growth factor on the pancreas and gastro-duodenal mucosa in rats. *J Physiol (Lond.)*, 1982, 325:35-42.
22. Jacobs DO, Evans DA, Mealy K, O'Dwyer ST, Smith RJ y Wilmore DW: Combined effects of glutamine and epidermal growth factor on the rat intestine. *Surgery*, 1988, 104:358-364.
23. Chuang JH, Shieh Ch-S, Chang NK, Chen WJ y Lin JN: Role of parenteral nutrition in preventing malnutrition and decreasing bacterial translocation to liver in obstructive jaundice. *World J Surg*, 1993, 17:580-586.
24. Helton WS y García R: Oral 16, 16 dimethyl 1-PGE₂ completely attenuates intestinal mucosa atrophy during intravenous feeding but does not prevent bacterial translocation. Surgical Infection Society. 12 Annual Meeting. Los Angeles. California, 1992.

Estudio citométrico de tumores colónicos en un modelo de cáncer de colon experimental. Influencia de la dieta

J. J. Afonso Rodríguez*, V. Medina Arana*, H. Álvarez Argüelles**,
C. Hernández Calzadilla*** y F. González Hermoso*

* Servicio de Cirugía General y Digestiva. ** Servicio de Anatomía Patológica. *** Servicio de Biología Molecular. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

Resumen

El butirato es un ácido graso de cadena corta, compuesto de cuatro átomos de carbono. Junto con el acetato y el propionato son los principales ácidos grasos volátiles que se forman a partir de la fermentación microbiana de los carbohidratos de la fibra dietética en el colon, fundamentalmente en el ciego. Además acidifican el pH intracolónico y tienen un importante papel en la regulación de la absorción de agua y de sodio. Por otra parte, son, fundamentalmente el butirato, preferidos por el colonocito a otras fuentes de energía, tales como la glucosa. Además, el butirato, en cultivos celulares, es un conocido agente antineoplásico que se caracteriza por doblar el tiempo de duplicación celular al parar a las células en fase G₁, incrementa la actividad de ciertas enzimas, estimula los efectos del interferón, modifica la morfología de las células, que en algunos casos llega a la reversión de las transformaciones características de las células cancerosas, y produce alteraciones en la cromatina, los nucleolos, elementos del citoesqueleto, y aparato de Golgi. Aunque se desconoce cómo realiza estas acciones, se piensa que la acetilación de histonas que produce puede ser un mecanismo importante.

Se analizó el efecto de esta sustancia en un modelo de carcinogénesis colónica en ratas Sprague-Dawley en las que se indujeron los tumores con el agente alquilante 1,2 dimetilhidracida, observándose el patrón citométrico de los tumores y las posibles diferencias entre ambos grupos. En uno de ellos se infundió butirato sódico por medio de un catéter intracecal a un ritmo de 1,5 ml/hora de forma continua durante las cuatro semanas que duró la fase de inducción tumoral. En el otro grupo se administró suero fisiológico.

Una vez sacrificadas las ratas, siete meses después, se apreció un menor número de carcinomas ($p < 0,05$) en el grupo tratado con butirato. Sin embargo, el estudio citométrico no evidenció diferencia alguna entre los distintos parámetros analizados.

(Nutr Hosp 1995, 10:279-285)

Palabras clave: Butirato. Cáncer de colon experimental. Fibra dietética. Citometría de flujo.

CYTOMETRIC STUDY OF COLONIC TUMORS IN A MODEL OF EXPERIMENTAL COLON CANCER. INFLUENCE OF THE DIET

Abstract

Butyrate is a short chain fatty acid, made up of four carbon atoms. Along with acetate and propionate, they are the main volatile fatty acids formed by the microbial fermentation of the carbohydrates of dietary fibre in the colon, mainly in the caecum. Additionally, they acidify the intracolonic pH, and they play an important role in the regulation of the absorption of water and sodium. On the other hand, they are, especially butyrate, preferred by the colon cell, as sources of energy alternative to glucose. Besides this, butyrate, in cellular cultures, is a known antineoplastic agent which is characterized by doubling the cellular duplication time for cells in the G₁ phase, it increases the activity of certain enzymes, it stimulates the effects of interferon, it modifies the morphology of the cells, which in some cases leads to the reversion of the characteristic transformations of the cancerous cells, and it produces alterations in the chromatin, the nucleoli, elements of the cytoskeleton and the Golgi apparatus. Eventhough it is not known how it causes these actions, it is thought that the acetylation of histones which it produces, may be an important mechanism.

We analyzed the effect of this substance in a colonic carcinogenesis model in Sprague-Dawley rats, in which the tumors were induced with the alkylating agent 1,2-dimethylhydrazide, observing the cytometric pattern of the tumors, and the possible differences between both groups. In one of them, sodium butyrate was continuously infused by means of an intrathecal catheter at a rhythm of 1.5 ml/hour during the tumoral induction which lasted four weeks. Physiologic saline was administered in the other group.

Once the rats were sacrificed, seven months later, a lower number of tumors was found ($p < 0.05$) in the group treated with butyrate. However, the cytometric study did not show any differences whatsoever between the different parameters analyzed.

(Nutr Hosp 1995, 10:279-285)

Key words: Butyrate. Experimental colon cancer. Dietary fibre. Flow cytometry.

Introducción

La citometría de flujo (CF) consiste en una técnica de análisis celular automatizado que permite la medición rápida de ciertas propiedades fisicoquímicas de células suspendidas en un medio líquido^{1, 2}.

La medición de la ploidía viene dada en función del índice de ADN. Un mayor índice de ADN implica que la población celular neoplásica tiene mayor número de cromosomas y de ADN que las células normales. Se han publicado gran cantidad de artículos que estudian la aplicación de la citometría de flujo en la medida de los tumores³⁻⁸. En general, los tumores con patrones diploides parecen tener un pronóstico más favorable en comparación con los tumores tetraploides, aneuploides o mosaicos^{1, 6, 9-11}. Los patrones normales o casi normales a menudo se correlacionan con un alto grado de diferenciación histológica, mientras que en general el incremento de la aneuploidía en los carcinomas se relaciona con mayor grado histológico, mayor extensión del proceso, menor intervalo libre de enfermedad y menor supervivencia, lo que por otra parte no es indicativo necesariamente de que los carcinomas diploides no puedan ser igualmente agresivos^{5, 11, 12}.

El porcentaje de células en fase S expresa la tasa de proliferación y la velocidad de crecimiento de una población tumoral, por lo que a las neoplasias que presentan una fase S elevadas se les presupone peor pronóstico¹¹⁻¹³. La idea de estos estudios es que el porcentaje de células que sintetizan ADN (fase S) reflejan el grado de proliferación del tumor y por lo tanto su comportamiento agresivo¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, algunos estudios de tumores sólidos ponen en duda el valor del análisis de la fase S como valor predictivo del comportamiento clínico de todos los tumores^{15, 17-20}. La proporción de células en fase S de un tumor se conoce habitualmente como «fracción de fase S» (FSS).

Algunos autores también consideran de interés pronóstico la suma de la fase S y de la G₂M, lo que se conoce como «fracción hiperdiploide»¹³.

En cuanto al carcinoma colorrectal, el primer estudio prospectivo del valor de la ploidía del ADN fue publicado en 1982 sobre un pequeño grupo de 33 pacientes²¹. Había una diferencia remarcable entre los tumores diploides y aneuploides independien-

temente del estado de la enfermedad. Los pacientes con rango diploide tuvieron pocas recurrencias, e incluso en presencia de metástasis, se dieron supervivencias ocasionalmente largas. Todos menos uno de los pacientes con tumores aneuploides murieron en tres años. El seguimiento de los supervivientes confirmó que los pacientes con rango diploide vivieron más, y a los seis años la mitad estaba libre de enfermedad. Otros estudios retrospectivos^{22, 23} han encontrado relaciones estadísticamente significativas entre las formas diploides y un mejor pronóstico.

El valor predictivo de las lesiones precancerosas del colon se ha realizado en algunos estudios, pero sus resultados no son todavía fiables dado los escasos datos obtenidos^{24, 25}.

Por otra parte, el ácido butírico es uno de los más importantes productos de la degradación de la fibra dietética. Se forma por la fermentación microbiana de los carbohidratos en el tracto gastrointestinal de los mamíferos²⁶⁻²⁸, que se producen fundamentalmente en la panza de los rumiantes y el ciego de los no rumiantes (entre ellos el hombre). Sus efectos fisiológicos son múltiples y destacan ser el principal combustible utilizado por el colonocito (que lo prefiere a la propia glucosa^{29, 30}), aumentar la secreción pancreática³¹, disminuir el pH cecal^{32, 33}, aumentar la absorción del Na por parte del colon³⁴⁻³⁶, estimular el flujo sanguíneo local^{32, 37}, y lo más importante, se ha mostrado como claramente trófico para la mucosa intestinal, bajo diferentes condiciones experimentales³⁸⁻⁴⁰. Por otra parte, se conocen desde hace tiempo sus propiedades *in vitro* donde se comporta como un importante agente antineoplásico que se caracteriza por doblar el tiempo de duplicación celular al parar a las células en fase G₁⁴¹⁻⁴³, modificar la morfología de las células, que en algunos casos llega a la reversión de las transformaciones características de las células cancerosas⁴⁴, y producir alteraciones en la cromatina, los nucleolos, elementos del citoesqueleto, aparato de Golgi⁴⁵. Probablemente muchas de estas acciones sean mediadas por la potente inhibición que realiza el butirato sobre la histona de desacetilasa, y la consiguiente hiperacetilación de las histonas nucleares^{46, 47}, ya que la alteración en la estructura de estas proteínas tiene considerable relevancia en la organización de la cromatina y el control de la expresión génica. Esta evidente contradic-

Tabla I

Efectos paradójicos del butirato

Efectos paradójicos del butirato	Células normales		Células cancerosas	
	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Proliferación celular	Sin cambios	Aumentada	Reducida	Reducida?
Diferenciación celular	Suprimida	Sin cambios	Inducida	No conocida

ción entre sus efectos *in vivo* e *in vitro* (tabla I) es una de los aspectos más peculiares e intrigantes del ácido butírico que todavía permanece sin dilucidar, sobre todo si tenemos en cuenta que prácticamente no existen estudios *in vivo* sobre modelos experimentales de carcinogénesis colónica que prueben el butirato de forma directa, y que en los realizados hasta ahora la droga ha sido administrada por vía oral, lo cual dificulta valorar sus efectos sobre el intestino grueso dada la importante absorción del butirato por el estómago e intestino delgado.

En el presente trabajo nos propusimos valorar los efectos del butirato sobre un modelo de carcinogénesis colónica experimental, administrando la droga de una forma directa sobre el colon de los animales de laboratorio. Estudiamos también los tumores producidos por citometría de flujo, ya que dentro del ámbito de la genética se ha propuesto el estudio del ciclo celular mediante el cálculo de la ploidía celular y/o la proporción de células en fase S (fase de síntesis) para predecir el comportamiento clínico de los tumores.

Material y métodos

Animal de experimentación

Para la realización del presente estudio seleccionamos como animal de experimentación a ratas macho de la cepa Sprague-Dawley (OFA SD IOPS Caw), de peso comprendido entre 180 y 250 gramos, separadas en dos grupos de 19 animales cada uno.

Administración del agente carcinogénico

Todas las ratas fueron pesadas semanalmente y recibieron una inyección semanal subcutánea de 1,2 dimetilhidracida dihidroclorhidrato (Sigma Laboratorios) a la dosis de 100 mg/kg de peso, durante cuatro semanas. El tóxico fue preparado de acuerdo con la técnica de Wiebecke y cols.^{48, 49} y modificada posteriormente por Filipe⁵⁰. Para ello la DMH fue disuelta en cloruro sódico al 0,9 % a una concentración de 8 mg/ml, se añadió 1,5 % EDTA y se ajustó el pH a 6,5 con la NaOH al 1 %. Esta solución fue preparada inmediatamente antes de ser administrada.

Administración de butirato

Durante las cuatro semanas que duró la fase de inducción tumoral a todas las ratas se les colocó un catéter de silicona de 0,2 mm de calibre interior en el ciego del animal mediante laparotomía, unido a un sistema de perfusión continua. Por este sistema se administró butirato sódico 40 mM a un ritmo de 1,5 ml/h a un grupo de animales. La preparación del butirato a infundir por vía intracolónica se realizó de acuerdo al método descrito por Rolandelli y cols.⁵¹.

Tabla II

Resultados de ingesta

Ingesta	Media
Control	74,29
Problema	60,85*
Total	67,57

* Diferencia significativa ($p < 0,001$).

Para ello el butirato sódico fue disuelto en cloruro sódico al 0,9 %, posteriormente la solución se hizo isoosmolar (300 mOsm) y se ajustó el pH a 6,5 con ClH. En el otro grupo por dicho catéter se administró cloruro sódico al mismo ritmo de infusión.

Dietas utilizadas

Durante la fase de inducción tumoral los animales fueron alimentados con una dieta pobre en residuos (Osmolite, M & R Laboratoria B.V., Zwolle, división de Abbot Laboratories, EE. UU.) con lo que garantizábamos la ausencia de formación de butirato endógeno en ambos grupos de animales. De esta manera las ratas del grupo control no recibirían durante la fase de inducción butirato alguno mientras que las del grupo problema, sólo tendrían el aporte exógeno por nosotros mediante infusión.

Asimismo en estas cuatro semanas los animales recibirían agua *ad libitum*, pero con la salvedad de que estaría suplementada con selenio. La dosis de este oligoelemento se extrapoló de las recomendaciones que se cifran para un humano adulto de 70 kg en unos 60 microgramos día. La importancia de éste radica en que su déficit se asocia con un aumento de los tumores colónicos.

Finalizada la fase de inducción todos los animales fueron alimentados con una dieta *ad libitum* para animales de laboratorio AO4 Panlab con un porcentaje de fibra cruda de 3,9 %, y se puso fin al suplemento de selenio.

Estudio metabólico

Durante la fase de inducción todas las ratas fueron colocadas en jaulas metabólicas, y se realizó una

Tabla III

Resultados de diuresis

Diuresis	Media
Control	49,69
Problema	55,26*
Total	52,46

* Diferencia significativa ($p < 0,01$).

medida diaria de la ingesta y la diuresis, así como un control semanal del peso. Finalizada la fase de inducción las ratas fueron colocadas en jaulas estándar y pesadas cada quince días hasta el día de su sacrificio.

Necropsia y estudios anatomopatológicos

Transcurridos siete meses desde la última dosis de DMH todos los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentotal intraperitoneal. Las piezas de resección intestinal una vez abiertas y limpiadas, se examinaron para revisar las características macroscópicas de las posibles lesiones tumorales, valorándose su número y distribución. Con la pieza en fresco, se tomaron muestras de las lesiones más significativas. El resto de la pieza convenientemente extendido se sumergió en formaldehído al 4 %, señalándose las posibles lesiones macroscópicas para su ulterior identificación tras el proceso de fijación.

A continuación las muestras seleccionadas fueron procesadas e incluidas en parafina, para posteriormente ser cortadas con un grosor de 5-7 micras mediante un micrótopo Reichert-Jung 1130 Bio Cut.

Una vez revisadas todas las preparaciones histológicas de cada caso estudiado, seleccionamos aquellas con mayor proporción de parénquima respecto al estroma. A partir de los bloques de parafina realizamos 3-4 secciones de 35 microm que fueron analizadas en un citómetro de flujo Epics Profile II (Coulter) equipado con un láser de argón refrigerado por aire con una potencia de 15 mW. Se consideró como satisfactorio un análisis mínimo de 40.000 células en cada una de ellas.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados, en las variables cuantitativas se hallaron las medidas de ambos grupos en cada una de las variables estudiadas, y se compararon mediante una «t» de Student.

Resultados

Hallazgos metabólicos

Ingesta

Se realizó una comparación de la ingesta contro-

Tabla IV

Resultados del peso

<i>Peso (1)</i>	<i>Inducción</i>	<i>Evolución</i>	<i>Total</i>
Control	53,09*	129,78**	182,87***
Problema	49,78	162,83	212,61
Total	51,43	96,55	197,74

(1) Expresado en %. * Diferencia no significativa. ** Diferencia significativa $p < 0,01$. *** Diferencia significativa $p < 0,05$.

Tabla V

Número de carcinomas

<i>Carcinomas</i>	<i>Número</i>	<i>Media</i>
Control	36	1,89
Problema	18	0,94*
Total	54	1,42

* Diferencia significativa $p < 0,05$.

lada durante la fase de inducción tumoral entre los dos grupos. Para ello se cogieron los datos de la ingesta diaria de cada rata durante la fase de inducción y se halló la ingesta media de cada rata durante esta fase. La ingesta media de todas las ratas fue de 67,57 ml, siendo el grupo control de 74,29 ml y el problema 60,85 ml y se compararon ambas medias mediante una «t» de Student (tabla II).

Diuresis

Se analizó también la diuresis media de la misma forma que comentábamos con respecto a la ingesta. La diuresis media fue de 52,47, siendo la del grupo control de 49,69 por 55,26 del problema, de nuevo ambas medias se compararon mediante una «t» de Student (tabla III).

Ganancia de peso

Para comparar la evolución del peso de cada rata a lo largo del experimento y, utilizando las diferentes pesadas realizadas a lo largo del mismo, se estudió la ganancia porcentual a lo largo de tres periodos:

- Período de inducción tumoral. Que comprendía desde la colocación de la rata en la jaula metabólica (día 1) hasta la última dosis de DMH (día 28).
- Período de promoción. Que comprendía desde la última dosis de DMH hasta el final del experimento (día 248).
- Global. Que incluía la totalidad del experimento. Se hallaron las medias en ambos grupos, y se aplicó de nuevo una «t» de Student (tabla IV).

Hallazgos morfológicos

Número de carcinomas

La siguiente variable definida es el número de car-

Tabla VI

Proporción de células en las fases del ciclo celular de los carcinomas

<i>% Células</i>	<i>Fase G₀-G₁</i>	<i>Fase S</i>	<i>Fase G₂M</i>
Control	88,96	8,54	2,46
Problema	86,37	10,64	3

Diferencias no significativas.

Tabla VII

Proporción de células en las fases del ciclo celular de los pólipos

% Células	Fase G ₀ -G ₁	Fase S	Fase G ₂ M
Malignizado ...	83,57	13,13*	3,48
No malignizado	88,57	8,31	3,11

* Diferencia casi significativa $p < 0,01$.

cinomas por grupo, hallando la media entre ambos. Esta es una de las variables fundamentales de nuestro estudio, pues mide directamente el efecto del butirato sobre la inducción tumoral. Encontramos 36 carcinomas en el grupo A y 18 en el B. Los resultados se analizan en la tabla V.

Estudio citométrico de los carcinomas

Con los datos del estudio citométrico, realizamos diversas comparaciones estadísticas en busca de variaciones significativas. En un primer lugar analizamos la proporción de células en fase G₀, S y G₂M entre el grupo control y el problema. Para ello, hallamos la media de ambos grupos y las comparamos entre sí aplicando una «t» de Student. Los resultados se exponen en la tabla VI.

Estudio citométrico de los pólipos

Para finalizar comparamos entre todos los pólipos, aquellos que habían evolucionado hasta carcinoma contra aquellos que no lo hicieron. Los resultados aparecen en la tabla VII.

Discusión

La primera variable analizada es la ingesta media de cada uno de los grupos. Como hemos indicado en el apartado de resultados hubo una diferencia significativa entre ambos por cuanto el formado por las ratas problema ingirió 60,85 ml/día, mientras que los animales control consumieron 74,29 ml/día. Pensamos que esto es debido a que el butirato actúa como un importante combustible directamente utilizado por el colonocito, que lo prefiere a la propia glucosa, de forma que el butirato es capaz, como han demostrado algunos autores, de ser responsable del 86 % del oxígeno consumido por el colonocito de la rata³⁰. Además, el butirato que no se utiliza por el colonocito pasa al hígado donde puede transformarse en glutamina (principal fuente de energía del enterocito) y por lo tanto proporciona de forma indirecta, una fuente de energía a la mucosa del intestino delgado. Sin olvidar que también se producen a partir del butirato cuerpos cetónicos y ácidos grasos de cadena más larga. Por todo ello pensamos que las

ratas del grupo problema necesitaron comer menos al tener una fuente alternativa de energía. Esto se demostraría en parte, al ver la evolución del peso durante esta fase de inducción, donde las ratas del grupo problema, a pesar de comer significativamente menos, tuvieron una ganancia de peso (49,78 %) que no fue significativamente menor que las del grupo control (53,09 %). Estos resultados estarían en consonancia con otros autores que han comunicado que la producción y absorción de los ácidos grasos de cadena corta en los no rumiantes pueden ser capaces de suministrar del 5-30 % de los requerimientos metabólicos basales^{28, 52-55} y en el hombre, aunque son variables en función de la cantidad de fibra ingerida, pueden llegar al 10 %³⁶.

Butirato y diuresis

El segundo dato analizado fue la diuresis media entre ambos grupos, donde se observó una diferencia significativa entre el grupo problema (55,26 ml/día) y el grupo control (49,69 ml/día). Pensamos que ésta es la consecuencia directa de otras de las acciones del butirato a nivel colónico. Como ya han demostrado otros autores, el butirato incrementa el movimiento de sodio a través de la mucosa del colon de la rata en un 82 %, lo cual también ha sido demostrado en el hombre⁵⁶. Creemos que en el grupo problema, debido a la infusión del butirato, el suero fisiológico en el que iba disuelto se absorbió más eficientemente, lo que llevó a un aumento del volumen circulante y posteriormente a un incremento de la diuresis. En el grupo control, al carecer del estímulo del butirato, el suero fisiológico no se absorbió y se eliminó por las heces.

Butirato y ganancia de peso

La tabla de evolución de los pesos entre los dos grupos en las diferentes fases establecidas en el experimento mostró que no hubo diferencias en cuanto al peso en la fase de inducción (control 53 %; problema 49 %), mientras que sí lo hubo en la de evolución (control 129 %; problema 162 %). El hecho de que no hubiera diferencias en los veintiocho días que duró la fase de inducción tumoral ya lo hemos comentado al hablar de la ingesta. La diferencia entre ambos grupos en el peso ganado durante los siete meses que mediaron entre la última dosis de DMH y el sacrificio de los animales, creemos que lo explica el hecho de que el grupo control tuvo un mayor número de tumores, lo cual supone un estado catabólico mucho mayor y fue una consecuencia lógica del *status* neoplásico.

Butirato y carcinoma

La siguiente variable analizada es el número de carcinomas (tabla V). Vemos que el grupo problema

presentó un número significativamente menor del número total de los carcinomas. A la luz de los datos, pensamos que efectivamente el butirato puede tener un efecto claramente inhibidor en la formación de tumores de colon en la rata inducidos por DMH.

El mecanismo por el que realiza esta acción permanece desconocido, pero pensamos que hay que buscarlo en las propiedades antineoplásicas *in vitro* del butirato sobre diferentes líneas celulares de cultivo. Recordemos que la función principal de la acetilación del butirato a nivel molecular es la inhibición de la histona desacetilasa, lo cual lleva a una hiperacetilación de las histonas. Esta acetilación de las histonas disminuye el número de cargas positivas, susceptibles de unirse a las negativas del ácido fosfórico, y por lo tanto la unión entre el ADN y las histonas es más laxa, dejando a éste en una configuración más abierta. Esta es probablemente la explicación de que el butirato facilite la accesibilidad de la cromatina a las DNAasas, punto éste que ha sido demostrado en varias líneas celulares⁵⁷⁻⁶¹.

Ante estos resultados, Perry y Chalkley⁶² postularon que si el butirato hacía más sensible al ADN a las DNAasas, al acetilar las histonas, también sería más accesible a las diferentes enzimas que se encargan de reparar regiones dañadas del ADN. Esta teoría fue demostrada posteriormente por Smith⁶³, quien cultivó células de adenocarcinoma humano HT29 con butirato, para radiarlas con radiación ultravioleta, o cultivarlas con adamicina y añadirle endonucleasas de reparación obtenidas de micrococos luteus. Smith observó que en las células cultivadas con butirato se produjo una mayor accesibilidad a las endonucleasas y que ésta generaba unos mayores índices de reparación y un mayor número de células resistentes a la agresión.

Siguiendo esta idea, nosotros pensamos que en las ratas del grupo problema el butirato permitió la reparación de algunas de las alteraciones producidas por la dimetilhidracida y, por lo tanto, evitó algunas mutaciones de los genes relacionados con la enfermedad, lo cual llevó a una evidente disminución en el número de carcinomas.

El análisis de los resultados citométricos muestra que no hubo diferencias entre los grupos al calcular la fracción de células en cada una de las fases celulares (tabla VI), así como la ploidía celular de los tumores, estos resultados, indican que el efecto protector del butirato se produce de forma del «todo o nada»: efectivamente, una vez que alguna célula logra escapar al control del butirato y formar una clona que originará un tumor, no se aprecian diferencias entre ambos grupos, y por lo tanto, no hay diferencias ni en la ploidía ni en la fracción celular de ninguna de las fases. Sin embargo, es muy interesante destacar la diferencia obtenida en los pólipos que no degeneraron y aquellos que sí lo hicieron (tabla VII), en cuanto a la fracción celular en fase S,

ya que aquellos que no malignizaron presentaron una fracción celular en fase S menor que aquellos que sí sufrieron transformación maligna. Si tenemos en cuenta que todos los pólipos que no degeneraron, excepto uno, pertenecía al grupo problema (datos no mostrados) cabe deducir que el butirato consiguió frenar o eliminar alguna de las células transformadas por el tóxico que por lo tanto no pudieron seguir adelante en su desarrollo y formar un tumor.

Por todo lo anterior pensamos que el ácido butírico podría ser el mediador de los efectos protectores de la fibra dietética sobre el cáncer de colon, efecto que se ha revelado claramente en los estudios epidemiológicos pero que hasta el momento no ha podido ser explicado. Probablemente gracias a su interacción con el DNA celular, el ácido butírico pueda explicar muchos de estos efectos.

Bibliografía

1. Brailand RC: Flow cytometry. *Arch Pathol Lab Med*, 1983, 107:1-6.
2. Goerrler K y Stöhr M: Automated cytology. *Arch Pathol Lab Med*, 1982, 106:657-661.
3. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B y cols.: Differential patterns of DNA aneuploidy in human malignancies. *Pathol Res Pract*, 179:310-317.
4. Coon JS, Landay AL y Weinstein RS: Advances in flow cytometry for diagnostic pathology. *Lab Invest*, 1987, 57:453-479.
5. Frankfurt OS, Chiu JL, Englander LS y cols.: Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation and tumor spread in human prostate cancer. *Cancer Res*, 1985, 45:1418-1423.
6. Friedlander ML, Hedley DW y Taylor IW: Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumours. *J Clin Pathol*, 1984, 37:961-974.
7. Merkel DE, Dressler LG y Mc Guire WL: Flow cytometry cellular DNA content, and prognosis in human malignancy. *J Clin Oncol*, 1987, 5:1690-1703.
8. Ryan DH, Fallon MA y Horan PK: Flow cytometry in the clinical laboratory. *Clin Chim Acta*, 1988, 171:125-173.
9. Coon JS, Landay AL y Weinstein RS: Flow cytometric analysis of paraffin-embedded tumors: Implications for diagnostic pathology. *Hum Pathol*, 1986, 17:435-437.
10. Wersto RP, Liblit RL y Koss LG: Flow cytometric DNA analysis of human solid tumors: A review of the interpretation of DNA Histograms. *Hum Pathol*, 1991, 22:1085-1098.
11. Vera-Román JM: Uso de la citometría de flujo en la oncología actual. *Med Clin*, 1987, 88:544-546.
12. Dressler LG y Barton S: DNA flow cytometry in solid tumors: practical aspects and clinical applications. *Sem Diagnost Pathol*, 1989, 6:55-82.
13. Gansler T: Applications of flow cytometric DNA quantitation in tumor pathology. *J Clin Immunology*, 1989, 12:30-35.
14. Christenson B, Tribukait B, Linder IL y cols.: Cell proliferation and DNA content in non-Hodgkin's lymphoma. Flow cytometry in relation to lymphoma classification. *Cancer*, 1986, 58:1295-1304.
15. Frankfurt OS, Greco WR, Slocum HK y cols.: Proliferative characteristics of primary and metastatic human solid tumors by DNA flow cytometry. *Cytometry*, 1984, 5:629-635.
16. Terz JJ, Curutchet HP, Lawrence WJ y cols.: Analysis of the cell kinetics of human solid tumors. *Cancer*, 1971, 28:1100-1110.
17. Hedley DW, Rugg CA, Gelber RD y cols.: Association of DNA index and S-phase fraction with prognosis of nodes positive early breast cancer. *Cancer Res*, 1987, 47:4729-4735.

18. Nervi C, Badaracco G, Morrelli M y cols.: Cytokinetic evaluation in human head and neck cancer by autoradiography and DNA cytofluorometry. *Cancer*, 1980, 45:452-459.
19. Strang P, Eklund G, Stendahl U y cols.: S-phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res*, 1987, 7:807-810.
20. Volm M, Mattern J, Muller T y cols.: Flow cytometry of epidermoid lung carcinomas: Relationship of ploidy and cell cycle phases to survival. A five-year follow-up study. *Anticancer Res*, 1988, 8:105-112.
21. Wolley RC, Schreiber K, Koss LG y cols.: DNA distribution in human colon carcinomas and its relationship to clinical behavior. *JNCI*, 1982, 69:15-22.
22. Armitage NC, Robins RA, Evans DF y cols.: The influence of tumour cell DNA abnormalities of survival in colorectal cancer. *Br J Surg*, 1985, 72:828-830.
23. Kokal W y Scheibani K: Tumor DNA content in the prognosis of colorectal carcinoma. *JAMA*, 1986, 255:3123-3127.
24. Hammarberg C, Rubio C, Slezak P y cols.: Flow cytometric analysis as a mean for early detection of malignancy in patients with chronic ulcerative colitis. *Gut*, 1984, 25:905-908.
25. Hammarberg C, Slezak P, Tribukait B y cols.: Early detection of malignancy in ulcerative colitis. A flow-cytometric DNA study. *Cancer*, 1984, 59:291-295.
26. Cummings JH y Branch WJ: Fermentation and the production of short chain fatty acids in the human large intestine. En: *Dietary Fiber, Basic and Clinical Aspects* (G. B. Vahouny and Krichewsky eds), Plenum Press, p. 131-152, New York, 1986.
27. Wolin MJ: Fermentation in the rumen and human large intestine. *Science*, 1981, 213:1463-1468.
28. Wrong OM: Carbohydrates. En: *The Large Intestine; Its Role in Mammalian Nutrition and Homeostasis* (O.M. Wrong C.J. Edmonds and V.S. Chadwick eds), Halted Press, pp. 107-112, New York, 1981.
29. Roedinger WEW: Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*, 1989, 21:793-798.
30. Roedinger WEW: Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology*, 1982, 83:424-429.
31. Harada E y Kato S: Effect of short chain fatty acids on the secretory response of the ovine exocrine pancreas. *Am J Physiol*, 1983, 244:G284-290.
32. Kviety PR y Granger ND: Effects of volatile fatty acids on blood flow and oxygen uptake by the dog colon. *Gastroenterology*, 1981, 80:962-969.
33. Lupton JR, Coder DM y Jacobs LR: Longterm effects of fermentable fiber on rat colonic pH and epithelial cycle. *J Nutr*, 1988, 118:840-845.
34. Argenzio RA, Miller N, Von Engelhardt W y cols.: Effect of volatile fatty acids on water and ion absorption from the goat colon. *Am J Physiol*, 1975, 229:997-1002.
35. Roediger WEW y Moore A: Effects of short chain fatty acids on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. *Dig Dis Sci*, 1981, 26:100-106.
36. Rupp H, Bar-Meir S, Soergel KH y cols.: Absorption of short chain fatty acids by the colon. *Gastroenterology*, 1980, 78:1500-1507.
37. Kviety PR, Gallavan RH y Chou CC: Contribution of bile to postprandial intestinal hyperemia. *Am J Physiol*, 1980, 238:G284-288.
38. Tutton PJ y Barkla DH: Further studies on the effect of adenosine cyclic monophosphate derivatives on cell proliferation in jejunal crypts of rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1982, 9:671-674.
39. Sakata T: Stimulatory effect of short chain fatty acids on epithelial proliferation in the rat intestine: A possible explanation for the trophic effects for fermentable fiber, gut microbes and luminal trophic effects. *Br J Nutr*, 1987, 58:95-103.
40. Kripke SA, Fox AD, Berman JM y cols.: Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short chain fatty acids. *JPEN*, 1988, 13:109-116.
41. D'Anna JA, Gurley LR, Becker RS y cols.: Amino acids analysis and cell cycle dependent phosphorylation of an H1-like, butyrate enhanced protein (BEP H1 (0), IP25) from Chinese hamster cells. *Biochemistry*, 1980, 19:4331-4341.
42. Fallon RJ y Cox RP: Cell cycle of sodium butyrate and hydroxiurea, inducers of ectopic hormone production in HeLa cells. *J Cell Physiol*, 1979, 100:251-260.
43. Chahal SS, Matthews HR y Bradbury EM: Acetylation of histone H4 and its role in chromatin structure and function. *Nature*, 1980, 287:76-79.
44. Altenburg BC, Via DP y Steiner SH: Modification of the phenotype of murine sarcoma virus-transformed cells by sodium butyrate. Effects on morphology and cytoskeletal elements. *Ex Cell Res*, 1976, 102:223-231.
45. Guillozo A, Tichonicky L, Boissard-Rissel L y cols.: Early reversible nuclear alterations induced by sodium butyrate in cultured hepatoma cells. *Cell Biol Int Rep*, 1980, 4:961-968.
46. Candido EPM, Reeves R y Davie JR: Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. *Cell*, 1978, 14:105-113.
47. Boffa LC, Vidali G, Mahn RS y cols.: Suppression of histone deacetylation in vivo and in vitro by sodium butyrate. *J Biol Chem*, 1978, 253:3364-3366.
48. Wiebecke B, Krey U, Löhns y cols.: Morphological and autoradiographical investigations on experimental carcinogenesis and polyp development in the intestinal tract of rats and mice. *Virchows Arch A Pathol Histol*, 1973, 360:179-193.
49. Wiebecke B, Brandts A y Eder M: Epithelial proliferation and morphogenesis of hyperplastic, adenomatous and villous polyps of the human colon. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1974, 364:35-49.
50. Filipe MI: Mucinous secretion in rat colonic mucosa during carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine. *Brit J Cancer*, 1975, 32:60-77.
51. Rolandelli R, Korude MJ, Settler RG y cols.: Effects of intraluminal infusion of short chain fatty acids in the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery*, 1986, 100:198-203.
52. Marty JF y Vernay M: Absorption and metabolism of the volatile fatty acids in the hind-gut of the rabbit. *Br J Nutr*, 1984, 1951:265-277.
53. Rerat A, Fislewicz M, Herpin P y cols.: Mesure de l'apparition dans la veine porte des acides gras formés au cours de la digestion chez le porc éveillé. *C R Acad Sci (Paris)* 1985, 300:467-470.
54. Stevens CE, Argenzio RA y cols.: Microbial digestion: Rumen versus large intestine. En: *Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants* (Y. Ruckebusch and P. Thivend, eds), pp. 685-706, Lancaster, United Kingdom, 1980.
55. Yang MG, Manoharan K y Michelsen O: Nutritional contributions of volatile fatty acids from the cecum of rats. *J Nutr*, 1970, 100:545-550.
56. Roedinger WEW y Moore A: Effects of Short chain fatty acids on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. *Dig Dis Sci*, 1981, 26:100-106.
57. Dobson ME y Ingram Vm: In vitro transcription of chromatin containing histones hyperacetylated in vivo. *Nucleic Acids Res*, 1980, 8:4201-4219.
58. Nelson DA, Perry WM, Sealy L y cols.: DNase I preferentially digest chromatin containing hyperacetylated histones. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978, 82:1346-1353.
59. Nelson D, Covault J y Chalkley R: Segregation of rapidly acetylated histones into a chromatin fraction released from intact nuclei by the action of micrococcal nuclease. *Nucleic Acids Res*, 1980, 8:1745-1763.
60. Simpson RT: Structure of chromatin containing extensively acetylated H3 and H4. *Cell*, 1978, 13:691-699.
61. Vidali G, Boffa LC, Bradbury EM y cols.: Butyrate suppression of histone deacetylation leads to accumulation of multiacetylated forms of histones H3 and H4 and increased DNase I sensitivity of the associated DNA sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75:2239-2243.
62. Perry M y Chalkley R: Histone acetylation increased the solubility of chromatin and occurs sequentially over the most of the chromatin. *J Biol Chem*, 1982, 257:7336-7347.
63. Smith P: N-butyrate alters chromatin accessibility to DNA repair enzymes. *Carcinogenesis*, 1986, 7:423-429.

Fisiología y fisiopatología de la enfermedad postoperatoria. Implicaciones terapéuticas

R. Vara-Thorbeck

Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas. Facultad de Medicina. Hospital Clínico de San Cecilio. Granada, España.

Resumen

Ante toda agresión el organismo responde mediante una activación neuroendocrina que se traduce en un cambio metabólico. La acción del cirujano no ha de ser otra que la de mejorar la respuesta neuro-endocrino-metabólica.

Esta revisión describe los acontecimientos fisiológicos y fisiopatológicos que se desarrollan en todo traumatizado.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:286-296)

Palabras clave: *Enfermedad postoperatoria. Agresión. Cirugía.*

Introducción

Toda agresión, quirúrgica o accidental, producirá en el organismo:

1. Solución de continuidad de los tejidos y por consiguiente desvitalización de los mismos, de mayor o menor extensión, dependiendo de las características del agente vulnerante.
2. Hemorragia más o menos grave dependiendo del calibre de los vasos seccionados y del tiempo que transcurre hasta que se consigue una hemostasia completa.
3. Anorexia: el operado tiene sed pero no hambre.
4. Adinamia: el traumatizado para disminuir su dolor, su angustia, permanece en reposo, situación que, en muchas ocasiones, viene también propiciada por la naturaleza del acto quirúrgico o de la lesión traumática.

Ante toda agresión el organismo responde mediante una activación neuro-endocrina que se tradu-

PHYSIOLOGY AND PHYSIOPATHOLOGY OF THE POST-OPERATIVE DISEASE. THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Abstracts

The organism responds to each and every aggression by means of a neuro-endocrine activation, which is translated into a metabolic change. The action of the surgeon should not be any other than to improve the neuro-endocrine-metabolic response.

This review describes the physiological and physiopathological occurrences which develop in every traumatized patient.

(*Nutr Hosp* 1995, 10:286-296)

Key words: *Postoperative disease. Aggression. Surgery.*

ce en un cambio metabólico, originándose así la denominada por Leriche «enfermedad postoperatoria»¹. En principio, no se trata de una enfermedad «*per se*» sino de la puesta en marcha, por parte del organismo, de una serie de mecanismos que pretenden conservar la vida, manteniendo el flujo sanguíneo y el aporte energético a las estructuras vitales: sistema nervioso central (SNC) y corazón. Sin embargo, cuando la agresión es muy intensa, el organismo fracasa en su intento y el paciente muere.

La acción del cirujano no debe ser otra que la de mejorar la respuesta neuro-endocrino-metabólica, eliminando alguno de sus efectos, que pueden ser y a veces son deletéreos. Así se ha entendido, a lo largo de los tiempos, nuestro quehacer ante la enfermedad postoperatoria.

Para comprender cabalmente la manera más eficaz de tratar la enfermedad postoperatoria, habremos de saber los acontecimientos fisiológico y fisiopatológicos que se desarrollan en todo traumatizado.

I. Solución de continuidad de los tejidos

Toda agresión por agentes físicos, químicos o biológicos (bacterias, virus, hongos) se caracteriza por producir una destrucción textural, más o menos extensa, dependiendo de la intensidad del agente vulnerante.

La respuesta del organismo no es otra que la de

Recibido: 20-II-95.
Aceptado: 3-IV-95.

Ponencia presentada en la Reunión Anual del Capítulo Español de la International Association for Surgical Nutrition and Metabolism (IASMEN) celebrada en Madrid durante la Semana Quirúrgica Española (XX Congreso Nacional de Cirugía) del 7 al 11 de noviembre de 1994.

tratar de eliminar los tejidos desvitalizados, contaminados o no por bacterias, virus u hongos, sin que por ello se produzca una enfermedad autoinmune.

A) *Mecanismos de eliminación del tejido desvitalizado*

La acción vulnerante de los agentes físicos o biológicos determina una solución de continuidad cutánea o mucosa en la que podemos diferenciar dos áreas².

a) Área central, constituida por tejido desvitalizado (células, sustancia extracelular, colágena fragmentada, ácido hialurónico y glucosaminoglicuronoglicanos depolimerizados, sangre extravasada, etc.). Esta destrucción libera tromboplastinas que junto al factor XII procedente de la sangre extravasada, dan origen a la formación de coágulos de fibrina entre cuyas mallas se encuentran hematíes, plaquetas activadas, células inviables y restos de material orgánico extracelular, tanto fibrilar como sustancia orgánica propiamente dicha.

Los vasos del área central se ocluyen precozmente por la acción vasoconstrictoria propiciada por la endotelina (enzima sintetizada en la célula endotelial) y por la adhesión plaquetaria. En efecto, el agente vulnerante, al lesionar las células endoteliales, permite la denudación de la colágena subendotelial; sobre ésta se van a fijar las plaquetas gracias a la acción de una glucoproteína plaquetaria (G1b) y del factor Von Willebrand (v WF) segregado por la célula endotelial. Tras la adhesión se produce la agregación plaquetaria en la que intervienen otros productos plaquetarios (fibrinectina, serotonina, PAF, PDGF, tromboxano A₂, etc.); pero el agregante más poderoso es el ADP, liberado por los hematíes destruidos^{3, 4}.

La vasoconstricción, propiciada por la endotelina (también por el tromboxano A₂), y la agregación plaquetaria favorecen la formación de trombos (coágulos de fibrina), produciéndose así una hemostasia espontánea.

b) En el área periférica se produce por contra, una vasodilatación cuya génesis debe referirse tanto a la acción plaquetaria como endotelial (liberación de serotonina, histamina, PGI₂, etc.).

Los estudios de Moncada⁵ han demostrado que el verdadero factor de relajación y el más potente es el óxido nítrico (ON). En efecto, el ON estimula la acción de la enzima guanidilciclasa, la que a su vez activa el guanidilmonofosfatocíclico (cGMP), verdadero responsable de la vasodilatación. El ON tiene, además, una potente acción como antiagregante plaquetario, desempeñando, por tanto, un importante papel en el incremento de la permeabilidad vascular⁶.

Como consecuencia de la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular se produce una plas-

morragia. El plasma se colecciona en el área central originando un edema.

Plasmorragia y edema son patognomónicos de la fase exudativa de la reacción inflamatoria.

El aumento de la permeabilidad vascular permite la extravasación de los componentes del sistema del complemento. En el plasma, encontramos normalmente C3-convertasa capaz de producir pequeñas cantidades de C3b. En tejidos viables, cuyas superficies están cubiertas de ácido siálico, el C3b no puede fijarse. Sin embargo, en el área central de la herida, constituida por tejidos desvitalizados, el C3b se fija; se produce más C3-convertasa y, subsiguientemente, más C3b, que termina por activar todo el sistema del complemento, liberándose así C3a y C5a⁷.

Las fracciones C3a y C5a tienen una potente acción anafilotóxica y quimiotáctica.

Por su acción anafilotóxica estimulan a las células cebadas que, segregando histamina, incrementan la vasodilatación local, lo que origina una mayor plasmorragia y edema.

Por su acción quimiotáctica favorecen la marginación de los leucocitos, su adherencia a los endotelios vasculares y la diapedesis activa de los mismos, a través de los poros de los capilares venosos. Así llegan al área central células que constituyen la primera barrera defensiva de la fase celular o de infiltración.

En primer lugar se extravasan los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), horas después lo harán los mono y linfocitos. Los neutrófilos liberan radicales libres de oxígeno, ya que son capaces de reducir univalentemente el O₂; se produce así O₂⁻ OH⁻ y H₂O₂. Estos tienen una intensa acción antibacteriana, constituyendo el primer agente defensivo contra los más diversos gérmenes. Además, los radicales libres de oxígeno son muy tóxicos ya que actúan tanto extra (degradando el ácido hialurónico y las fibras colágenas) como intracelularmente (destruyendo las estructuras fosfolipídicas tanto de la membrana celular como de los lisosomas). Las enzimas lisosomiales así liberadas, especialmente la catépsina G, tiene importantes acciones germicidas destruyendo tanto a las bacterias gramnegativas como grampositivas⁸.

Los neutrófilos poseen además, como es bien sabido, una gran capacidad de fagocitosis. Sin embargo, la acción de los neutrófilos está limitada por su corta vida media. En efecto, el neutrófilo necesita un medio rico en oxígeno para su supervivencia. Este elemento es escaso en el área central de la lesión ya que los vasos fueron destruidos por el agente vulnerante y los que no lo fueron se ocluyen por trombosis. La falta de oxígeno impone un metabolismo anaerobio: la hipoxemia y la hiperlactacidemia destruyen a los neutrófilos.

A las 24-48 horas del trauma aparecen en el área central de la herida los monocitos y linfocitos. Estos segregan linfocinas, que aparte de estimular la extravasación de monocitos, transforman a éstos en macrófagos de vida media larga⁹.

El monocito transformado en macrófago se convierte en la célula fagocítica más activa de la herida¹⁰.

Según Redmon¹¹, la activación del complejo macrófago-linfocitario (CML) se produciría por la acción sobre los macrófagos y posiblemente sobre células endoteliales y fibroblastos, de los LPS de la membrana bacteriana, los radicales libres de oxígeno, etc., que darían origen a la liberación de IL-1; ésta activaría a los linfocitos T-helper que liberarían IFN-gamma e IL-4, que a su vez estimularían al macrófago, quien segregaría más IL-1, TNF e IL-6, creándose así un auténtico círculo vicioso.

El resultado es que la activación del complejo macrófago-linfocitario (CML) constituye un auténtico órgano endocrino periférico temporal, que va a tener no sólo una acción local, en el foco inflamatorio, sino también general, sobre todo el organismo¹².

De la acción local sobre el foco inflamatorio no hemos de ocuparnos en este trabajo ya que lo hicimos ampliamente en una publicación reciente¹³.

Nos interesa, en nuestra problemática de hoy, recordar las acciones generales del CML activado.

El CML activado de origen a la liberación del complejo interleucinas-caquectinas-linfocinas, lo que convierte al foco inflamatorio (a la solución de continuidad tegumentaria) en un auténtico órgano endocrino periférico temporal, cuya actividad depende del tiempo que dure la fase de fagocitosis y, por consiguiente será más activo, prolongando su acción en el tiempo, en heridas infectadas o focos sépticos.

La primera, más precoz e importante acción general de los complejos de interleucinas-caquectinas-linfocinas (IL-TNF-citocinas) es la activación del sistema neuroendocrino, propiciando una intensa reacción catabólica. Está totalmente demostrado que la IL-1, IL-6 y TNF, segregadas por los macrófagos, incrementan la producción y liberación de las hormonas de supervivencia, es decir, del ACTH-cortisol. Como consecuencia de ello se producirá una neoglucogénesis, inicialmente a partir de las proteínas, originándose así una proteólisis¹⁴.

Clowes¹⁵ demostró que un péptido aislado de la IL-1, el PIF (proteólisis-inducing factor) es capaz de provocar por sí solo proteólisis muscular, potenciando la acción del ACTH-cortisol.

La proteólisis muscular aumenta la concentración de aminoácidos esenciales en el mioplasma, por oxidación directa de la leucina, isoleucina y valina. Se produce así un desequilibrio de aminoácidos que imposibilita la síntesis de proteínas musculares. Los aminoácidos existentes se utilizarán en: la neoglucogénesis, es decir, en la formación de glucosa, sustrato energético por excelencia del organismo: el mantenimiento de la barrera mucosa intestinal (BMI) aportando masivamente glutamina al enterocito; la síntesis de carnitina, que facilita la oxidación de las grasas; síntesis de neurotransmisores, tan necesarios en plena fase de catabolismo neuroendocrino y en la

síntesis de proteínas de los sistemas antibacterianos¹⁶.

Por otra parte, la IL-1 y el TNF, estimulando al núcleo ventromedial del hipotálamo, determinan una respuesta simpático-adrenérgica. La liberación masiva de catecolaminas produce una centralización de la circulación, taquicardia e incremento de la contractibilidad cardíaca, así como un aumento del retorno venoso. Todo ello, aparte de conseguir un equilibrio hemodinámico, incrementa el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno¹².

Las catecolaminas, actuando sobre el páncreas endocrino, aumentan la secreción de glucagón y disminuyen la producción de insulina. Debido a ello al exceso de aminoácido existentes (proteólisis) es utilizado por los hepatocitos para producir glucosa (gluconeogénesis). Además, las catecolaminas estimulan la movilización de ácidos grasos que son oxidados proporcionando material energético al organismo lo que reduce la utilización sistémica de la glucosa. Este ahorro de glucosa se acentúa por la resistencia periférica a la insulina, lo que obliga al organismo a usar, como material energético los ácidos grasos, excepción hecha del sistema nervioso central y el corazón que son insulino-independientes¹⁷.

Por todos estos mecanismos se mantiene el glucógeno hepático, se incrementa la glucosa en plasma y se estimula la lipogénesis hepática, lo que inhibe la secreción por el hígado de cuerpos cetónicos.

La disminución de cuerpos cetónicos repercute deletéreamente sobre la integridad de la BMI, ya que el aporte nutricional vascular del enterocito, constituido por la glutamina y cuerpos cetónicos, se reduce drásticamente. Se produce así una malnutrición proteica del enterocito, que a la larga, origina un fallo de la integridad de la BMI, lo que permitirá una translocación bacteriana. Las bacterias y/o sus endotoxinas alcanzarán entonces, por el sistema porta, el hígado, estimulando a los macrófagos fijos hepáticos (cel. de Kupffer)¹⁸. En circunstancias normales, los macrófagos hepáticos solo o bien ayudado por los macrófagos pulmonares (segundo filtro), son capaces de destruir las bacterias, endotoxinas, productos inmunosupresivos, etc.; pero si el traumatismo o la infección son graves, esta misión depuradora fracasa originándose una concatenación de hechos fisiopatológicos que ponen en peligro la vida del paciente.

En efecto, la estimulación de los macrófagos hepáticos provoca una serie de alteraciones idénticas a las que se originan en el foco inflamatorio, pero existe un hecho diferencial importante y es que los productos segregados: inmunosupresores y destructivos, se vierten directamente en la circulación sistémica¹².

Los complejos IL-1 y TNF estimulan aún más la respuesta del sistema neuroendocrino catabólico, liberando gran cantidad de ACTH-cortisol, que incrementa la proteólisis muscular, favorecida por la acción del PIF; se agota así el almacén proteico que re-

presentan los músculos. Se cierra pues un círculo vicioso, ya que al ser la malnutrición proteica total, no hay aminoácidos ni para sintetizar glucosa, ni para nutrir el enterocito (mayor translocación bacteriana), ni para sintetizar proteínas de los sistemas antibacterianos.

Los complejos IL-1 y TNF propician la liberación masiva de hormonas simpático-adrenérgicas, especialmente de catecolaminas, que actuando sobre los receptores alfa, provocan una vasoconstricción esplácnica, renal, cutánea y muscular. Esta centralización de la circulación determina una hipoxia intestinal que favorece la pérdida de integridad de la BMI e incrementa la translocación bacteriana. La hipoxia afecta también al hígado: los hepatocitos son incapaces de sintetizar proteínas de fase aguda, de evidente acción antiproteasa, incrementándose los fenómenos destructivos tanto locales (herida, foco séptico), como a nivel pulmonar.

Los trabajos de Bulkey⁸ demostraron que los productos secretados por los macrófagos hepáticos, especialmente el TNF, alcanzan por vía venosa al pulmón, activando a los macrófagos pulmonares sitos en los alvéolos. Normalmente, los macrófagos pulmonares son capaces de destruir y fagocitar estos productos deletéreos. Sin embargo, cuando la llegada de TNF es masiva, la activación del macrófago pulmonar fracasa en su misión, originándose una auténtica destrucción del tejido pulmonar; se crea así, un nuevo foco inflamatorio con liberación de PGE₂, LTB₄, tromboxanos, PAF, etc., que actuando sobre los leucocitos determinan su adhesión a los endotelios vasculares y su agregación (leucostasis), lo que origina una oclusión vascular. Se produce de esta suerte estasis, plasmorragia, edema hemorrágico alveolar, depósito de fibrina, proliferación de fibroblastos y membranas hialinas, instaurándose un pulmón de shock¹⁹.

Pero es que además los complejos IL-TNF, vertidos en la sangre circulante, propician el fracaso de las defensas inmunológicas. El TNF tiene una acción inmunodepresiva intensa; la IL-1 bloquea la IL-2, imprescindible para la clonación de linfocitos inmunocompetentes T y de las células B, productoras de inmunoglobulinas; la IL-6 tiene acciones similares a la IL-1. Junto a estos productos segregados por el monocito-macrófago activado, los linfocitos activados segregan IFN-gamma que estimula la secreción de IL-1 y TNF. Fracasen así las defensas inmunológicas, lo que propicia la infección²⁰.

La translocación bacteriana y el estado inmunodepresivo son los factores etiopatológicos fundamentales en la instauración del shock séptico.

Vemos pues, como un problema local (herida, inflamación) por activación de los CML, tanto periféricos como fijos (hígado, pulmón), se transforma en una grave alteración general que pone en peligro la vida del traumatizado.

Señalar, por último, que la secreción masiva de catecolaminas provoca un profundo trastorno de la microcirculación sobre todo en los casos en que la hemorragia ocasione una hipovolemia (véase más adelante).

B) Mecanismos que impiden el autocanibalismo

El tejido desvitalizado de la solución cutánea o mucosa activa, como hemos visto, el sistema complemento-macrófago-linfocitario, pero además los productos de degradación se comportan como antígenos. En la herida, por tanto, se reúnen todos los elementos necesarios para que se produzca, contra estos autoantígenos, autoanticuerpos, existiendo el peligro real de que se desarrolle un proceso de autocanibalismo, es decir, una enfermedad autoinmune²⁰.

Para evitar el proceso de autocanibalismo muchos de los productos liberados o secretados en la herida: PGE₂ radicales libres de O₂, TNF, PAF, histamina, etc., inhiben la producción por los linfocitos de IL-2 lo que impide la multiplicación de los mismos, hecho imprescindible para que se produzca una respuesta inmunológica.

Los trabajos de Faist^{21, 22} han demostrado que en traumatizados graves aparecen en sangre dos tipos de monocitos: los monocitos-Fc+ y los monocitos-Fc-, que se diferencian entre sí según la capacidad de acoplamiento al receptor Fc. Los monocitos Fc+ segregan gran cantidad de PGE₂ y TNF y muy poca de IL-1, por lo que su capacidad de respuesta inmunológica es escasa en comparación con los monocitos Fc-.

Abraham y Regan²³ comprobaron la existencia, en sangre de politraumatizados, de gran número de monocitos Fc+ así como de linfocitos T-supresores (productores de escasa cantidad de IL-2). Sin embargo, el número de linfocitos T-helper inductores que segregan gran cantidad de IL-2 era muy reducida.

Si el problema principal de un gran traumatizado es la eliminación de los tejidos desvitalizados, con gran poder antigénico, sin desencadenar respuesta autoinmune, es evidente que los péptidos inmunosupresores (TNF), los monocitos Fc+ y los linfocitos T-supresores son los elementos idóneos para realizar esta labor.

Los macrófagos, una vez cumplida su función fagocítica, emigran, vehiculizados por la linfa, a los ganglios linfáticos regionales. Allí presentan los antígenos a los linfocitos, ubicados en dichos ganglios e incluso a otros que llegan a los mismos procedentes de la sangre, bazo y ganglios linfáticos lejanos en los que la herida (foco inflamatorio) no drena.

Sin embargo, también llegan a los ganglios linfáticos regionales diversos productos de degradación vehiculizados por la linfa, cuyo caudal está aumentado como consecuencia de la presión que en la histona

desencadena el edema. Estos productos, PGE_2 , TNF, etc., son inmunosupresores y bloquean la respuesta inmunológica de los linfocitos acumulados en los ganglios linfáticos regionales²⁴. Por estos mecanismos se impide el autocanibalismo.

Si la solución de continuidad es muy extensa o está infectada, los productos inmunosupresores elaborados en la histona rebasan los límites tanto locales como regionales de la lesión y alcanzan por vía linfática y venosa la circulación sistémica. Producen, si no pueden ser eliminados por los macrófagos pulmonares, no sólo un pulmón de shock o insuficiencia respiratoria, sino también una inmunosupresión generalizada, que priva al traumatizado de defensa alguna ante cualquier infección asociada a la herida o intercurrente, lo que propicia la instauración de su septicemia y/o un shock séptico²⁵.

La inmunosupresión sistémica, el catabolismo exagerado y la malnutrición proteica desempeñan, según Border¹², el papel más importante en la génesis del fallo multiorgánico del shock séptico.

II. La hemorragia

Todo traumatismo determina una hemorragia más o menos intensa. Si la pérdida sanguínea es pequeña, y por tanto no produce una hipotensión, son los barorreceptores, situados en las aurículas cardíacas, los encargados de detectar la pérdida hemática; su estimulación alcanza, por vía nerviosa, el tronco cerebral originando la activación del sistema simpático-adrenérgico.

Cuando la hemorragia es mayor y la pérdida de volumen origina una hipotensión, son los barorreceptores arteriales, sitos en la aorta torácica y en la bifurcación carotídea, los que enviarán los estímulos aferentes al SNC propiciando la respuesta simpático-adrenérgica, tanto más intensa cuanto que la hipoxia activa además a los quimiorreceptores ubicados principalmente en ambas carótidas²⁶.

La respuesta simpático-adrenérgica va a originar la liberación masiva de las llamadas hormonas periféricas.

1. *Catecolaminas*, las más importantes hormonas de alarma precozmente liberadas son las catecolaminas (epinefrina, procedente de la médula suprarrenal; norepinefrina, liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas; dopamina, que reconoce ambos orígenes)^{27, 28}.

Estas hormonas actuando sobre los receptores alfa van a producir una vasoconstricción del área esplácica, cutánea, renal y muscular. Del efecto vasoconstrictor se salvan el SNC y el corazón pues carecen de receptores-alfa. También la herida o foco inflamatorio ya que la vasoconstricción es bloqueada por los productos vasodilatadores que se liberan, como señalábamos en páginas anteriores en el foco traumático. Este hecho explica que el hematoma local se

extienda y que exista una reducción del retorno venoso, incluso antes de que se instaure una hipotensión.

La disminución del retorno venoso reduce el gasto cardíaco, provoca hipotensión y, por estimulación de los baro y quimiorreceptores, incrementa la respuesta del sistema nervioso vegetativo (SNV).

La vasoconstricción periférica permite la centralización de la circulación, así como la estimulación por las catecolaminas de los receptores beta-1 y beta-2; ésta última incrementa el retorno venoso al corazón al hacer funcionantes, por su acción vasodilatadora, los cortocircuitos arteriovenosos, pulmonares y esplácnicos. La estimulación de los receptores beta-1 aumenta la frecuencia y contractilidad cardíaca. Todo ello mejora el aporte sanguíneo a los órganos vitales: corazón y SNC.

Ahora bien, la vasoconstricción periférica, potenciada por la acción directa del CML sobre el SNC, termina por provocar un profundo trastorno de la microcirculación.

La vasoconstricción capilar origina un incremento de las resistencias vasculares y el flujo sanguíneo estará enlentecido, cuando no abolido. El número de capilares perfundidos se reduce drásticamente, lo que impide la llegada de nutrientes a las células y el drenaje de los productos metabólicos excretados por las mismas. Se instaura así la vasomoción específica del shock caracterizada por hipoperfusión e hipoxia tisular²⁹. Los productos metabólicos del metabolismo anaerobio (ácido láctico) no pueden eliminarse y se estancan localmente. Se produce, como la denominará Bergentz³⁰, una acidosis tisular oculta. Dicha acidosis inhibe en parte, la acción de las catecolaminas originándose una vasodilatación precapilar. Al abrirse el esfínter precapilar arteriolar, la sangre irrumpe en los capilares, no pudiéndose drenar a las vénulas por encontrarse contraído (cerrado) el esfínter poscapilar. Como consecuencia el capilar se dilata, estalla, originándose una extravasación plasmática y hemática que incrementa aún más la hipovolemia.

La hipoxia que la hipoperfusión determina afecta a todas las células de los órganos periféricos; en primer término a las más sensibles a la falta de oxígeno: las endoteliales. Se libera el factor v.WF por el que las plaquetas se fijan al endotelio; procedente de las plaquetas, el PAF, y de los hematíes, el ADP. Ambos son potentes agregantes plaquetarios por lo que se formarán trombos blancos. Los hematíes se apiñan en columnas, en forma de monedas, en el centro de la luz vascular. Se produce así, un enlodamiento con incremento de la viscosidad sanguínea, lo que dificulta la disociación de la oxihemoglobina y, por ende, el paso de oxígeno de la sangre a los tejidos. Además, los leucocitos termina por adherirse a las paredes vasculares y taponan los poros de los capilares dificultando el intercambio gaseoso³¹.

Todos estos eventos refuerzan la acción deletérea de los CML sobre: el tramo gastrointestinal (la BMI se hace permeable lo que facilita la translocación de endotoxinas y bacterias), el hígado (originando un fracaso en la síntesis de las proteínas de fase aguda), el pulmón (propiciando un pulmón de shock o insuficiencia aguda respiratoria) y el músculo esquelético. Los trabajos de Shires³² demostraron que la hipoxia e hipoperfusión alteran el potencial de membrana magnesio-dependiente de las fibrocélulas musculares y, por consiguiente, la bomba sodio/potasio. Esto provoca la masiva entrada de sodio y agua en la célula, la que, edematizada e intoxicada, deja de funcionar no produciéndose ya síntesis proteica alguna sino tampoco aminoácidos, que tan esenciales son para la respuesta a la agresión.

La malnutrición proteica es total.

Pero el acontecer fisiopatológico más importante, por lo que a la alteración de la microcirculación se refiere, es la coagulación intravascular diseminada (CID) con o sin fibrinólisis.

La lesión tisular local, la activación de los CML, la vasomoción específica del shock hipovolémico, etc., propician un estado de hipercoagulabilidad conocida desde hace muchos años. Sin embargo, la CID no se desarrolla en tanto en cuanto no fracase la BMI como consecuencia de la hipoperfusión y de la malnutrición proteica, e irrumpen masivamente endotoxinas en el torrente circulatorio. Es el lípido A, fracción de la LPS, el que activado por el factor XII de Hageman, inicia la reacción en cascada de la coagulación. Por otra parte, el factor XII activado, actuando sobre otro factor de contacto, la precalicreína, origina la calicreína que activando al cininógeno produce bradicininas; éstas aumentan la permeabilidad vascular con la subsiguiente plasmorragia, hemoconcentración y trombosis. Pero también la calicreína, actuando sobre la prourocinasa del plasma, determina la formación de urocinasa, que transformando el plasminógeno en plasmina, inicia el proceso de fibrinólisis³³.

2. *Renina-angiotensina-aldosterona*. La disminución del flujo renal, producida por la vasoconstricción, inducida por las catecolaminas sobre los receptores-alfa, provoca la estimulación de los barorreceptores situados en las arterias renales; los estímulos aferentes alcanzan al aparato yuxtaglomerular liberando la renina, hormona sintetizada en la mácula densa. La renina pasa a la sangre fijándose en el angiotensinógeno (una alfa-globulina); al alcanzar el hígado se forma la angiotensina I, que por acción de una enzima convertidora se transforma en la angiotensina II.

La angiotensina II tiene una potente acción vasoconstrictoria potenciando, por tanto, los efectos de las catecolaminas.

Además, estimulando la capa glomerular de la corteza suprarrenal, determina la secreción masiva de

aldosterona, hormona que actuando principalmente sobre el túbulo renal, pero también sobre el intestino y glándulas salivares, propicia la retención de sodio, cloro y agua. Esta retención trata de mantener la volemia en el shock hemorrágico. Como contrapartida aumenta el edema y, también el cerebral, por su acción sobre el órgano subfornical del hipotálamo que al estimularse acentúa la «sed de sodio» por todas las células, incluidas las gliales y las neuronas³⁴.

3. *Glucagón-insulina*. Reguladas por el SNV y las catecolaminas, así como por la glucemia, son excretadas por las células alfa y beta del páncreas endocrino³⁵.

Toda agresión activando el sistema simpático-adrenérgico, provoca una hipoinsulinemia, lo que impide la incorporación de la glucosa a las células insulino-dependientes (todas excepto las de SNC y corazón)³⁶. Se produce así una hiperglucemia, que además de inhibir la secreción del glucagón (hormona que activa la glucogenólisis hepática) aumenta la osmolaridad sanguínea, lo que determina la absorción de agua del espacio extravascular; hecho que contribuye a mantener o regular la normovolemia³⁷. Esta hiperglucemia, por el fenómeno anteriormente comentado de la resistencia periférica a la insulina, permite que la glucosa, sustrato energético por excelencia, sea utilizada exclusivamente por los órganos insulino-independientes: SNC y corazón.

III. Anorexia

La anorexia acompaña indefectiblemente a todo traumatizado accidental o quirúrgico. Se debe a multitud de factores tanto físicos como psíquicos; sin embargo, los trabajos de Daynes³⁸ demostraron que una de sus principales causas debe referirse a la acción directa sobre el encéfalo de la interleucina IL-1 y la caquectina TNF segregadas por la activación de los complejos complemento-macrófago-linfocito (CML), tanto periféricos (herida, inflamación) como fijos (hígado, pulmón). La IL-1 y el TNF producen, actuando directamente sobre el encéfalo, fiebre, somnolencia, letargia y, por ende, anorexia.

El ayuno altera gravemente la integridad de la BMI. Sin entrar en un estudio minucioso, pues existen muchos y excelentes al respecto^{18, 39, 40}, diremos que la BMI está constituida por:

— Un epitelio en empalizada (enterocitos, colonocitos) que se componen de células inmaduras, que ocupan la porción baja de los «villi», de función principalmente secretora y de células maduras, ubicadas en la parte alta de los «villi» de función predominantemente absorbente. Estas células epiteliales se nutren, tanto por su polo luminal como vascular, utilizando como elementos nutritivos fundamentales la glutamina y cuerpos cetónicos, por lo que a los enterocitos

se refiere mientras que los colonocitos utilizan, como elementos energéticos principales, los ácidos grasos de cadena corta originados por la fermentación de la fibra en la luz del colon.

— El epitelio intestinal está recubierto por abundante «mucus» segregado por las células caliciformes. La mucina, extraordinariamente rica en inmunoglobulina A, tiene como objetivo fundamental la protección del epitelio mucoso, impidiendo la adhesión y penetración de antígenos, toxinas y bacterias.

— Junto a la IgA del «mucus», se encuentra gran cantidad de IgA, procedente de la saliva y de la bilis, cuya misión no es otra que la de prevenir la adhesión de las bacterias o sus toxinas al enterocito.

— La secreción gástrica, por otra parte, y debido a su pH ácido constituye el mejor bactericida del tramo gastrointestinal.

— Las bacterias saprofitas de la luz intestinal representa uno de los más importantes mecanismos antipatogénicos bacterianos.

— Existen, además, sistemas antibacterianos no específicos constituidos por las lisozimas y la lactoferrina.

— Las sales biliares tiene una marcada acción detoxicante de las endotoxinas.

— La defecación, disminuyendo la presión intraluminal, reduce la capacidad de penetración de las bacterias y endotoxinas.

— La segunda barrera intestinal está constituida por la gran cantidad de linfocitos y macrófagos que existen en la submucosa. Constituyen lo que se denomina tejido linfoide asociado al intestino (gut associated lymphoid tissue: GALT). Dentro del GALT se diferencian el GALT no agregado, constituido por leucocitos intraluminales, linfocitos intraepiteliales y células linfoides de la submucosa; dentro de éstas encontramos un 50 % de linfocitos T-helper y un 25 % de linfocitos B (secretores del 80 % de la IgA). Pero el sistema inmune ligado al intestino (GALT) es mucho más amplio y complejo ya que se extiende al llamado GALT agregado, constituido por las placas de Peyer, folículos linfoides, ganglios linfoides mesentéricos e incluso, las células de Kupffer, ya que las bacterias y endotoxinas que atraviesan la mucosa intestinal han de atravesar el hígado, cuya misión detoxicadora y depuradora es bien conocida y sumamente eficaz; no en vano en el hígado se encuentran la mayor cantidad de macrófagos de todo el organismo.

Pues bien, para que la BMI sea funcionante se requiere la ingestión de alimentos. En efecto, la ingestión va a estimular directamente la proliferación bacteriana y al mismo tiempo el normal funcionamiento de la BMI. La proliferación de las bacterias comensales o saprofitas, tanto en la orofaringe como en el colon, adheriéndose al epitelio mucoso impiden la penetración de bacterias patógenas. Además, estas bacterias comensales que se nutren de los productos

de desecho no utilizados por las células epiteliales, segregan productos metabólicos que son tóxicos para las bacterias patógenas, lo que impide el crecimiento y proliferación de las mismas⁴¹.

Por otra parte, la saliva liberada en la orofaringe es rica en IgA, lisozima, factor epidérmico de crecimiento y vitamina A, que estimulan la replicación y multiplicación de los enterocitos.

La ingestión estimula directamente la proliferación de la mucosa, aumentando la exfoliación celular, lo que permite la llegada de nutrientes por vía endoluminal a las células proliferativas⁴².

De ahí que la falta de ingestión, el ayuno determinado por la anorexia, provoque no sólo una atrofia de las vellosidades intestinales, con disminución de su capacidad absorptiva y digestiva, sino también un total derrumbe de la BMI. Aumenta así la permeabilidad y la translocación bacteriana; las endotoxinas alcanzan el hígado activando a los CML fijos, cuyos efectos deletéreos ya han sido comentados prolijamente en páginas anteriores.

En el enfermo crítico el ayuno suele acompañarse de gestos terapéuticos que alteran aún más la BMI. Así, el uso de antiácidos y bloqueantes H₂ que elevan el pH gástrico, la administración de sedantes, analgésicos, etc., que favorecen la instauración de una obstipación pertinaz por íleo paralítico; la utilización indiscriminada de antibióticos que inducen cambios en la microflora intestinal con proliferación de cepas resistentes o patógenas que pueden originar hasta graves colitis pseudomembranosas, etc.³⁹.

IV. Adinamia

Hemos visto en páginas anteriores que la primera, más precoz e importante acción general de los complejos interleucina-caquectina-citocina es la activación del sistema neuroendocrino, lo que desencadena una intensa reacción catabólica. Está totalmente demostrado que la IL-1, IL-6 y el TNF incrementan la producción y liberación de ACTH-cortisol. Como consecuencia de ello se producirá una neoglucogénesis a partir inicialmente de las proteínas, cuyo reservorio más importante lo constituye la musculatura estriada. Aparece por tanto una proteólisis muscular^{12, 43}.

Los trabajos de Clowes¹⁵ demostraron que un péptido aislado de la IL-1, el PIF (proteólisis-inducing factor), puede provocar por sí solo proteólisis muscular, potenciando la acción del ACTH-cortisol.

Pero como señalábamos anteriormente, el TNF y la IL-1 son capaces, actuando directamente sobre el encéfalo, de provocar fiebre, somnolencia, letargia y subsiguientemente anorexia. Como consecuencia de este estado el paciente guarda cama, la musculatura esquelética queda en reposo y el individuo en ayunas. Estos hechos incrementan la proteólisis³⁸.

La síntesis proteica a nivel de la musculatura es-

triada larga (músculos de la deambulación) depende fundamentalmente del ejercicio muscular. El reposo determina en el mioplasma un aumento de la oxidación de los aminoácidos esenciales: leucina, así como de la mitad de la isoleucina existente; por otra parte facilita la transformación degradativa de la valina y de la otra mitad de isoleucina en alfa-cetoglutarato. El resultado de estos cambios no es otro que la aparición de un desequilibrio en el balance de los aminoácidos existentes en el mioplasma: la leucina, isoleucina y valina disminuyen; la glutamina, glutamato y alanina aumentan. Este desequilibrio impide la síntesis proteica muscular^{44, 45}.

Es cierto que los aminoácidos existentes en el mioplasma se utilizan por el organismo para mantener importantes funciones del mismo: la glutamina se empleará como fuente de energía de los enterocitos, lo que preservará la integridad de la BMI; otros aminoácidos esenciales se van a utilizar en la síntesis de la carnitina, que facilitará la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga; también se emplearán para la síntesis de serotonina, catecolaminas, etc. Incluso el glucógeno muscular a través del ciclo glucolítico, se transformará en lactato que el hígado convierte en glucosa, subviniendo a las necesidades nutritivas del organismo. Pero el reposo, a la larga es perjudicial pues al impedir la síntesis de las proteínas aumentará la malnutrición proteica, tanto más cuanto que el ayuno impide el aporte de nutrientes. Los aminoácidos del mioplasma terminan por consumirse y las importantes funciones que desempeñaban fracasan⁴⁶.

Tratamiento de la enfermedad postoperatoria

A lo largo de los años, la acción del cirujano no ha sido otra que la de tratar de modular la reacción endocrino-metabólica postraumática, con objeto de eliminar algunos de sus efectos deletéreos.

En efecto, antes de 1940, la mayoría de los pacientes traumatizados morían de hipovolemia. A partir de entonces y hasta 1968 aprendimos a tratarlos:

- El shock hipovolémico, mediante la administración de sangre y derivados del plasma, el desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico mediante fluido-electrolitoterapia.

- El distrés respiratorio, empleando para ello la monitorización con respiradores volumétricos cíclicos, incluso con presiones positivas al final de la espiración (PEEP).

Comprobamos, que los pacientes no morían por hipovolemia o insuficiencia respiratoria aguda, pero lo hacían por falta de un aporte calórico suficiente que facilitaba la infección y, por ende, la septicemia. La nutrición parenteral, introducida por Dudrick⁴⁷ en 1968, mejoró drásticamente la malnutrición y,

subsiguientemente, la incidencia de muerte por sepsis.

En la actualidad, los enfermos fallecen por fallos multiorgánicos, debido a una malnutrición proteica e inmunosupresión que facilita la aparición de una sepsis tardía de origen intestinal¹².

¿Cómo tratar la malnutrición proteica y la inmunodeficiencia postagresión quirúrgica o accidental?

Dada la fisiología y la fisiopatología de la enfermedad postoperatoria habremos de actuar a varios niveles.

1. A nivel de la herida trataremos de neutralizar al órgano endocrino temporal periférico en que ésta se transforma por activación de los complejos complemento-macrófago-linfocitarios.

Para ello, habremos de *minimizar la lesión quirúrgica* utilizando en vez de los bisturís convencionales rayos láser o mejor, el «gamma-knife». La técnica operatoria ha de ser depurada procurando perturbar lo menos posible la intimidad de la histona. La electrocoagulación debe ser sustituida por el empleo de rayos infrarrojos, cuyo poder de penetración y, por consiguiente, de destrucción es muchísimo menor (a penas 1-2 mm).

Fundamental es la precoz extirpación de todos los tejidos desvitalizados con objeto de facilitar al organismo esta función eliminatoria, reduciéndose así la fase catabólica postraumática. Hay que volver, pues, a la sutura diferida de las heridas, a la reducción abierta de las fracturas, a los cierres temporales (cremalleras) del abdomen en caso de peritonitis, pancreatitis, etc.

La infección local, que tanto potencia la reacción del órgano endocrino-periférico-temporal, ha de ser prevenida y de ahí la importancia de la profilaxis con antibióticos. Deberemos también utilizar todas las medidas necesarias para incrementar las defensas inmunológicas del paciente, pues en estados normoérgicos los riesgos de infección son sensiblemente menores; de ahí, la importancia de una adecuada nutrición, del empleo de ciertas hormonas como la timoestimulina, etc.

En la actualidad, aunque los resultados no han sido ni mucho menos definitivos y los estudios realizados tienen todavía carácter experimental, se trata de modular la liberación de interleucinas, caquectinas, citocinas, radicales libres de oxígeno, etc., mediante el empleo de diversas sustancias como la FK-506, que bloquea a TNF y la IL-1, disminuyendo la infiltración leucolinfocitaria, o el WEB-2086 que es un antagonista específico de los receptores del factor de activación plaquetaria (PAF). Las proteínas de adhesión (integrinas, selectinas, inmunoglobulinas) activadas por los macrófagos y que son responsables de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales (leucotaxis), que tan importante papel desempeñan en el pulmón de shock, tratan de

ser bloqueadas mediante anticuerpos monoclonales. Otras sustancias, como el gordinio ($GdCl_3$), parecen impedir la respuesta de los macrófagos fijos del hígado y por consiguiente de sus productos, especialmente de la IL-1⁴⁸.

2. Importante es también el minimizar la malnutrición proteica administrando no solamente calorías, sino fundamentalmente aminoácidos. Dado que la anorexia acompaña indefectiblemente a todo traumatizado y que el ayuno induce en el intestino cambios morfológicos y fisiológicos que alteran sus funciones y la integridad de la BMI, habremos de preferir la nutrición enteral a la parenteral; alimentación, por supuesto, enriquecida con glutamina, factor epidérmico de crecimiento, arginina, gastrina, etc., que estimulan la multiplicación de los enterocitos. Como bien señala Culebras y cols.⁴⁹, estamos asistiendo, en la época actual, al desarrollo del concepto: de la nutrición parenteral como agente terapéutico e incluso al de la nutrición órgano-dirigida, ya que no es lo mismo nutrir a un cirrótico, nefrótico o cardiopata que a un traumatizado.

3. En los últimos años se pretende también revertir la fase catabólica de la reacción neuro-endocrino-metabólica postraumática. Habida cuenta que en la fase postagresión se produce una resistencia del organismo a la insulina, cuya misión fundamental es preservar la glucosa para los órganos fundamentales: corazón y encéfalo, mientras que el material energético de las restantes células del organismo se extrae a partir de las grasas, la administración de insulina, hormona anabólica por excelencia ha demostrado ser ineficaz.

De ahí que se haya empezado a utilizar la hormona de crecimiento. Gracias a los grandes avances registrados en biotecnología es posible, en la actualidad, poseer abundantes cantidades de péptidos hormonales tanto de la hormona de crecimiento como de su efector: la somatomedina-C o el IGF-1.

Los trabajos de Wilmore⁵⁰ demostraron en 1974, que un adecuado aporte nutritivo era imprescindible para que la administración de la hormona de crecimiento tuviese un efecto ahorrador de nitrógeno. Años más tarde, Phillips⁵¹ comprobó que siempre que el hígado estuviese bien nutrido, la administración de hormona del crecimiento originaba una mayor producción de somatomedina-C (IGF-1), la que incrementaba los procesos anabólicos, tales como la síntesis del RNA, DNA, proteínas y proteoglicanos. Por el contrario, una malnutrición estimula en el hígado la producción de inhibidores de la somatomedina-C.

De ahí que en todos nuestros trabajos^{52, 53} hayamos combinado la administración de la hormona del crecimiento con una adecuada nutrición, especialmente por lo que a los aminoácidos se refiere. En pa-

cientes sometidos a cirugía mayor utilizamos nutrición parenteral total (administrando de 1,5 a 2 g/proteínas/día); cuando el trauma era moderado recurríamos a la nutrición parenteral hipocalórica (1-1,5 g/proteínas/día; 900 kcal/día). Esta combinación, administrando dosis bajas de hormona de crecimiento (4-8 UI/día), demostró, que sin efectos secundarios algunos, producía:

— Una reversión del proceso catabólico, frenando la proteólisis muscular, lo que permite conservar cuando no incrementar la masa muscular en el postoperatorio.

— Mejoría espectacular de las defensas inmunológicas del paciente; tanto de las humorales como de las celulares.

— Una minimización del síndrome de fatiga postoperatoria.

Otros autores han encontrado efectos semejantes empleando la IGF-1 que obvia el único inconveniente de la hormona de crecimiento: el provocar una marcada hiperglucemia^{54, 55}.

De todo lo expuesto se deduce que nos encontramos en un momento crucial no sólo para la comprensión cabal de la fisiología-fisiopatología de la enfermedad postoperatoria o reacción postagresión, sino también para poder modular la respuesta neuro-endocrino-metabólica postraumática.

El problema del dolor

No quedaría completa esta revisión de conjunto sin que hiciéramos una breve referencia al problema del dolor postoperatorio, considerado «como un conjunto de experiencias sensoriales, emocionales y mentales desagradables, asociadas a respuestas autonómicas, endocrinas y metabólicas», que no ha recibido desde el punto de vista profiláctico-terapéutico la atención que se merece⁵⁶.

Durante muchos años se concedió un gran valor a los estímulos nociceptivos como desencadenantes de la respuesta neuroendocrino-metabólica postraumática; en la actualidad sabemos que mucha más tiene la activación lejos de los CML. A pesar de ello, los estímulos nociceptivos siguen desempeñando un papel fundamental en la activación del sistema neuroendocrino, determinante del intenso catabolismo metabólico postagresión²⁸.

Los receptores nociceptivos periféricos pueden ser identificados por su función, mas no desde el punto de vista anatómico. Su mecanismo de activación no es bien conocido, pero evidentemente está relacionado con la liberación de sustancias: histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, etc, a nivel del foco inflamatorio. Recientemente⁵⁷ se ha descubierto una nueva clase de receptores sensoriales asociados a fibras amielínicas de neuronas primarias que

responden a las modificaciones que se producen durante la inflamación. «Estos receptores dormidos» se encuentran tanto en la piel como en las articulaciones y vísceras. Las modificaciones tisulares producidas por la inflamación propician un auténtico reclutamiento de una población de fibras aferentes que no responden en condiciones normales a un estímulo nociceptivo, pero que en ocasiones especiales aumentan el flujo de impulsos que penetran en la médula espinal a partir de la información originada en el foco inflamatorio⁵⁸.

La transmisión de los estímulos nociceptivos al SNC se realiza a través de fibras nerviosas finas, poco mielinizadas (A-delta) y amielínicas o fibras C. El estímulo o su neurotransmisor modifica la permeabilidad para ciertos iones; los cationes, en particular el Na⁺, penetran en la fibra nerviosa saliendo el K⁺ y otros aniones. Se crea así una diferencia de potencial, que cuando alcanza una cierta amplitud determina la depolarización de la membrana de la fibra con la subsiguiente descarga de potenciales de acción, que se propagan hasta alcanzar las astas dorsales de la médula⁵⁹. Junto a esta transmisión del dolor somático hay que considerar la transmitida por las vías simpáticas aferentes responsables del denominado dolor visceral. Todas estas aferencias son moduladas por los sistemas de control del asta dorsal y enviadas por los haces espinotalámicos y espinoreticulares al hipotálamo, tronco cerebral, formación reticular ascendente y, en ocasiones, hasta la corteza cerebral. Pero la transmisión de los estímulos nociceptivos también se regula por la acción de vías inhibitorias descendentes que desde el cerebro alcanzan al asta dorsal medular. Además, la nocicepción puede aumentar por respuestas reflejas que afecten a los nociceptores: espasmos de músculo liso, reflejos segmentarios⁶⁰.

A pesar de que existen gran cantidad de estímulos nociceptivos, diversas vías aferentes con numerosos y complejos sistemas interactivos y modulares, la rama eferente del arco reflejo que va a determinar la respuesta del organismo a la agresión se localiza, básicamente, en el eje hipotálamo-hipofisario y en las áreas del tronco cerebral ocupadas por el sistema nervioso vegetativo (SNV). La activación del eje hipotálamo-hipofisario originará la liberación de una serie de hormonas que actuarán directamente sobre el organismo o propiciarán la secreción de otras⁶¹.

Los impulsos eferentes vehiculizados por el SNV actuarán directamente (por ejemplo, a nivel de las placas neuro-musculares del sistema vascular) o bien, indirectamente propiciando la liberación de hormonas periféricas (por ejemplo, las catecolaminas).

Este brevísimo repaso del papel de los estímulos nociceptivos de la fase postagresión quirúrgica o accidental, nos permite formular la hipótesis de que su bloqueo produciría analgesia y atenuaría la fase catabólica postoperatoria lo que reduciría la morbimortalidad postoperatoria.

Sin embargo, escasos son los trabajos realizados para resolver el problema del dolor postoperatorio. Fueron los estudios de Kehlet y cols.⁶²⁻⁶⁵ los que demostraron los beneficiosos efectos de los anestésicos locales administrados por vía epidural. Nosotros^{66, 67} comprobamos la bondad de la analgesia epidural en la evolución postoperatoria de enfermos toracotomizados, así como el acortamiento del período de ileo paralítico y el aumento del gasto cardíaco tras anestesia mesentérica local en pacientes sometidos a cirugía abdominal. Recientemente, Cruz⁶⁸ ha demostrado que el metamizol magnésico administrado por vía intravenosa de forma pautada produce una inhibición más eficaz de los reflejos nociceptivos periféricos que la que se alcanza con el bloqueo regional mediante la analgesia epidural con morfina a dosis bajas, aun cuando esta última induce una analgesia más profunda y de más larga duración.

Se ha constatado, en estos últimos años, que la mayor parte de los pacientes reciben en el postoperatorio inmediato una analgesia inadecuada, poco efectiva, lo que redundará en un incremento de la reacción neuro-endocrino-metabólica postagresión. Reducir los deletéreos efectos de dicha reacción incrementando el bienestar de nuestros enfermos, mediante una adecuada analgesia postoperatoria, constituye, en la actualidad, un auténtico reto.

Bibliografía

1. Leriche R: La maladie postoperative. *Presse Med*, 1949, 57:37-42.
2. Vara R: Procesos biológicos que acaecen en la curación de las heridas. En: *Patología y Clínica Quirúrgicas. Generalidades*. Ed. Marbán, 1977, p. 46-61.
3. Espinós D: Visión actual de la célula endotelial. *Ann, R Acad Nac Med*, 1991, 107:298-303.
4. Weksler BB: Platelets. En: *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. Eds. J. I. Gallin, I. M. Goldstein, R. Snyderman. Raven Press New York, 1988, p. 543-557.
5. Moncada S y Higgs EA: Arachidonate metabolism in blood cells and the vessel wall. *Clin Haematol*, 1986, 15:172-292.
6. Meelion B, Ignarro LJ, Ohlstein E y cols.: Evidence for the inhibitory role of guanosine 3'5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood*, 1981, 57:946-955.
7. Oldham K, Guice K, Till G y Ward P: Activation of complement by hydroxyl radical in thermal injury. *Surg*, 1988, 104:272-279.
8. Bulkley G: The role of oxygen free radicals in human disease processes. *Surg*, 1983, 93:407-412.
9. Antrun R y Solomkin J: Regulation of monocyte function by complement activation products. *J Surg Res*, 1981, 38:468-475.
10. Kastello M y Canonico P: Macrophage biochemistry, activation and function. En: *Infections: the physiologic and metabolic response of the host*. Eds. M. Pomada, P. Canonico, Ed. Elsevier/North Holland. Amsterdam, 1981, p. 31-55.
11. Redmond HP, Charin KD, Bromberg JS y Saly JM: Inhibition of macrophage-activating cytokines is beneficial in the acute sepsis response. *Ann Surg*, 1991, 214:502-509.
12. Border JR, Bone LB, Steinberg SM, Rodríguez JL, Hassett JM y Leutenegger AF: Metabolic response to the trauma and sepsis. En: *Blunt multiple trauma*. Eds. J. R. Border M. Allgöwer, ST Hansen, Th. Rüedi. Ed. M. Dekker, New York-Basel, 1990, p. 191-258.
13. Vara THorbeck R, Morales OI, Ruiz Morales M, Guerrero JA, Rosell J y Tovar JL: Fisiología y fisiopatología de la

- reacción catabólica postagresión. *Cir Esp*, 1993, 53:385-391.
14. Watters J, Bessey P, Dinarello C, Wolff S y Wilmore D: The induction of interleukin-1 in humans and its metabolic sequelae. *Surg*, 1985, 98:307.
15. Clowes G, Hirsch E, George B, Bigatello L, Mazuki J y Villee C: Survival from sepsis: the significance of altered protein metabolism regulated by PIF. The circulatory cleavage product of IL-1. *Ann Surg*, 1985, 202:446-459.
16. Kien C, Young V, Rohrbach D y Burke J: Increase rates of whole body protein synthesis and breakdown in children recovering from burns. *Ann Surg*, 1978, 187:383-391.
17. Black P, Brook D, Bessey P, Wolfe R y Wilmore D: Mechanism of insulin resistance following injury. *Ann Surg*, 1982, 196:420-436.
18. Wilmore D, Smith R, O'Dwyer S, Jacobs D, Ziegler T y Wang X: The gut a central organ following surgical illness. *Surg*, 1988, 104:917-923.
19. Messmer K: Mechanism of traumatic shock and their consequences. En: *Blunt multiple trauma*. Eds. J. R. Border, M. Allgöwer, S. T. Hansen, Th. Rüedi. Ed. M. Dekker, New York-Basel, 1990, p. 39-49.
20. Ross RJ y Miel JP: Avoiding autocannibalism. *Br Med J*, 1991, 303:1147-1148.
21. Faist E, Mewes A, Baker C y cols.: Prostaglandin E₂ dependent suppression of interleukin (IL-2) production in patients with major trauma. *J Trauma*, 1987, 27:837-849.
22. Faist E, Mewes A, Strasser TH y cols.: Alteration of monocyte function following major injury. *Arch Surg*, 1988, 123:287-292.
23. Abraham E y Regan R: The effects of hemorrhage and trauma on interleukin-2 production. *Arch Surg*, 1988, 120:1341-1345.
24. Moore T y Lachman P: Chronic depression of lymphocyte traffic by long term administration of prostaglandins to peripheral lymph nodes in sheep. *Surg*, 1984, 95:44-52.
25. Smith K: Interleukin-2: inception, impact and implications. *Science*, 1988, 240:1169-1176.
26. Kirscheim HR: Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev*, 1975, 56:100-176.
27. Gann DS y Amaral JF: Endocrine and metabolic responses to injury. En: *Principles of Surgery*. Ed. S. I. Schwartz. Mc Graw-Hill, New York, 1989, p. 1-68.
28. Lilly MP y Gann DS: The neuroendocrine response to injury. En: *Blunt multiple trauma*. Eds. J. R. Border, M. Allgöwer, S. T. Hansen, Th. Rüedi, Ed. M. Dekker, New York-Basel, 1990, p. 167-190.
29. Messmer K y Sunder-Plassmann L: Schock. En: *Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie*. Ed. T. O. Lindenschmidt. Thieme, Stuttgart, 1965, p. 159-201.
30. Bergentz SE, Carlsten A, Gelin LE y Krebs J: Hidden acidosis in experimental shock. *Ann Surg*, 1969, 169:227-231.
31. Yurt RW: *Intermediate metabolism including mediator activation in shock and related problems*. Ed. G. T. Shires. Churchill-Livingstone. Edinburg, 1984, p. 111-142.
32. Shires GT, Cunningham JN, Baker CRF y cols.: Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg*, 1972, 176:288-295.
33. Dosquet C y Wautier JL: Facteurs de contact au cours des états septiques graves. *Presse Med*, 1992, 21:210-216.
34. Vara-Thorbeck R, Ros E, Morales OI, Guerrero JA, Pérez F y Herrero LM: Regulación del equilibrio sodio/potasio con espirolatona durante la reacción metabólica-post-traumática neuroquirúrgica. *Cir Esp*, 1977, 31:345-356.
35. Itoh M y Gerich JE: Adrenergic modulation of pancreatic somatostatin, insulin and glucagon secretion: evidence for differential sensitivity of islet A, B, and C cells. *Metabolism*, 1982, 31:715-720.
36. Carey LC, Lowery BD y Cloutier CT: Blood sugar and insulin response of humans in shock. *Ann Surg*, 1970, 172:342-350.
37. Jarhult J: Osmotic fluid transfer from tissue to blood during hemorrhagic hypotension. *Acta Physiol Scand*, 1973, 89:213-226.
38. Daynes R: What is the relationship between the status of a patient's host defense mechanisms, his metabolic response and his ability to respond to injury? *J Trauma*, 1984, 24:84-101.
39. Celaya Pérez S y Luque Gómez P: El tracto gastrointestinal en el ayuno y la agresión. En: *Nutrición por vía enteral*. Eds. J. M. Culebras Fernández, J. González Gallego, A. García de Lorenzo. Ed. Aula Médica. Madrid-Barcelona, 1994, p. 59-73.
40. Lozano Sánchez FS, García Criado FJ, Muñoz de la Espada B y Gómez Alonso A: Translocación bacteriana. En: *Nutrición por vía enteral*. Eds. Culebras Fernández, J. González Gallego, A. García de Lorenzo. Ed. Aula Médica, Madrid-Barcelona, 1994, p. 73-82.
41. Fry D y Palk H: Host defense and organ failure in trauma. En: *Clinical care and pathophysiology*. Eds. J. D. Richardson, H. C. Polk, L. M. Flink, Yearbook Med Pub Chicago, 1987, pp. 41-76.
42. Johnson L: Regulation of gastrointestinal mucosal growth. *Physiol Rev*, 1988, 68:456-502.
43. Besedovsky H, Del Ray A, Sorkin E y Dinarello C: Immunoregulatory feedback between interleukin 1 and glucocorticoid hormones. *Science*, 1986, 233:652-654.
44. Chang T y Goldberg A: The origin of alanine in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 1978, 253:3667-3684.
45. Chang T y Goldberg A: The metabolic fates of amino-acids and the formation of glutamine in muscle. *J Biol Chem*, 1978, 253:3685-3695.
46. Border J: Trauma and Sepsis. En: *Principles and practice of trauma care*. Worth-Williams-Wilkins. Baltimore 1982, pp. 330-388.
47. Dudrick SH, Wilmore DW, Vars HM y Rhoads JE: Long-term total parenteral nutrition with growth development and positive nitrogen balance. *Surg*, 1968, 64:134-142.
48. Toledo-Pereyra LH: Bases biomoleculares de la isquemia-reperfusión hepática. Conferencia pronunciada en el VIII Congreso de la SEIQ. Madrid, 21-10-1994.
49. Culebras Fernández JM, González Gallego J y García de Lorenzo A: Introducción. En: *Nutrición por vía enteral*. Ed. Aula Médica. Madrid-Barcelona, 1994, p. XIII-XV.
50. Wilmore DW, Moylan JA, Bristow BF, Mason AD y Printt BA: Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feeding following thermal injury. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 139:875-884.
51. Phillips LS: Nutrition, somatomedins and the brain. *Metabolism*, 1986, 35:78-87.
52. Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Ruiz-Requena ME y cols.: Effects of growth-hormone in patients receiving total parenteral nutrition following major gastrointestinal surgery. *Hepato-Gastroenterol*, 1992, 39:270-272.
53. Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Rosell J, Ruiz-Requena ME y Capitán JM: Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to surgically produced acute stress and on postoperative immune function. *World J Surg*, 1993, 17:530-538.
54. Chwals WJ y Bristian BR: Role of exogenous growth-hormone and insulin like growth factor 1 in malnutrition and acute metabolic stress: a hypothesis. *Crit Care Med*, 1991, 19:1317-1322.
55. Clemmons DR y Underwood LE: Role of insulin-like growth factors and growth hormone in reversing catabolic states. *Horm Res* 1992, 38 (supl 2):37-40.
56. Brasseur L, Larne F y Charpak Y: L'analgésie postopératoire en France. *Presse Med*, 1992, 21:463-471.
57. Mc Mahon S y Koltzenburg M: The changing role of primary afferent neurons in pain. *Pain*, 1990, 43:269-272.
58. Coderre TJ y Melzack R: Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous system to increase pain sensitivity after injury. *Brain Res*, 1987, 404:95-106.
59. Mamo H: *La douleur*. Ed. Masson paris. 1982, pp. 1-98.
60. Woolff CJ: Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth*, 1989, 63:139-146.
61. Anand KJS: The stress response to surgical trauma: from physiological basis to therapeutic implications. *Prog Food Nutr Sci*, 1986, 10:67-132.
62. Khelet H: The endocrine-metabolic response to postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1982, suppl 74:173-180.
63. Khelet H: The stress response to anaesthesia and surgery release mechanisms and modifying factors. *Clin Anaesthesiol*, 1984, 2:315-339.
64. Khelet H: The stress response to surgery: release mechanism and the role of pain relief. *Acta Chir Scand*, 1988, suppl 550:22-28.
65. Khelet H: Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth*, 1989, 63:189-195.
66. Vara-Thorbeck R, Guerrero JA y Prados N: Thorakale Epiduralanalgesie (TEA) mit Morphin als Alternative zur allgemeinen Analgetikagabe bei thorakotomierten Patienten. *Zent bl Chir*, 1987, 112:170-174.
67. Vara-Thorbeck R y Guerrero JA: Zur Bewertung der Mesenterial-anästhesie bei abdominalen Eingriffen. *Zent bl Chir*, 1987, 112:1216-1221.
68. Cruz C: Estudio de la reacción endocrinometabólica tras cirugía abdominal. Efectos de la incisión quirúrgica y la analgesia postoperatoria sobre la función respiratoria y las complicaciones pulmonares. Tesis Doctoral. Univ. Granada, 1994, pp. 1-193.

Hormonas, factores de crecimiento y fármacos en el metabolismo y la nutrición

A. García de Lorenzo* y J. M. Culebras**

* Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ** Servicio de Cirugía y Unidad de Investigación. Hospital de León. León. España.

Resumen

La manipulación de las respuestas inflamatorias y hormonales puede producir, por una parte, efectos positivos y, por otra, efectos potencialmente negativos. Puede llegar a ser más importante y efectivo modificar el patrón neuro-endocrino-humoral que el aporte de nutrientes. En este artículo se realiza una puesta al día sobre el papel de insulina, esteroides anabólicos, naftidrofurilo, bloqueo de las hormonas catabólicas, pentobarbital, somatostatina, clenbuterol y metapronolol, factores de crecimiento: GH e IGF-1, citokinas y sueros anticitocinas.

El empleo de GH, IGF-1 y de los factores de crecimiento epidérmico y/o de colonias, junto al bloqueo de las citokinas, la manipulación de los mediadores lipídicos y el aporte de nutrientes clásicos y específicos a la situación de agresión puede mejorar la síntesis proteica y la reparación tisular. Puede a la vez disminuir tanto la pérdida de proteínas corporales como potenciar una aceleración de la recuperación, acortando la estancia de hospitalización y reduciendo la convalecencia. El futuro parece apuntar hacia la biotecnología molecular y celular y a la farmacología «nutricional» que contempla los efectos de los factores de crecimiento, los recientes avances en el campo de la modulación de las citokinas y las manipulaciones del binomio nutriente-medicación.

(Nutr Hosp 1995, 10:297-305)

Palabras clave: Soporte nutricional. Metabolismo. Factores de crecimiento. Insulina. Somatostatina. Clenbuterol. Esteroides. Citoquinas.

HORMONES, GROWTH FACTORS AND DRUGS IN METABOLISM AND NUTRITION

Abstract

The manipulation of the inflammatory and hormonal responses may produce, on one hand, positive effects, and, on the other hand, potentially negative effects. The modification of the neuro-endocrine-humoral pattern may become more important and effective than the supply of nutrients. In this article we bring an up date of the role of insulin, anabolic steroids, blocking the catabolic hormones, phenobarbital, somatostatin, clenbuterol and metapronolol, growth factors: GH and IGF-1, cytokines, and anti-cytokines sera.

The use of GH, IGF-1, and of the epidermal and or colonic growth factors, along with a blocking of the cytokines, the manipulation of the lipidic mediators, and the supply of classical nutrients, specific to the aggression situation, may improve the protein synthesis and tissue repair. It may at the same time both decrease the loss of body proteins as well as promoting and acceleration of the recovery, shortening the hospital stay and reducing the convalescence time.

The future seems to point towards molecular and cellular biotechnology and towards «nutritional» pharmacology, which contemplates the effects of growth factors, the recent advances in the field of cytokine modulation, and the manipulation of the binomer nutrient-medication.

(Nutr Hosp 1995, 10:297-305)

Key words: Nutritional support. Metabolism. Growth factors.

La manipulación de las respuestas inflamatorias y hormonales^{1,2} ha demostrado su utilidad al reducir

las respuestas catabólicas en los pacientes en situación de estrés^{3,4}. Frecuentemente, y aun sin tenerlo en cuenta, manipulamos farmacológicamente la situación metabólica de nuestros pacientes. Esta manipulación puede ser de efectos positivos (antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos que disminuyen la proteólisis y pueden tener un papel a nivel de las interleukinas, sedación-relajación que reduce el gasto energético...) como potencialmente negativos (esteroides que aumentan el catabolismo proteico...).

Dentro de las expectativas del soporte metabólico-nutricional, la manipulación farmacológica y hor-

Correspondencia: Dr. A García de Lorenzo.
Nuria 80-A,
28034 Madrid.

Recibido: 12-IV-1995.
Aceptado: 10-VII-1995.

Ponencia presentada en la Reunión Anual del Capítulo Español de la International Association for Surgical Nutrition and Metabolism (IASMEN) celebrada en Madrid durante la Semana Quirúrgica Española (XX Congreso Nacional de Cirugía) del 7 al 11 de noviembre de 1994.

monal tiene un campo muy amplio ya que puede llegar a ser mas importante y efectivo modificar el patrón neuro-endocrino-humoral situación específico que el aporte de nutrientes⁵. Es nuestra opinión que ambos conceptos (y terapéuticas) se complementan, y estamos de acuerdo con Wilmore^{6, 7} en que el futuro en este campo se debe de dividir en tres grandes áreas de investigación: modificación de las respuestas a la enfermedad y al tratamiento; aporte de nutrientes con especificidad celular, y utilización de factores de crecimiento⁸.

Revisando la literatura podemos observar que se han utilizado: a) hormonas y polipéptidos, insulina, hormona de crecimiento, IGF-1 e IGF-2, factor de crecimiento de colonias (CGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)^{10, 11}; b) esteroides anabólicos, como el decanoato de nandroleno solo o asociado al naftidrofurilo; c) bloqueo farmacológico de las hormonas catabólicas; d) analgesia; e) hipotermia; f) fentolamina; g) timoxamina; h) somatostatina; i) somatomedinas; j) pentobarbital y, más recientemente, k) sueros anti-TNF y anti-IL-1, así como l) interleukinas tipo 1 alfa y beta recombinantes, y m) clenbuterol y metapronenol, drogas anabólicas agonistas beta-adrenérgicas.

De entre todas estas posibilidades vamos a efectuar una puesta al día sobre: insulina, esteroides anabólicos y naftidrofurilo, bloqueo de las hormonas catabólicas, pentobarbital, somatostatina, clenbuterol y metapronenol, factores de crecimiento: GH e IGF-1, citokinas y sueros anticitokinas (tabla I).

I. Insulina

La insulina, hormona anabólica por excelencia, aumenta la síntesis e inhibe la degradación proteica. Actúa sobre una gran variedad de tejidos. En el tejido adiposo potencia la captación de glucosa y la lipogénesis, a la par que disminuye la lipólisis. En el músculo esquelético potencia la captación de glucosa y de aminoácidos, así como la síntesis proteica. En el hígado favorece la síntesis de glucógeno e inhibe la glicogenólisis.

En ratas neoplásicas, que se caracterizan por pre-

sentar tanto resistencia a la insulina y/o niveles disminuidos, como por ciclos metabólicos fútiles, se ha demostrado que su aporte junto con NPT puede frenar los efectos catabólicos del tumor^{12, 13}.

Su aporte a altas dosis (en humanos) junto a una infusión de glucosa puede conducir tanto a hipoglucemia como a disturbios hepáticos y respiratorios (aumento de la captación pero no de la oxidación)¹⁴.

De cualquier manera, su aporte aislado, ergo sin administración conjunta de nutrientes, condiciona hipoalbuminemia por lo que se ha sugerido que al menos debe ser administrada junto con los necesarios sustratos (AA) para una eficaz síntesis proteica hepática¹⁶.

Se ha referido que en comparación con el aporte convencional de insulina, la terapia con células B artificiales¹⁷ (páncreas artificial) se asocia con un aumento estimado del 14 % en la velocidad de síntesis proteica, con una reducción del 20 % en la excreción de nitrógeno ureico y con mejor oxidación de sustratos en pacientes diabéticos insulino-dependientes. Estos resultados favorables están, a nuestro entender, más relacionados con una forma más fisiológica de aporte que con las acciones propiamente terapéuticas de la insulina en la situación de agresión. También debemos considerar la posibilidad de una utilización combinada de la insulina junto otros factores de crecimiento.

II. Esteroides anabólicos y naftidrofurilo

Los esteroides androgénicos, con potente efecto anabólico, se producen principalmente en las células testiculares de Leydig y en la zona reticular del córtex adrenal. Derivan del colesterol por eliminación de algunos carbonos y oxigenación de dos posiciones.

La utilización de esteroides anabólicos tiene como finalidad mejorar el balance nitrogenado. La experiencia existente es escasa y ha sido habitualmente restringida a pacientes varones debido a sus efectos androgénicos.

Entre las sustancias empleadas destacan: el decanoato de dandroleno, el estanozolol (relación anabólica/androgénica de 100:1) y la oxandrolona¹⁸. Con el aporte de dandroleno se ha referido¹⁹ que, en combinación con NP, se consigue una reducción de la excreta de nitrógeno durante el postoperatorio. Souba y cols.²⁰ refieren que, en este tipo de pacientes, su aporte favorece el procesamiento hepato-intestinal de los AA, eleva el nivel plasmático de éstos, aumenta la neoglucogénesis y mejora el balance nitrogenado (BN). Con el aporte de estanozolol se han documentado mejorías en el BN en pacientes que solo recibían AA parenterales, pero no se han referido variaciones significativas sobre este parámetro si los pacientes reciben NPT. También se ha descrito que tras su aporte no existe modificación en los niveles de proteínas séricas ni retención hídrica, aun-

Tabla I

*Farmacología nutro-metabólica
Revisión*

-
- Insulina.
 - Esteroides anabólicos y naftidrofurilo.
 - Bloqueo H. catabólicas.
 - Pentobarbital.
 - Somatostatina.
 - Clenbuterol-metapronenol.
 - Citokinas y sueros anticitokinas.
 - Factores de crecimiento.
-

que al observarse una discreta caída en los niveles de transferrina se ha propuesto que la mejor síntesis proteica esquelética se debe realizar a expensas de la síntesis proteica hepática^{21, 22}.

En líneas generales y dentro de este campo terapéutico pensamos que hoy por hoy existen demasiadas lagunas, y cabe destacar los resultados negativos referidos tras el aporte de dandroleno en pacientes quirúrgicos críticos²³. Aunque el mecanismo último de su actuación no está bien establecido²⁴, se ha referido que el naftidrofurilo puede estimular la entrada, dentro del ciclo de los ácidos grasos tricarbóxílicos, de los lípidos y de los carbohidratos, a la par que reducir las pérdidas de nitrógeno ureico. En contraposición a estos presupuestos están los resultados de Khawaja y cols.²⁵, que refieren que en el postoperatorio esta medicación no presenta efecto ahorrador de nitrógeno. Cuando se estudiaron pacientes quirúrgicos a los que se aportó naftidrofurilo más estanozolol o solamente estanozolol se objetivó que ambas medidas terapéuticas condicionaron mejor BN, pero que en el grupo que recibió la combinación de drogas se objetivaron aumentos en el gasto energético y mejor oxidación lipídica. A pesar de que el naftidrofurilo no ha demostrado una acción favorable sobre el BN, los resultados publicados sugieren que su influencia sobre la oxidación grasa en el período postagresión puede afectar favorablemente (forma indirecta) a la excreta nitrogenada²⁶.

III. Bloqueo de las hormonas catabólicas

A este nivel terapéutico se han referido dos diferentes posibilidades: bloqueo del efecto y bloqueo de la liberación, aunque de entrada debemos indicar que los resultados no son excesivamente halagüeños con ninguna de las dos posibilidades terapéuticas.

Sobre el bloqueo del efecto de las hormonas catabólicas se contemplaron dos posibilidades: bloqueo alfa- y beta-adrenérgico.

La actuación sobre el bloqueo alfa, utilizando fentolamina asociada a propranolol, no se demostró efectiva debido a sus efectos hemodinámicos secundarios. En base a ello se propuso el empleo de timoxamina²⁷, aunque los resultados no fueron prometedores.

En lo que se refiere al bloqueo beta, parece ser que existen mejores «teóricas» expectativas, pues tras su aporte se reduce la hiperglucemia (relacionada a la epinefrina) secundaria a la agresión²⁸.

Los resultados referidos con el bloqueo de la liberación de hormonas catabólicas contemplan el empleo del fentanilo y de la analgesia epidural (acto quirúrgico) y sólo indican modulación de la respuesta durante el tiempo de agresión quirúrgica. En esta línea cabe destacar el estudio de Heindorff y cols.²⁹ sobre la abolición del catabolismo postoperatorio, mensurado sobre la cinética hepática de conversión

amino-N, utilizando técnicas de bloqueo combinado (analgesia epidural con bupivacaína más morfina, etomidato y somatostatina).

IV. Pentobarbital

El pentobarbital se ha empleado, de antiguo, en la situación de una agresión específica (traumatismo craneo encefálico) para disminuir el metabolismo cerebral y por ende reducir el gasto energético cerebral y (de forma más o menos directa) la excreta de nitrógeno ureico³⁰. Hoy en día estos conceptos están en revisión y la indicación de los barbitúricos en el TCE está restringida a unas muy específicas entidades³¹.

En otro contexto metabólico, como es el de la sepsis, Dickerson y cols.³² refirieron que el aporte de pentobarbital por vía parenteral en animales de experimentación reducía la excreta urinaria de nitrógeno sin afectar la excreta urinaria de 3-metilhistidina (3-MH). En base a estos resultados podemos pensar que el pentobarbital puede alterar el metabolismo nitrogenado, independientemente de su efecto indirecto de reducción del gasto energético, pero no nos queda claro si es la modificación directa del metabolismo nitrogenado o la combinación de la disminución del gasto energético y de la eliminación de nitrógeno ureico lo que explica la mejor retención nitrogenada. Por otra parte, la no reducción en la eliminación urinaria de 3-MH hace pensar que el aporte de pentobarbital no frena la proteólisis muscular, lo que nos lleva a considerar que solamente influencia la síntesis/catabolismo de las proteínas no miofibrilares o sarcoplásmicas.

V. Somatostatina

El glucagón tiene un importante efecto inhibitor sobre la utilización de glucosa en la situación de agresión severa. En esta línea se ha descrito recientemente que la infusión i.v. de somatostatina reduce sustancialmente las concentraciones de insulina a la par que disminuye más discretamente las concentraciones de glucagón³³. Es por ello que se ha considerado la posibilidad de aporte de dosis fisiológicas de somatostatina e insulina para facilitar la utilización y oxidación de la glucosa. Pero también debemos considerar tanto la posibilidad de que la mejoría en la utilización de glucosa observada tras la supresión selectiva del glucagón sea, en parte, debida a una menor producción de glucosa³⁴, como a la existencia de una menor producción hepática y utilización en el seno de una producción aumentada secundaria a hormonas y citokinas³⁵.

VI. Clenbuterol y metapronolol

Una reciente aproximación a la manipulación del anabolismo-catabolismo contempla la actuación de

las drogas agonistas beta-adrenérgicas (clenbuterol y metapronolol), aunque sus efectos en humanos son prácticamente desconocidos.

El clenbuterol (CLE), droga agonista adrenérgica beta-2, tiene importantes efectos anabólicos en las situaciones catabólicas experimentales³⁶. Reeds y cols.³⁷, estudiando su efecto sobre el crecimiento muscular y sobre la composición corporal, indican que no observan aumentos en la síntesis proteica sino sólo disminución en la degradación proteica. Por contra, los resultados de Chance y cols.³⁸ indican que la combinación de CLE con NPT normaliza la caquexia severa en ratas tumorales debido tanto a aumento de la masa muscular como del contenido proteico por incrementos de la síntesis. Estos mismos autores estudiando ratas agredidas (quemadas) observan que aunque su aporte aumenta el metabolismo también ayuda a preservar la masa muscular al disminuir el catabolismo³⁹. Pérez Llamas y cols.⁴⁰ indican que, en el animal de experimentación, el aporte de clenbuterol aumenta significativamente la relación peso muscular/peso corporal.

En esta línea debemos referir que estudios en animales demuestran que el efecto anabólico del metapronolol⁴¹ (agonista beta-adrenérgico mixto) debe de ser atribuido a una reducción en la degradación proteica muscular más que a cambios en la síntesis proteica.

VII. Factores de crecimiento: GH e IGF-1

De antiguo se conoce que algunas células sintetizan y segregan sustancias que mantienen o aceleran el crecimiento de otras células o tejidos. Actualmente se han aislado y purificado muchos de estos factores a la par que se ha podido conseguir su secuencia genética. Con la utilización de técnicas de DNA recombinante se han producido factores de crecimiento, polipeptídicos y glicoproteicos, y ello ha permitido tanto la investigación de sus efectos como su aplicabilidad clínica en humanos.

Los factores de crecimiento son moléculas sintetizadas endógenamente en los humanos por diversas células y tejidos. Generalmente su actuación orgánica es como mediadora del crecimiento-proliferación-reparación celular y en la regulación metabólica.

Debido a que pueden circular por el torrente circulatorio y actuar a distancia en relación a su lugar de origen, pueden ser clasificados (en un sentido clásico) como hormonas. Sin embargo, muchos factores de crecimiento parecen ejercer efectos locales en sólo algunas células cercanas a su lugar de origen (efecto paracrino) o frecuentemente sólo sobre una célula (efecto autocrino)⁴² (tabla II).

En relación a sus efectos, y aunque algunos de estos se superponen, los factores de crecimiento pueden ser clasificados en cuatro categorías (tabla III):

Tabla II

Factores de crecimiento

■ FC endocrinos:	GH
	Insulin-like
	Insulina
	H. tiroideas
	Esteroides androgénicos
	EGF
■ FC paracrinos:	Eritropoyetina
	F. estimulante de colonias
	Insulin-like
	PDGF
	EGF
	Proteínas morfogenéticas óseas
	IL-I
	TNF
	IL-6

1. Respuesta inflamatoria de las citokinas,
2. Moduladores hematopoyéticos,
3. Relacionados con el crecimiento somático, y
4. Reparación tisular.

Podemos decir que la citokinas se producen como respuesta a la agresión y que han sido empleadas tanto para mejorar la proliferación tisular como para alterar las respuestas inmunológicas, que los factores hematopoyéticos pueden estimular la proliferación de la médula ósea, y por último que los factores de crecimiento (GH...) pueden reducir las pérdidas proteicas y potenciar la curación de las heridas.

Tabla III

Efectos beneficiosos de los factores de crecimiento en el soporte nutricional

Estimular la síntesis proteica corporal y reducir el catabolismo proteico.
Regular las células inmunológicas.
Facilitar la reparación mucosa intestinal y la absorción enteral de nutrientes.
Promover la recuperación de las células hematopoyéticas.
Mejorar la cicatrización de las heridas y la reparación tisular.
Mejorar la utilización de la energía endógena y exógena.
Mantener o mejorar la fuerza muscular esquelética postenfermedad.
Ayudar al crecimiento, reparación y función de órganos específicos.
Paliar los efectos negativos de las catecolaminas exógenas.

La GH (hormona de crecimiento) tiene diferentes y numerosos efectos en el organismo y su acción es diferente de otras hormonas de origen pituitario (tirotrofina y ACTH) en base a que no tiene una especificidad orgánica, ya que los lugares de actuación de la GH se distribuyen a lo largo del organismo, aunque no siempre en la misma localización⁴³. La función primaria de la GH es la de potenciar el crecimiento tanto de los tejidos blandos como de los tejidos esqueléticos u óseos. Este proceso está mediado hepáticamente y, posiblemente, también en el riñón a través de las somatomedinas que actúan de forma directa sobre el cartílago⁴⁴. Se considera que sus efectos son globalmente anabólicos (retención de nitrógeno, agua y minerales; aumentos de las proteínas corporales, DNA y RNA). Los efectos de la GH, según Knobil y cols.⁴⁵, se especifican en la tabla IV.

En 1961, Liljedahl y cols.⁴⁶ administraron GH humana (extracto de glándula pituitaria) a pacientes quemados y observaron mejor balance nitrogenado (mayor ingesta nitrogenada), menores pérdidas urinarias de nitrógeno, fósforo y potasio, y disminución en el catabolismo de la albúmina. Ya en 1970 se llegó a la conclusión de que el aporte de GH mejoraba la retención mineral en pacientes críticos catabólicos con soporte nutricional, a la vez que aceleraba la movilización y utilización de las grasas secundariamente a un aumento en la respuesta a la insulina⁴⁷. La correlación entre el efecto insulínico de la GH y la retención nitrogenada sugirió un papel de la insulina en la mediación del anabolismo proteico.

Desde los trabajos pioneros con GH se ha hecho especial énfasis en la relación entre ingesta proteica y retención nitrogenada. En los estudios de Manson

y cols. y de Ziegler y cols.⁴⁸⁻⁵¹ (GH recombinante) se demostró que se podía positivizar el balance nitrogenado con GH y nutrición, incluso aportando únicamente el 30 % de los requerimientos (NPPH) siempre que se asegure un adecuado aporte nitrogenado. En esta línea debemos destacar los resultados de Jiang y cols. basados en la cinética proteica. En sus conclusiones se demuestra que los efectos anabólicos de la GH se asociaban con un aumento en la síntesis proteica (aumento de la captación de AA en el antebrazo). Sus estudios sobre composición corporal indican que los pacientes tratados con GH mantienen la masa magra corporal a pesar de estar sujetos a: cirugía, inactividad posquirúrgica y dieta hipocalórica.

Otro aspecto a considerar es el referente a la curación de las heridas, pues los estudios realizados en pacientes quemados (con o sin GH) aportan datos positivos en este campo⁵³. Pero aunque la pequeña reducción (dos días) en la velocidad de curación de las heridas, en adultos, puede considerarse insuficiente no debemos olvidar los resultados referidos en pacientes pediátricos [grandes quemados (> 60 %)] con aporte de GH. La estancia media en este tipo de pacientes cuando recibían GH era de treinta y dos días versus cuarenta y seis días en el grupo control⁵⁴.

Resultados positivos sobre el balance nitrogenado se han referido en pacientes obesos sometidos a dietas hipocalóricas^{55, 56} y en pacientes traumáticos y grandes quemados que recibieron prolongados ciclos de GH^{57, 58}. Asimismo, otros estudios demuestran efectos beneficiosos sobre la utilización de sustratos en los pacientes críticos con el aporte de GH⁵⁹. Un campo de gran interés es el que relaciona los niveles-actividad de la GH endógena con el aporte farmacológico y/o terapéutico de dopamina en pacientes gravemente enfermos. Tras los resultados de Marcos en 1982⁶⁰ y, más recientemente, de Van der Berghe en 1994⁶¹, se ha descrito una situación inducida y transitoria de hipopituitarismo prácticamente global (sólo se preserva el eje adrenal) tras la administración de dopamina. Este hipopituitarismo puede inducir o agravar tanto la situación catabólica como la de disfunción inmune que caracteriza a la enfermedad crítica. Es por ello que no parece erróneo considerar la terapia sustitutiva de algunas de las hormonas afectadas por la obligatoria infusión de dopamina. Globalmente el tratamiento con GH ha sido bien tolerado en los estudios publicados hasta la fecha. Sin embargo, como la GH puede causar hiperglucemia en algunos pacientes (debido a sus efectos antagónicos de la insulina sobre la homeostasis de la glucosa), retención de sodio y (como factor de crecimiento) estimular el desarrollo neoplásico, los investigadores citados han sido cuidadosos en no administrar GH a pacientes diabéticos, pacientes con neoplasias y pacientes con retención hídrica severa.

Para finalizar este apartado, no podemos olvidar

Tabla IV

- Efectos metabólicos de la rGH
 - Estimulación del transporte de AA.
 - Estimulación celular de la síntesis proteica.
 - Estimulación celular de la síntesis de DNA/RNA.
 - Estimulación de la síntesis de poliaminas.
 - Estimulación de la lipólisis.
 - Inhibición de la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa.
- Efectos fisiológicos de la rGH
 - Aumento del flujo renal, de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular de fosfatos.
 - Aumento de la velocidad metabólica basal.
 - Estimulación de la formación ósea.
 - Estimulación de la eritropoyesis.
 - Expansión del líquido extracelular.
- Efectos anatómicos de la rGH
 - Crecimiento lineal acelerado.
 - Disminución de la masa de tejido adiposo con aumento de la masa magra corporal (músculo, hígado, riñón, corazón, gastrointestinal, páncreas, músculo esquelético, tejido conectivo).

que la GH puede ejercer muchos de sus efectos anabólicos por estimulación de la síntesis endógena de IGF-1 (insulin-like growth factor I). En la mayor parte de las situaciones de agresión se observa elevación plasmática de los niveles de GH (exceptuando, en nuestra experiencia, la agresión muy severa)⁶³⁻⁶⁵. Es por ello que con el aporte de GH no se está, habitualmente, compensando una situación de déficit sino manipulando rangos terapéuticos. En cambio, el IGF-1 no se almacena en el organismo y sus concentraciones plasmáticas y tisulares⁶⁶ están reguladas por la GH, por el estado nutricional⁶⁷ (en la malnutrición se objetivan altos niveles de GH y bajos niveles de IGF-1) y por la edad, y además que sus niveles plasmáticos en la agresión pueden ser bajos antes de la terapia con GH. Sus acciones son tipo hormona endocrina, a la vez que tiene funciones paracrinas y autocrinas. El IGF-1 condiciona hipoglucemia (su acción es del 7,5 % de la de la insulina, sobre una base molar) y tiene importantes efectos anabólicos y promotores del crecimiento. Estudios preliminares indican la existencia de una serie de efectos metabólicos dosis-dependiente que incluyen: aumento de la captación de glucosa con disminución de la glucemia, supresión de la lipólisis y reducción del catabolismo proteico y de la salida muscular de AA con mejoría en el balance nitrogenado^{68, 69}. Aunque sus efectos en pacientes críticos⁷⁰ no están bien estudiados da la impresión de que la administración de este factor de crecimiento puede ayudar a mantener la masa magra corporal⁷¹ y a mejorar la cicatrización-curación de las heridas. Además puede ser ideal, en lugar de la GH, en los pacientes bajo agresión severa con hiperglucemia o diabetes descompensada debido tanto a su efecto hipoglucemiante que puede facilitar el control de la glucemia como a sus efectos reductores de la degradación proteica y potenciadores de la reparación tisular⁷².

VIII. Citokinas y sueros anticitokinas

Existen actualmente identificados al menos 200 factores químicos implicados en el establecimiento de una situación hipermetabólica. Gran parte de estos mediadores son citokinas y tienen una importancia actual el factor de necrosis tumoral alfa/caquectina (TNF) y algunas interleukinas (IL)^{73, 74}.

El TNF, producido por macrófagos activados y otras células inflamatorias, tiene un claro efecto catabólico incrementado el gasto energético, y se piensa que es el principal responsable de la situación hipercatabólica de la agresión. Sus acciones catabólicas se potencian actuando sinérgicamente con la IL-1, produciéndose un incremento de las pérdidas nitrogenadas y del número de polimorfonucleares en sangre. Por lo que respecta a los lípidos, el TNF inhibe la actividad de la lipoproteinlipasa, la acetil-CoA carboxilasa y la sintetasa de ácidos grasos⁷⁵, ello

conlleva impedir que los adipocitos acumulen ácidos grasos libres provenientes de los triglicéridos plasmáticos; también dificulta la síntesis de triglicéridos a partir de hidratos de carbono y de aminoácidos lipogénicos.

La IL-1 es una citokina elaborada por el monocito/macrófago y otras células endoteliales, epiteliales y hematopoyéticas, que se libera bien por la acción directa de la endotoxina, bien a través de la mediación del TNF. De hecho actúa sinérgicamente con este último en numerosas acciones. Las más llamativas son la hiperpirexia, el incremento de los reactantes de fase aguda hepáticos, la síntesis del factor inductor de la proteólisis (PIF) que es el responsable de las mialgias de los pacientes con sepsis, además de numerosos cambios en la inmunidad celular y humoral, todo ello está a su vez mediado por la producción de PGE-2 en el hipotálamo.

Si bien en sus acciones sinérgicas con el TNF o con catecolaminas puede influir en el metabolismo proteico, es en el metabolismo de los hidratos de carbono donde la IL-1 tiene una acción preferente. Así, la IL-1 β incrementa las concentraciones plasmáticas de insulina y glucagón; y a través del eje hipotálamo-hipofisario incrementa los niveles de ACTH y glucocorticoides. Por lo tanto, la IL-1 podría ser la principal responsable de la producción del perfil hormonal que favorece el establecimiento de la neoglucogénesis en la gran agresión. Por lo que respecta a las grasas, la IL-1 β inhibe también la lipoproteinlipasa aunque de forma menos intensa que el TNF.

La regulación de la liberación de la IL-1 se hace por un mecanismo de retroalimentación a través del AMP_c mediado por las catecolaminas.

La IL-2, producida por las células T, además de importantes funciones inmunomoduladoras, parece activar la lipólisis disminuyendo la inhibición alfaadrenérgica. La IL-6 (o β -2-interferón) que está producida por la estimulación de los macrófagos y células T fundamentalmente de la IL-1 y el TNF parece ser el principal mediador de la producción de reactantes de fase aguda⁷⁶.

Aunque los efectos de la IL-1 parecen ser beneficiosos durante las fases precoces de la agresión en relación a que inician diversos mecanismos de defensa del tipo de la fiebre, movilización de proteínas reactantes de fase aguda y activación de células T y B, y por contra, el TNF ha sido asociado con efectos deletéreos (con correlación con un mal pronóstico) del tipo de mediador en la sepsis⁷⁷ y productor de síndromes crónicos de depleción, recientes teorías indican que ambas sustancias tienen efectos complementarios. Globalmente parece ser que la respuesta inicial es favorable y que los efectos nocivos se deben al estrés sobreagudo o a la excesiva duración de éste. Por ello, nuestros esfuerzos terapéuticos en este campo se deben dirigir a modificar únicamente los aspectos negativos de estos importantes mediadores.

Por ejemplo, en la sepsis y en el shock séptico se están empleando anticuerpos con beneficios limitados y no muy claros, y desde una perspectiva nutro-metabólica la apreciación del papel del aporte de prostaglandinas, IL y TNF es una vía a estudiar⁷⁸. También debemos considerar el potencial papel inductor de efectos adversos de los precursores lipídicos de citokinas y prostaglandinas, lo que está llevando a estudiar sus posibles modificadores (ex: ácidos grasos omega 3, ácido oleico)⁷⁹⁻⁸². En esta línea cabe destacar que se ha propuesto la administración de monokinas recombinantes específicas en la situación de malnutrición, pues en ella se ha objetivado una producción disminuida de estas sustancias que puede influir de manera negativa los aspectos beneficiosos de las respuestas de fase aguda⁸³.

Para finalizar debemos referir los resultados de Arend⁸⁴ sobre el bloqueo que en situaciones de sepsis, artritis reumatoide y GVHD realizan los antagonistas de los receptores de la IL-1; aunque éste es un campo prácticamente experimental, podemos considerar que presenta un futuro en sus aspectos metabólicos.

IX. Temperatura

Recientes trabajos indican que se está experimentando con la posibilidad de que la inducción deliberada de calor (dos diferentes mecanismos: hipertermia corporal global⁸⁵ y administración de arsenito sódico⁸⁶) mejora la respuesta a la sepsis en ratas.

Estas manipulaciones se basan en los nuevos conocimientos sobre como las múltiples respuestas al estrés se interrelacionan con el código genético de los organismos complejos.

Los resultados preliminares sugieren que un pretratamiento con calor, que se asocia con síntesis de proteínas inducida por la hipertermia [72-kilodalton mRNA], antes de la sepsis, se asocia a mayor supervivencia.

Aunque sus mecanismos de acción no están claramente elucidados, se puede pensar que la hipertermia inhibe la liberación de TNF-alfa, a la par que se convertiría en un potente estimulador de la actividad del sistema nervioso simpático. El futuro está en la búsqueda de mecanismos o de medicaciones que induzcan la expresión genética de las proteínas del calor para atenuar, retardar o evitar la lesión celular⁸⁷.

Conclusión

De entre todas las posibilidades revisadas⁸⁸ podemos considerar que el empleo de GH, IGF-1 y de los factores de crecimiento epidérmico y/o de colonias, junto al bloqueo de las citokinas, a la manipulación de los mediadores lipídicos y al aporte de nutrientes clásicos y específicos a la situación de agresión puede mejorar la síntesis proteica y la reparación

tisular a la vez que disminuir tanto la pérdida de proteínas corporales como potenciar una aceleración de la recuperación acortando la estancia de hospitalización y reduciendo la convalecencia.

Este es un tema prácticamente experimental del que es dificultoso extrapolar conclusiones. La terapia farmacológica queda, hoy por hoy, como una alternativa a estudiar.

El futuro parece estar en la biotecnología molecular y celular. Ejemplos de estas biotecnologías pueden ser: DNA recombinante; anticuerpos monoclonales; síntesis y secuencia genética; espectroscopia con³¹P NMR (para medir la actividad metabólica muscular *in vivo*); técnicas de cultivo celular y tisular; procesos fermentativos y enzimología.

Actualmente utilizando técnicas de DNA recombinante y de ingeniería proteica podemos alterar la actividad de las proteínas y reparar funciones enzimáticas defectuosas. Por otra parte, podríamos transformar a las células y a las bacterias para que se conviertan en «fábricas» de anticuerpos monoclonales, de hormonas y de factores de crecimiento⁸⁹. Todas estas tecnologías de biología molecular pueden ser aplicadas, con éxito, en el campo del soporte nutro-metabólico. Tampoco podemos olvidar en este campo la farmacología «nutricional» que contempla los efectos de los factores de crecimiento, los recientes avances en el campo de la modulación de las citokinas y las manipulaciones nutriente-medicación^{90, 91}.

Bibliografía

- Okamura K, Okuma T, Tabira Y y Miyauchi Y: Effect of administered human growth hormone on protein metabolism in septic rats. *JPEN*, 1989, 13:450-454.
- Wilmore DW: Catabolic illness. Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med*, 1991, 325:695-702.
- Van de Wiele B, Takala J y Charlesworth P: Management of fluids and electrolytes in injury and sepsis. En: Askanazi J., Starker P. M., Weissman C. (eds.). *Fluid and electrolyte management in critical care*. Boston. Butterworths, 1986: 171-187.
- Earnest DL: Gastrointestinal mucosal changes from starvation and stress En: Gussler JD (ed.). *The gastrointestinal response to injury, starvation and enteral nutrition*. Columbus. Ross Laboratories, 1988: 11-6.
- García de Lorenzo A: Soporte metabólico —farmacológico y hormonal— en la situación de agresión. *Boletín de información técnica* n.º 29. Farmiberia, S. A.
- Wilmore DW: The practice of clinical nutrition: How to prepare the future. *JPEN*, 1989, 13:337-343.
- Wilmore DW: Catabolic illness: Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med*, 1991, 325:695-702.
- Fong Y e Pisters PWT: Growth factors and the care of the injured patients. En: Zaloga GP (ed.). *Nutrition in critical care*. Mosby, St Louis, 1994: 833-864.
- Davies Sc, Wass JA, Ross RJ y cols.: The induction of a specific protease for insulin-like growth factor binding protein-3 in the circulation during severe illness. *J Endocrinol*, 1991, 130:469-473.
- Jacobs DO, Evans DA, Mealy K y cols.: Combined effects of glutamine and epidermal growth factor on the rat intestine. *Surgery*, 1988, 104:358-364.

11. Brown GL, Nanney LB, Griffen J y cols.: Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med*, 1989, 321:76-79.
12. Peacock JL y Norton JA: Impact of insulin on survival of cachectic tumor-bearing rats. *JPEN*, 1989, 12:260-264.
13. Chance WT, Cao L y Fischer JE: Insulin and acivim improve host nutrition and prevent tumor growth during total parenteral nutrition. *Ann Surg*, 1988, 208:524-531.
14. Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ y cols.: Glucose requirements following burn injury. *Am Surg*, 1979, 190:274-285.
15. Moley JF, Morrison SD y Norton JA: Insulin reversal of cancer cachexia in rats. *Cancer Res*, 1985, 45:4925-4931.
16. Wilmore DH: Are the metabolic alterations associated with critical illness related to the environment? *Clin Nutr*, 1986, 5:9-19.
17. Wilmore DW: Artificial B-cell promotes positive nitrogen balance and whole body protein synthesis in insulin-dependent diabetic subjects. *JPEN*, 1988, 12:237-243.
18. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS y cols.: A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol*, 1991, 86:1200-1208.
19. Michelsen CB, Askanazi J, Kinney JM y cols.: Effects of an anabolic steroid on nitrogen balance and amino acid patterns after total hip replacement. *J Trauma*, 1982, 22:410-413.
20. Souba W, Goldwater D, Teagtmeyer H y cols.: Anabolic steroids support postop. Gut/Liver amino acid metabolism. *JPEN*, 1988, 12(S):8.
21. Hansell DT, Savies JWL, Shenkin A y cols.: The effects of an anabolic steroid and peripherally administered intravenous nutrition in the early postoperative period. *JPEN*, 1989, 13:349-358.
22. Blamey SL, Garden OJ, Shenkin A y cols.: Modification of postoperative nitrogen balance with preoperative anabolic steroid. *Clin Nutr*, 1984, 2:187-192.
23. Young GA, Yule AG y Hill GL: Effects of an anabolic steroid on plasma amino acids, proteins and body composition in patients receiving intravenous hyperalimentation. *JPEN*, 1983, 7:221-225.
24. Jackson JM, Khawaja HT, Weaver PC, Talbot ST y Lee HA: Naftidrofuryl and the nitrogen, carbohydrate, and lipid responses to moderate surgery. *Br Med J*, 1984, 289:581-584.
25. Khawaja HT, Jackson J, Talbot S y cols.: Effects of naftidrofuryl on postoperative catabolism. *JPEN*, 1988 12(S):12.
26. Hansell DT, Davies JWL, Shenkin A y cols.: The effects of anabolic steroid and naftidrofuryl and the metabolic response to surgery. *Nutrition*, 1987, 3:249-255.
27. Cottrell AS y Pearson DT: Reduction of systemic vascular resistance by competitive alpha-adrenergic blockade with thymoxamine after cardiopulmonary by-pass for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981, 82:632-637.
28. Sherwin RS: Effect of epinephrine on fuel metabolism in man: En: Kleinberger G, Deutsch E. (eds.). *New aspects of clinical nutrition*. Basel. Karger. 1983: 283-205.
29. Heindorff H, Schulze S, Mogensen T y cols.: Blockage of stress hormones abolishes postoperative catabolism. *Clin Nutr*, 1989, 8(S):26.
30. Dempsey DT, Guenter P, Mullen JL y cols.: Energy expenditure in acute trauma to head with and without barbiturate therapy. *Surg Gynecol Obstet*, 1985, 160:128-134.
31. Murillo F, Muñoz MA, Garnacho J y cols.: Traumatismo craneoencefálico. En: Altet E. (ed.). *Atención al paciente politraumatizado. Medicina Intensiva Práctica*. IDEPSA, 1992: 43-60.
32. Dickerson RN, Fried RC, Daniel MG y cols.: Pentobarbital improves nitrogen retention in sepsis. *JPEN*, 1989, 13:359-361.
33. Arnold J, Campbell IT, Hipkin LJ y cols.: Manipulation of substrate utilization with somatostatin in patients with secondary multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*, 1995, 23:71-77.
34. Jahoor F, Herndon, Wolfe R y cols.: Role of insulin and glucagon in the response of glucose and alanine kinetics in burn-injured patients. *JCI*, 1986, 78:807-814.
35. Nelson K, Long C, Bailey R y cols: Regulation of glucose kinetics in trauma patients by insulin and glucagon. *Metabolism*, 1992, 41:68-75.
36. Benson DW, Foley-Nelson T, Chance WT y cols.: Decreased myofibrillar protein breakdown following treatment with clenbuterol. *J Surg Res*, 1991, 50:1-5.
37. Reeds PJ, Hay SM, Dorward PM y cols.: The effect of beta-agonists and antagonists on muscle growth and body composition of young rats (*rattus sp.*). *Comp biochem Physiol*, 1988, 89C:337-341.
38. Chance WT, Cao L, Zhang FS y cols.: Clenbuterol treatment increases muscle mass and protein content of tumor-bearing rats maintained on total parenteral nutrition. *JPEN*, 1991, 15:530-535.
39. Chance WT, Van Allmen D, Benson D y cols.: Clenbuterol decreases catabolism and increases hypermetabolism in burned rats. *J Trauma*, 1991, 31:365-370.
40. Pérez Llamas F, Sastre JF y Zamora S: Influence of dietary protein level on growth: effect of clenbuterol. *Comp Biochem Physiol A*, 1991, 99:671-675.
41. Martínez JA, Portillo MP y Larralde J: Anabolic actions of a mixed beta-adrenergic agonist on nitrogen retention and protein turnover. *Horm Metab Res*, 1991, 23:590-593.
42. Ziegler TR: Use of growth factors. Program Manual. 16th ASPEN Clinical Congress, 1992:144-150.
43. Haverstick LP, Rothkopf MM, Stanislaus G y Suchner U: Growth hormone, its effect on protein metabolism and clinical implications. A review. *Top Clin Nutr*, 1991, 7:52-62.
44. Daughday WH (ed.): *Endocrine Control of Growth*. Elsevier. NY. 1981.
45. Knobil E y Greep RO: The physiology of growth hormone with particular reference to its action in the rhesus monkey and the species specificity problem. *Recent Prog Horm Res*, 1959, 15:1-22.
46. Liljedahl SO, Gemzell CA, Plantin LO y cols.: Effect of human growth hormone in patients with severe burns. *Acta Chir Scand*, 1961, 122:1-14.
47. Wilmore DW, Moylan JA Jr, Bristow BF y cols.: Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feedings following thermal injury. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 138:875-884.
48. Manson JM y Wilmore DW: Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feedings. *Surgery*, 1986, 100:188-197.
49. Ziegler TR, Young LS, Manson JM y cols.: Metabolic effects of recombinant human growth hormone in patients receiving parenteral nutrition. *Ann Surg*, 1988, 208:6-16.
50. Ziegler TR, Rombeau JL, Young LS y cols.: Recombinant human growth hormone enhances the metabolic efficacy of parenteral nutrition: A double-blind, randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74:865-873.
51. Manson JM, Smith R y Wilmore DW: Growth hormone stimulates protein synthesis during hypocaloric parenteral nutrition. Role of hormonal-substrate environment. *Ann Surg*, 208:136-142.
52. Jiang ZM, He GZ, Zhang SY y cols.: Low-dose growth hormone and hypocaloric attenuate the protein-catabolic response after major operation. *Ann Surg*, 1989, 210:513-525.
53. Shernan SK, Demling RH, Lalonde C y cols.: Growth hormone enhances re-epithelialization of human split-thickness skin graft donor sites. *Surg Forum*, 1989, 40:37-39.
54. Herndon DN, Barrow RE, Kundel KR y cols.: Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg*, 1990, 212:424-429.
55. Clemmons DR, Synder DK, Williams R y cols.: Growth hormone administration conserves lean body mass during dietary restriction in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 64:878-883.
56. Snyder DK, Clemmons DR y Underwood LE: Treatment of obese, diet-restricted subjects with growth hormone for 11

- weeks: Effects on anabolism, lipolysis, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67:54-51.
57. Ziegler TR, Young LS, Ferrari-Baliviera E y cols.: Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. *JPEN*, 1990, 14:574-581.
58. Jeevanandam M, Ramias L, Shamos RF y Schiller WR: Decreased growth hormone levels in the catabolic phase of severe injury. *Surgery*, 1992, 111:495-502.
59. Ziegler TR: Growth hormone administration during nutritional support: What is to be gained? *New Horizons*, 1994, 2:244-256.
60. Marcos E: Estudio del perfil hormonal adeno-hipofisario en el shock: Efectos de la infusión endovenosa de dopamina. Tesis Doctoral. U. A. Madrid. 1982.
61. Van den Berghe G: Use of growth factors to influence metabolism. 14th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels. 1994.
62. Frayn KN: Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol*, 1986, 24:577-601.
63. García de Lorenzo A: Parámetros hormonales en la agresión quirúrgica. *Rev SENPE*, 1985, 4:85-92.
64. García de Lorenzo A: Estado del arte en la nutrición del paciente séptico. *An C Intensivos*, 1990, 5:211-214.
65. Dahn MS, Jacobs LA, Lange P y cols.: Endocrine mediators of metabolism associated with injury and sepsis. *JPEN*, 1986, 10:253-256.
66. Hynes MA, Brooks PJ, English J y cols.: Localization and regulation of IGF-I and IGF-II mRNA. En: Müller EE, Cocchi D y Locatelli V (eds.). *Advances in growth hormone and growth factor research*, Pytagora Press. Roma, 1989: 103-119.
67. Underwood LE, Clemmons DR, Maes M y cols.: Regulation of somatomedin-C/insulin-like growth factor I by nutrients. *Horm Res*, 1986, 24:166-176.
68. Boulware SD, Rennert NJ, Matthews LS y cols.: *The scope of IGF-I's actions in humans extends to carbohydrate, protein and lipid metabolism*. 73rd Annual Meeting of the Endocrine Society. 1991. Washington, DC. Abstract 1613, p. 433.
69. Thompson WA, Coyle SM, Lazarus D y cols.: The metabolic effects of a continuous infusion of insulin-like growth factor (IGF-I) in parenterally fed men. *Surg Forum*, 1991, 42:23-25.
70. Ross RJM, Miell JP, Holly JMP y cols.: Levels of GH binding activity, IGFBP-1, insulin, blood glucose and cortisol in intensive care patients. *Clin Endocrinol*, 1991, 35:361-367.
71. Dardevet D, Manin M, Balage M y cols.: Influence of low- and high-protein diets on insulin and insulin-like growth factor-1 binding to skeletal muscle and liver in the growing rat. *British J Nutr*, 1991, 65:47-60.
72. Zapf J, Guler HP, Schmid Ch y cols.: In vivo actions of insulin-like growth factor-I. En: Müller EE, Cocchi D, Locatelli V (eds.). *Advances in growth hormone and growth factor research*. Pytagora Press. Roma. 1989:145-162.
73. Feurstein G y Rabinovici R: Importance of interleukin-8 and chemokines in organ injury and shock. *Crit Care Med*, 1994, 22:550-551.
74. Marty C, Misset B, Tamion F y cols.: Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med*, 1994, 22:673-679.
75. Beutler B: Los factores de necrosis tumoral: Caquectina y linfotoxina. *Hospital Practice* (Ed. Española) 1990, 5:59-74.
76. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG y cols.: IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. *J Immunol*, 1989, 142:808-893.
77. Espevik T, Sundan A, Liabakk NB y Waage A: Cytokine interaction and clinical response. In: Kinney JM, Tucker HN (eds.). *Organ metabolism and nutrition*. Raven Press. New York, 1994: 165-180.
78. Lowry SF: Metabolic responses to anti-cytokine therapies. En: Wilmore DW, Carpentier YA (eds.). *Metabolic support of the critically ill patients*. Springer-Verlag. Berlin. 1993:333-346.
79. Grimble RF: Modulation of cytokine biology by dietary fat. In: Vincent JL (ed.). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer-Verlag. Berlin. 1993:212-221.
80. Pomposelli JJ, Flores EA y Bistrian BR: Role of biochemical mediators in clinical nutrition and surgical metabolism. *JPEN*, 1988, 12:212-218.
81. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE y cols.: The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*, 1989, 320:265-271.
82. Dinarello CA: Overview: Interleukin-1 and tumor necrosis factor in inflammatory disease and the effect of dietary fatty acids on their production. En Kinney JM, Tucker HN (eds.). *Organ metabolism and nutrition*. Raven Press. New York. 1994:181-195.
83. Michie HR: Detection of circulating tumor necrosis factor during endotoxemia in humans. *N Engl J Med*, 1988, 318:1481-1486.
84. Arend WP: Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol*, 1993, 54:167-227.
85. Villar J, Ribeiro SP, Mullen JBM y cols.: Induction of heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med*, 1994, 22:914-921.
86. Ribeiro SP, Villar J, Downey GP y cols.: Sodium arsenite induces heat shock protein-72 kilodalton expression in the lungs and protects rats against sepsis. *Crit Care Med*, 1994, 22:922-929.
87. Morimoto RI: Cells in stress: Transcriptional activation of heat shock genes. *Science*, 1993, 259:1409-1410.
88. Cukier C y Waitzberg DL: Perspectivas do uso de fatores de crescimento em nutricao. *Rev Bras Nutr Clin*, 1994, 9:20-28.
89. 11th Annual report of the National Institute of Health Program in Biomedical and Behavioral Nutrition Research and Training. US Department of Health and Human Services. 1988.
90. Grimm H, Tibell A, Norrind B y cols.: Immunoregulation by parenteral lipids: Impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *JPEN*, 1994, 18:417-421.
91. Rombeau JL: Nutritional support: Service in need of new science. *JPEN*, 1989, 13:445-449.