

**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 PEREZ
C. VARA THORBECK
G. VARELA MOSQUERA
C. VAZQUEZ MARTINEZ
J. VOLTAS BARO
C. VILLARES GARCIA
J. ZALDUMBIDE AMEZAGA
A. ZARAGAZA MONZON



Editorial

El valor de la vida. Desarrollo de un sistema asesor de estrategia terapéutica (SAETA)

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

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

Resumen

La amplia oferta terapéutica existente en el momento actual frente a diversas patologías, unida al exceso de información científica indiscriminada, dificultan en ocasiones, la posibilidad de adquirir una amplia experiencia en el tratamiento de determinados pacientes (experiencia limitada). Para adquirir experiencia, realmente utilizable, es preciso acumular experiencias similares de nuestro entorno, siendo preciso definir, de forma objetiva, conceptos hasta el momento, difícilmente cuantificables (riesgo de mortalidad o morbilidad, supervivencia, calidad de vida, etc.). La definición de estos parámetros, favorecerá la creación de grupos homogéneos (índices de isogravedad), primer paso en la evaluación de conceptos más complejos, tales como: calidad de vida, incremento de la expectativa de vida, años de vida ajustados a la calidad (QALY's), y aplicabilidad beneficiosa, todos ellos validados en diversos medios hospitalarios. A partir de los anteriores, obtendremos otros parámetros calculados: el beneficio (del paciente), la utilidad (del procedimiento) y la eficacia (del médico o unidad).

Una vez estandarizados dichos parámetros, será posible su comparación con los resultados publicados en otros medios considerados como modélicos, con el fin de establecer la correspondiente autoevaluación.

La valoración del coste de cada proceso, es un procedimiento obligado, para elaborar si es posible, a la vista de los anteriores resultados, una mejor distribución de los medios sin detrimento de la calidad asistencial.

Con el fin de valorar de una manera objetiva y cuantificable los resultados, hemos trabajado en los últimos años en el desarrollo de sistemas asesores aplicados a la valoración de índices predictivos e isoseveridad, así como valoración del coste/beneficio, en los pacientes críticos, geriátricos, oncológicos, y en nutrición domiciliaria. El fruto de esta labor se ha concretado en la realización de un sistema asesor informatizado (SAETA), que incorpora en su estructura, los módulos previamente validados, permitiendo el almacenamiento y posterior análisis multifactorial de los resultados.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:1-6)

Palabras clave: *Calidad de vida. QALY. Sistemas expertos. SAETA.*

Correspondencia: Dr. A. Zarazaga Monzón.
Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid (España).

Recibido: 5-IX-1995.
Aceptado: 17-IX-1995.

THE VALUE OF LIFE. DEVELOPMENT OF A THERAPEUTIC STRATEGY ASSESSMENT SYSTEM (TSAS)

Abstract

The wide therapeutic supply which a present is available for diverse disorders, together with a excess of indiscriminate scientific information, occasionally complicates the possibility of acquiring a wide experience in the treatment of certain patients (limited experience). To acquire genuinely useful experience, it is necessary to accumulate simular experiences from our environment, with it being necessary to precisely define, in an objective manner, concepts which until now are difficult to quantify (risk of mortality or morbidity, survival, quality of life, etc.). The definition of these parameters, shall favor the creation of homogenous groups (isoseverity indices), which is the first step in the evaluation of more complex concepts, such as; quality of life, increase of life expectancy, quality adjusted life years (QALY's), and beneficial application, all of which validated in diverse hospital media. Based on the previous, we would obtain other calculated parameters; the benefit (of the patient), the use (of the procedure), and the efficacy (of the physician or the unit).

Once these parameters have been standarized, it shall be possible to compare them with the results published in other media, considered to be standards, with the aim of establishing the corresponding self-evaluation.

The evaluation of the cost of each process, is a compulsory procedure, to produce, if possible, based on the previous results, a better distribution of the means without a decrease in the quality of assistance.

With the aim of evaluating the results in an objective and quantifiable manner, we have worked these last years on developing assessment applied to the evaluation of predictive and isoseverity indices, such as the cost/benefit evaluation in critical, geriatric, and oncological patients, and in those with artificial nutrition in the home. The fruit of this labor has come together in the production of a computerized information system (SAETA), which builds de previously validated modules into is structure, thus permitting the storage and subsequent multifactorial analysis of the results.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:1-6)

Key words: *Costs. Quality of life. QALY. Expert systems. SAETA.*

Las limitaciones económicas, la necesidad de justificar el uso de nuestros recursos sanitarios, y la creciente concienciación en la limitación y el coste de esos recursos, con frecuencia choca con otros conceptos éticos desarrollados a lo largo de nuestra práctica clínica. ¿Cómo podemos limitar los gastos por salvar una vida?, y sin embargo, esta es una práctica que hemos venido realizando, si bien no siempre de forma consciente, desde el comienzo de nuestra actividad como médicos. Así pues, la priorización de nuestra actuación frente a un listado de enfermos, ya lleva implícita esa selección al escoger primero a un paciente, basándonos en circunstancias determinantes, no siempre objetivadas, tales como: urgencia absoluta, gravedad del proceso, posibilidades evolutivas, etc.

A medida que nuestro conocimiento se amplía (a la vista de los resultados previamente obtenidos y su posterior análisis), podremos incorporar a nuestra experiencia otros parámetros a considerar: *dudosa utilidad* de nuestros «esfuerzos» (soportes terapéuticos medicamentosos, aplicación de técnicas quirúrgicas complejas, etc.), frente a determinadas *patologías de infausta evolución*. Ello llevará a plantearnos la utilización de dichas técnicas sólo en aquellas ocasiones en que esperemos obtener unos resultados acordes con los medios utilizados (técnicos y humanos).

Una de las situaciones más flagrantes en las que se plantea esta disyuntiva, es en la gran catástrofe, habiéndose elaborado múltiples protocolos de «triage» y priorización, para esta circunstancia.

El lector pensará que hasta ahora no se ha pretendido ahorrar dinero, si no tan sólo *priorizar* la utilización de los recursos, invirtiendo estos en las situaciones más necesarias o en las que esperamos un mejor rendimiento (*optimización*), y sin embargo, no debemos olvidar que una incorrecta utilización de los recursos a nuestro alcance (*inadecuación*), se traducirá, cuando menos, en una falta de disponibilidad o en un retraso en su utilización en aquellas situaciones de indicación precisa, provocando un fallo por «efecto dominó». *La única forma de evitar este fracaso sería negar la aplicación de recursos costosos (en tiempo o dinero) a determinados pacientes*. Esta manifestación exigiría calibrar muy cuidadosamente en la balanza los derechos de los pacientes que obtienen claros beneficios con dicha técnica, y los que *sin ningún género de dudas*, no los obtienen.

¿Cómo podemos valorar objetivamente estos beneficios? (¿Mereció la pena?).

En primer lugar necesitaríamos poder *predecir* si nuestra actuación está indicada, durante cuanto tiempo se debe mantener, con que limitaciones (si es que las hay), y si los medios fueran limitados (aparatos sofisticados, camas especializadas, etc.), una clara protocolización sobre que pacientes deben ser asistidos, con que medios, en que orden, así como

que pacientes no recibirían todas las posibilidades terapéuticas existentes.

En esta línea de razonamiento, en los últimos diez años, se han elaborado diversos protocolos intentando consensuar, como si de construir una nueva torre de Babel se tratara, conceptos difícilmente intercambiables. En un principio se desarrollan grupos de *iso-gravedad* como el SAPS¹, APACHE I², RAPS³, otros de *isocosto* (GRD)⁴ y finalmente, a semejanza de los antiguos babilonios, hemos querido profetizar desarrollando diversos índices *predictivos* (APACHE II⁵, TIR⁶, Chang⁷, ISS⁸, SAPS II⁹, POSSUM¹⁰, Manheim¹¹, y otros). (Al fin y al cabo, *pronóstico* es sinónimo de *predicción*).

Sin embargo esto todavía no era suficiente, ya que hasta entonces sólo valorábamos o *predecíamos* (con un aceptable margen de error), si el paciente viviría, o que posibilidades tenía de sufrir alguna complicación evolutiva, e incluso cuando un paso más allá, como Merlín de Camelot, podríamos actuar sobre el destino de ese paciente, modificando una evolución que probablemente hubiera sido calamitosa sin nuestra *previsora* intervención. ¿Pero, estamos seguros de que nuestras «invocaciones» son correctas? O por el contrario, a semejanza del *aprendiz de brujo*, estamos utilizando medios desproporcionados, ofreciendo a cambio supervivencias cuestionables por parte de la sociedad, familia e incluso por el propio enfermo.

En los últimos años, se están realizando incursiones en el resbaladizo terreno de la valoración de los *años de vida ajustados para la calidad*¹² (QALY, *Quality-Adjusted Life Year*), procedimiento por el cual se valora no sólo los años de vida ganados mediante la aplicación de una determinada técnica (dando por supuesto que el paciente fallecería irremisiblemente si ésta no se le hubiera aplicado), sino que al multiplicar estos años por un cociente obtenido de la conjunción de dos factores (índice de incapacidad e intensidad del dolor crónico), obtenemos los años «funcionales» [años que merece la pena vivir (?)]. Como sucede siempre con estos planteamientos, hay que dejar un gran margen de confianza, antes de utilizarlo como «patrón oro» para la cuantificación y descalificación de determinadas prácticas médicas, sin embargo no olvidemos que «... cuando no lo puedes expresar en términos numéricos, tu conocimiento es de escasa calidad».

La incorporación de la nutrición artificial al arsenal terapéutico y nuestra creencia en su bondad «casi innata», nos implica plenamente en esta discusión. En ocasiones, es aplicada en pacientes con patologías conflictivas (situaciones crónicas con dudoso porvenir), o bien asociados a otras terapéuticas, en las que la nutrición queda limitada a una mera terapéutica de soporte. Ante la variedad de sistemas y vías, no siempre estamos convencidos de que, dentro del abanico de procedimientos disponibles, el uti-



lizado por nosotros, por más conocido, resulte el menos gravoso, en tiempo y riesgos (por no referirnos tan sólo al coste económico), para obtener idénticos beneficios.

Finalmente el *desconocimiento del coste real* de nuestra actuación, pueden contribuir con «una vuelta más de tuerca» a incrementar nuestras dudas sobre la corrección de nuestro proceder.

Con el fin de valorar de una manera objetiva y cuantificable los *resultados (beneficios ofertados a los pacientes)*, las *ventajas* de unos procedimientos de soporte frente a otros (utilidad) y el *coste*, tanto económico, como personal (riesgo asumido por el paciente), hemos trabajado en los últimos años en el desarrollo de sistemas asesores aplicados a la valoración de índices predictivos e isoseveridad¹³, así como valoración del coste/beneficio, en los pacientes críticos¹⁴⁻¹⁶ y geriátricos¹⁷. El fruto de esta labor se ha concretado en la realización de un sistema asesor informatizado (SAETA)¹⁸, que incorpora en su estructura, los módulos previamente validados, permitiendo el almacenamiento y posterior análisis multifactorial de los resultados.

En el momento actual, el sistema se está aplicando en la valoración de la utilidad de los distintos procedimientos, en diversas patologías: paciente crítico, patología digestiva tumoral, y trasplante de médula ósea. Recientemente se está desarrollando un módulo de aplicación para valoración de los costes y la relación coste/beneficio aplicado a la nutrición artificial domiciliaria (NADYA-SAETA)¹⁹.

Por considerar esta herramienta de inestimable valor en el análisis de procesos terapéuticos, comentamos a continuación, de forma resumida, el desarrollo teórico del sistema, dejando para una segunda fase la publicación de los resultados de las valoraciones clínicas con él realizadas.

Desarrollo del sistema

La toma de decisiones, en medicina, es un proceso que depende de múltiples procedimientos inexactos («errores de laboratorio», informaciones imprecisas, hallazgos clínicos ambiguos, etc.). Tradicionalmente esta inexactitud en la práctica médica constituye el llamado «arte de la medicina». El análisis formal de decisiones emplea el lenguaje de la probabilidad para reflejar la inexactitud de los datos clínicos y su relación con la evolución de la enfermedad.

Pretendemos desarrollar una herramienta, que permitirá al experto, tomar decisiones (*asesoramiento*), adjudicar valores a los distintos resultados clínicos (*cuantificación*), así como acumular los datos obtenidos (*experiencia*).

De esta manera, el análisis de decisiones no está propuesto como método de descubrimiento de verdades científicas, sino más bien como un procedimiento dirigido a la selección de la estrategia que

maximice las consecuencias favorables o minimice los resultados adversos, siendo por tanto una mezcla de ciencia clínica, matemáticas y teoría de la decisión²⁰.

En la actualidad para interrelacionar estas disciplinas, nos apoyamos en la herramienta inestimable de la informática, desarrollando sistemas asesores o expertos²¹⁻²³ lo que entraría dentro del concepto no siempre bien definido de la inteligencia artificial²⁴.

Al realizar un análisis formal de decisión clínica, seguimos los siguientes pasos:

- Definición del programa.
- Estructuración (árbol de decisiones).
- Análisis de probabilidad de posibles resultados.
- Cuantificación de la utilidad de cada posible resultado.
- Determinación de la estrategia óptima.
- Toma de decisión.

Definición del problema

El problema a analizar, en principio, será el hombre y su enfermedad. NMo la enfermedad «per se». («No existen enfermedades sino enfermos...»). Es decir, el hombre y aquellas «circunstancias personales», que lo *definen* y que puedan influir *significativamente* en la evolución del proceso que nos ocupa (la enfermedad). Los parámetros significativos utilizados son: *edad*, *sexo*, *patología secundaria acompañante*, *grado de afectación de determinados órganos o sistemas* (en este apartado resultará de extraordinaria utilidad la aplicación de diversos sistemas validados de valoración de isoseveridad, tanto unisistémicos²⁵⁻²⁷ como multiorgánicos)^{5, 28-31}, *la patología de base* que demanda nuestra actuación terapéutica, y su *estadio*, así como una valoración de su *calidad de vida* previa al episodio patológico. Con todos estos parámetros analizados y *cuantificados*, tendremos bien definido el problema.

Estructuración del problema

En función de las características propias de la problemática planteada, pasaremos a la estructuración del *árbol de decisión*, valorando las posibles estrategias terapéuticas y sus consecuencias. En ese punto, el decisor tiene bajo su control elegir una u otra serie de acciones (*p. ej.*, tratamiento quirúrgico, médico o paliativo). De allí brotan diversas opciones que conducen a las posibles alternativas, o acontecimientos ajenos a la voluntad del decisor: *los resultados* (*p. ej.*, curación, muerte o evolución modificada), ya que el curso natural de los acontecimientos transcurrirá en gran parte sin someterse a la voluntad de aquél.

Determinación de las probabilidades de los posibles resultados

Asignación de probabilidad empírica. La bibliografía ofrece abundante información sobre las distintas posibilidades evolutivas, en función de las distintas opciones terapéuticas aplicadas, siendo asimismo apropiado la utilización de índices predictivos^{7, 10, 32, 33}, validados internacionalmente, lo que nos parece un procedimiento correcto y de inestimable utilidad³⁴⁻³⁶. Los datos así obtenidos los contrastamos con la experiencia local, ya que la validez de los estudios efectuados y publicados fuera de nuestro entorno ha de ser cuestionada y revalidada, dado que las características de los pacientes o la capacidad asistencial pueden ser distintas.

Asignación de un valor de utilidad a cada posible resultado

Los tres criterios fundamentales en esta evolución son la *supervivencia*, la *calidad de vida*³⁷ y su *aplicabilidad beneficiosa*.

La forma simple de calcular la *supervivencia* de una persona consiste en restar su edad de la expectativa de vida media, dependiendo del sexo. En el caso de los enfermos será tenida en cuenta la *supervivencia media dentro de un estado patológico determinado*, obtenida de distintas fuentes bibliográficas³⁸.

La calidad de vida obtenida tras distintos procedimientos terapéuticos, se ha venido valorando últimamente en los pacientes con patologías tumorales. Para ello se utilizaron distintos índices (Visick y Spitzer)³⁹ para los pacientes gastrectomizados⁴⁰⁻⁴² o colectomizados⁴³ por cáncer. Otros autores han analizado la calidad de vida, mediante encuestas personales, de los pacientes tratados en la UCI^{44, 45}, al año del alta hospitalaria.

En los últimos años ha aparecido otro concepto de utilidad, empleado por autores canadienses e ingleses⁴⁶⁻⁴⁸; el de *esperanza de vida ajustada a la calidad*, cuya unidad de medida es el *año de vida ajustado a la calidad* (QALY, Quality Adjusted Life Years).

Aún cuando se han utilizado distintas escalas de valoración de la calidad de vida (CV), era necesaria encontrar una medida única, generalizable. El Índice de Rosser¹², entre las primeras escalas que se desarrollaron, es una de las que se utiliza más ampliamente para calcular el QALY.

Una vez obtenida una cifra que cuantifique el grado de salud, debemos multiplicarla por los años teóricos de vida (expectativa), con el fin de obtener los *años de vida ajustados a la calidad*.

El tercer factor componente del concepto *utilidad*, es el resultar beneficioso para un mayor número de pacientes (100 %). Este factor «beneficio» lo calculamos restando la mortalidad, teórica o real (deter-

minación de probabilidades), a la totalidad de los pacientes incluidos (100 % mortalidad).

En teoría, el procedimiento más útil será aquel que se puede aplicar al 100 % de los pacientes (1,0), obteniendo una *alidad de vida óptima* (1,0), a lo largo de toda su vida).

La mejor estrategia: Será aquella de la que espereemos un *mayor grado de utilidad*. Tras determinar ésta, debemos *valorar su coste*. Para valorar el coste de las distintas opciones, utilizamos la *unidad ponderada asistencial* (UPA)⁴⁹ como unidad de medida.

El *coste del episodio* lo calcularemos multiplicando el *coste de la UPA* por el *número de días de estancia* (cama médica, quirúrgica o de UCI), así como por *consultas previas* o de *revisión*.

Dividiendo el *coste por paciente* por la *utilidad obtenida* (QALY), obtenemos el *coste/utilidad*^{50, 51} en (pts./año de calidad de vida). Los pacientes fallecidos (QALY = 0), incrementarán el coste de los supervivientes. Por tanto las indicaciones dudosas, de alto riesgo, o que incrementen escasamente la expectativa de vida o su calidad, resultarán poco deseables desde cualquier punto de vista.

El *coste por proceso* (patología) permitirá la *valoración de la eficiencia de los servicios o unidades* (gestión interna), al *comparar la suma de los costes/utilidad de todos los procedimientos* empleados, permitiendo valorar por tanto la correcta indicación de estos, en cada circunstancia, frente a un determinado proceso patológico.

Respecto al análisis del *coste/utilidad de cada procedimiento aislado*, debemos priorizar la utilidad frente al coste, por lo tanto, sólo deben plantearse las dudas de indicación, en situaciones en que dos procedimientos presenten un escaso margen de diferencia en la valoración de su utilidad, o cuando el procedimiento presente una utilidad por debajo del estándar aceptado.

Toma de la decisión

Tras analizar el procedimiento que permite obtener una *mayor utilidad*, es decir: aquel con el que obtenemos un *mayor incremento en calidad de vida y/o aumento de la expectativa de aquella*, y que resulta *aplicable al mayor número de pacientes* (valoración de la mortalidad propia de cada procedimiento, basándonos en la información bibliográfica e índices predictivos). El procedimiento *más útil* será en principio el *más aconsejable*, si bien, otros factores influirán en que dicha técnica se transforme en el *procedimiento de elección*. Estos serán: los propios del entorno (posibilidades técnicas en nuestro medio, experiencia personal en su realización, etc.), sin olvidar un apartado muy importante: la *aceptación del tratamiento por parte del enfermo y/o sus familiares*.

Consideramos que frente a situaciones de elección dudosas, será mucho más sencilla la comprensión,

por parte de paciente y familiares de un análisis documentado de las probabilidades de éxito, con una u otra opción terapéutica, así como de los distintos resultados posibles. Ello favorecerá la confianza mutua así como la obtención del consentimiento «realmente» informado, de gran valor para el clínico que se sentirá legalmente protegido para realizar correctamente su labor sin las limitaciones, que a su leal saber y entender, le imponen la medicina defensiva.

Finalmente, debemos recordar que el análisis de decisión no garantiza un resultado óptimo para un paciente determinado, pero permite optimizar los resultados de un grupo de pacientes, con similares circunstancias, a lo largo del tiempo. Posteriormente, una vez comprobado «nuestro acercamiento» a la «evolución previsible», los pacientes se beneficiarán de la información de la experiencia obtenida en grupos de *pacientes homogéneos*. El análisis retrospectivo de *pacientes-problema*, y su almacenamiento en la *base de conocimiento* de nuestro programa, permitirá acortar el período de iniciación a la aplicación del sistema experto.

Bibliografía

1. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A y cols.: A simplified acute physiology score. *Lancet*, 1983, ii:748.
2. Knaus W, Zimmerman J, Wagner D y cols.: APACHE acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 1981, 9:591-597.
3. Rhee KJ, Mackenzie JR, Burney RE, Willits NH, O'Malley RJ y cols.: Rapid acute physiology scoring in transport systems. *Crit Care Med*, 1990, 18:1119-1123.
4. Casas M: Los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD). 1.ª edición. Barcelona. Colección de planificación y gestión sanitaria. Masson, 1991.
5. Knaus W, Draper E, Wagner D y cols.: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13:818-829.
6. Smith JS y Bartholomew JM: Trauma index revisited: A better triage tool. *Crit Care Med*, 1990, 18:174-180.
7. Chang RWS, Jacobs S y cols.: Predicting deaths among intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 1988, 16:34-42.
8. Baker SP, O'Neil B, Haddon W y Long WB: The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma*, 1974, 14:187-196.
9. Le Gall JR, Lemeshow S y Saulnier F: A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 1993, 270:2975-2983.
10. Copeland GP, Jones DR y Walters M: POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*, 1991, 78:355-360.
11. Wacha H, Linder MM, Feldmann U y cols.: Mannheim peritonitis index prediction of risk of death from peritonitis: construction of a statistic and validation of an empirically based index. *Theoretical Surgery*, 1987, 1:169-177.
12. Rosser R, Kind P y Williams A: Valuation of quality of life: Some psychometric evident. En: Jones-Lee M (ed.). The value of life and society. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1982.
13. Zarazaga A, García de Lorenzo A, Prast A, Añón JM, García Sancho L: Creación de un sistema asesor informatizado para valoración del paciente crítico. Validación de clasificaciones de isogravedad e índices predictivos. En: Programa y resúmenes del VIII Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas. Madrid. Octubre 1994.
14. Zarazaga A, García de Lorenzo A, Prast A, Rodríguez Montes JA y García Sancho L: Desarrollo de una base de datos protocolizada, para valorar la eficiencia (coste/utilidad) de los soportes terapéuticos. En: Programa y resúmenes del VIII Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas. Madrid. Octubre 1994.
15. Añón JM, García de Lorenzo A y Gómez Tello V: Insuficiencia respiratoria crónica (IRC). Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD): Pronóstico y coste de la ventilación mecánica (VM) por reagudización. *Med Intensiva*, 1995, 19(s):81.
16. Añón JM, Gómez V, Pascual C, De la Casa R y García de Lorenzo A: Outcome and cost of COLD patients with long-term oxygen therapy in mechanical ventilation. En: Program and abstracts of the 5th Panamerican and Iberian congress of Critical Care Medicine. Lisbon. 4 de junio de 1995.
17. Zarazaga A, Maraño E, García de Lorenzo A, Prast A y Rodríguez Montes JA: Protocolo informatizado para valoración, en el paciente geriátrico, de calidad de vida ofertada mediante distintos procedimientos terapéuticos. En: Programa y resúmenes del VIII Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas. Madrid. Octubre 1994.
18. Zarazaga A, Prast de Diego A, Añón J, García de Lorenzo A y Gómez Moli MI: Desarrollo de un sistema asesor de estrategia terapéutica (SAETA). Comunicación en el I Congreso Nacional de Informática de la Salud. Inforsalud 95. Madrid. Marzo 1995.
19. Grupo de Trabajo Nacional en Nutrición Artificial, Domiciliaria y Ambulatoria. NADYA. *Nutr Hosp*, 1995, 10:258-263.
20. Habbema JDF, Bossuyt PMM, Dippel DWJ, Marshall S y Hilden J: Analysing clinical decision analysis. *Statistics in Medicine*, 1990, 9:1229-1242.
21. Fieschi M: Inteligencia artificial en Medicina. Sistemas Expertos (eds.). Barcelona. Masson 1987.
22. Martínez A: Sistemas expertos. En: Martínez A: Inteligencia artificial. La gran guía. De los SE a las redes neuronales (eds.). Madrid. G.E. Jackson. 1991, pp. 83-143.
23. Nebendahl D: Sistemas expertos. Parte 2. Experiencia de la práctica (eds.). Barcelona. Siemens Nixdorf. Marcombo. 1991.
24. Mishkoff HC: A fondo. Inteligencia artificial (eds.). Madrid. Anaya Multimedia. 1988.
25. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR y cols.: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*, 1977, 297:845-850.
26. Goldman L: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgery: Ten year status report. *J Cardiothorac Anesth* 1987, 1:237-244.
27. Detsky AS, Abrams H, McLaughlin J y cols.: Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med*, 1986, 1:211-216.
28. Knaus WA: The changing challenges of critical care. *Intensive Care Med*, 1989, 15:415-420.
29. Keene AR y Cullen DJ: Therapeutic intervention scoring system: Update 1983. *Crit Care Med*, 1983, 11:1-7.
30. Vicens-Justo A, Zavala E, Bertrán A y cols.: GAPRIK score in abdominal sepsis. A new method to assess the outcome in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med*, 1992, 18:S138.
31. Féry-Lemonnier E, Landais P, Loirat P y cols.: Evaluation of severity scoring systems in ICUs - translation, conversion and definition ambiguities as a source of inter-observer variability in APACHE II, SAPS and OSF. *Intensive Care Med*, 1995, 21:356-360.
32. Jones Dr, Copeland GP y De Cossart L: Comparación entre las escalas POSSUM y APACHE II en la predicción de la evolución en una unidad de cuidados intermedios. *Br J Surg (ed. esp.)*, 1993, 79:163-166.
33. Shoemaker WC, Bland RD y Appel PL: Asistencia postoperatoria del sujeto en estado crítico, basado en la predicción del pronóstico y estudios clínicos prospectivos. En: *Clin Quir Nort* (eds.). Madrid. Emalsa. 1985, 4:828-853.

34. Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS y Pastides H: Predicting the outcome of intensive care unit patients. *JAMA*, 1988, 83:348-356.
35. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gelbach SH, Rapoport J y the study participants for data set I. *Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients*. *JAMA*, 1993, 270:2478-2486.
36. Consensus Conference organized by the ESICM and SRFL. Predicting outcome in ICU patients. *Intensive Care Med* 1994, 20:390-397.
37. Fraser SCA: La valoración de la calidad de vida en la práctica quirúrgica. *Br J Surg* (ed. esp). 1993, 5:68-75.
38. Sox HC, Jr Blatt MA, Higgins MC y Marton KI: Medical decision making. Londres: Butterworth Publishers, 1988.
39. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J y cols.: Measuring the quality of life of cancer patients. A concise QL-Index for use by physicians. *J Chron Dis*, 1981, 34:585-597.
40. Kusche J, Vestweber H y Troidl H: Quality of life after total gastrectomy for stomach cancer. Results of three types of quality of life evaluative methods. *Scand J Gastroenterol*, 1987, 22(supl. 133):96-101.
41. Köster R, Gebbensleben B, Stützer H, Salzberger B y cols.: Quality of life in gastric cancer. Karfnosky's scale and Spitzer's Index in comparison at the time of surgery in a cohort of 1801 patients. *Scand J Gastroenterol*, 1987, 22(supl. 133):102-106.
42. Lane DA: Utility, decision, and quality of life. *J Chron Dis*, 1987, 6:585-591.
43. Walsh RH, Aranha GV y Freeark RJ: Mortality and quality of life after total abdominal colectomy. *Arch Surg*, 1990, 125:1564-1566.
44. Spanish Group for the Epidemiological Analysis of Critical Patients (PAEEC): Quality of Life: a tool for decision-making in the ICU. *Intensive Care Med*, 1994, 20:251-252.
45. Tian ZM y Reis Miranda D: Quality of life after intensive care with the sickness impact profile. *Intensive Care Med*, 1995, 21:422-428.
46. Torrance GW: Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chron Dis*, 1987, 6:593-600.
47. Drummond MF: Resource allocation decisions in health care: a role for quality of life assessment? *J Chron Dis*, 1987, 6:605-616.
48. Drummond MF, Stoddart GL, y Torrance GW: Métodos para la evaluación económica de los programas de la atención de la salud de Madrid. Díaz de Santos. 1991.
49. Bestard JJ, Sevilla F, Corella MI y Elola J: La unidad ponderada asistencial (UPA). Nueva herramienta para la presupuestación hospitalaria. *Gac Sanit*, 1993, 7:263-273.
50. Robinson R: Cost-utility analysis. *BMJ*, 1993, 307:859-862.
51. Robinson R: Costs and cost-minimization analysis. *BMJ*, 1993, 307:726-728.

Revisiones

Vehículos lipídicos para la administración parenteral de medicamentos (1.^a parte): emulsiones

T. Bermejo Vicedo, F. J. Hidalgo Correas y J. M. Carrasco

Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

Resumen

Para incrementar la eficacia de los medicamentos usados en terapéutica y diagnóstico, se han realizado, durante las últimas décadas, importantes avances en las técnicas de inclusión de los mismos en vehículos que proporcionen mayor selectividad y tolerancia.

Entre los sistemas coloidales vehículos de medicamentos se encuentran las emulsiones lipídicas, que son junto a sus formulaciones con diferentes medicamentos el objetivo del presente trabajo de revisión. Por tanto, se analiza la justificación de su uso como vehículo de medicamentos, sus características físico-químicas, vías de eliminación tras su administración, así como las formulaciones en emulsión oleo-acuosa para administración parenteral de diferentes principios activos como diazepam, propofol, metohexital, etomidato, anfotericina B, citostáticos y ciclosporina entre otros. Se presentan los resultados de los trabajos publicados referentes a eficacia y aplicaciones terapéuticas de las mismas.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:7-16)

Palabras clave: Vehículos de medicamentos. Emulsiones de medicamentos. Anfotericina B. Diazepam. Ciclosporina A. Anestésicos. Citostáticos.

Introducción

En las últimas décadas se están realizando importantes avances para aumentar la eficacia de los medicamentos usados en terapéutica y diagnóstico, mejorando así su selectividad y tolerancia. Ello se ha conseguido en gran medida utilizando vehículos de medicamentos cada vez más apropiados.

Los sistemas de vehículos de medicamentos, incluyen aquellos de naturaleza coloidal, algunos de los

LIPID VEHICLES FOR THE PARENTERAL ADMINISTRATION OF MEDICATION (1st PART): EMULSIONS

Abstract

To increase the efficiency of medication used in therapy and diagnostics, there have been, during the last decades, important advances in the inclusion techniques hereof, in vehicles which give greater selectivity and tolerance.

Among the colloidal vehicle systems of medications with different medications, the object of the present review study. Therefore, we analyze the rationale of their use as a vehicle of medication, their physical and chemical characteristics, the ways of elimination after their administration, as well as the formulations in oil-water emulsions for the parenteral administration of different active substances such as diazepam, propofol, methohexital, etomidate, amphotericin B, cytostatics, and cyclosporine, among others. The results of published studies on the efficiency and therapeutic applications of these are presented.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:7-16)

Key words: Medication vehicles. Medication emulsions. Amphotericin B. Diazepam. Cyclosporine A. Anesthetics. Cytostatics.

cuales engloban principios activos que se encuentran actualmente disponibles para ser aplicados, en la práctica clínica, en la administración parenteral de medicamentos.

Estos sistemas coloidales vehículos de medicamentos pueden clasificarse según su apariencia, líquida en emulsiones oleo-acuosas (o/w) o acuo-oleosa (w/o) (simples o múltiples), microemulsiones y liposomas, o sólida en microesferas, microcápsulas, micropartículas y nanopartículas. Igualmente se pueden clasificar por su naturaleza lipídica o polimérica¹. Los diferentes tipos de emulsiones y microesferas están desarrolladas en base lipídica, mientras que las microcápsulas, micropartículas y nanopartículas lo están sobre base polimérica biodegradable¹.

También se ha investigado como vehículos de me-

Correspondencia: Teresa Bermejo Vicedo.
Servicio de Farmacia.
Hospital Severo Ochoa.
Avda. Orellana, s/n.
28911 Leganés.
Madrid.

Recibido: 9-VI-95.
Aceptado: 20-IX-95.

dicamentos partículas naturales coloidales tales como lipoproteínas y quilomicrones^{1, 2}.

Las *emulsiones simples* son mezcla heterogénea de dos líquidos inmiscibles (aceite/agua o agua/aceite) con un tercer componente (emulsificador) utilizado para estabilizar las partículas dispersas. Dentro de los diferentes tipos de emulsiones existentes, la elección sobre cuál emplear como vehículo de medicamento dependerá de la vía de administración, características del medicamento a administrar y efecto esperado para el mismo (administración simple o liberación controlada)¹.

En el presente trabajo se revisan las formulaciones de los diferentes principios activos vehiculizados en emulsiones lipídicas oleo-acuosas (E.L.) para administración parenteral, así como sus aplicaciones terapéuticas, debido al gran avance experimentado por las mismas en los últimos años.

I. Características de las emulsiones o/w como vehículo de medicamento

Existen razones físico-químicas, terapéuticas y farmacocinéticas para utilizar E.L. como vehículo de administración parenteral de medicamentos (tabla I):

La *solubilización de medicamentos* poco solubles en agua, para administración i.v. requiere llevar a cabo un control riguroso del pH, y/o la adición de ciertos cosolventes (etanol, glicoles, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, etc.). Estas técnicas pueden conducir a la precipitación del medicamento en el punto de inyección, disminuyendo su biodisponibilidad, alterando su estabilidad y ocasionando dolor o flebitis en el paciente. Dichos problemas pueden evitarse con el empleo de E.L. que permiten solubilizar directamente en ellos el medicamento³.

De igual forma, la inclusión de un medicamento en la fase oleosa de una E.L. permite estabilizar medicamentos lábiles a la *hidrólisis y/o oxidación* durante el proceso de elaboración, esterilización y almacenamiento. De esta forma se evita controlar exhaustivamente el pH e incluir antioxidantes (tocoferoles y quelantes de metales)⁴.

Algunos medicamentos hidrofóbicos, como nitro-

glicerina o diazepam, se adhieren al plástico (PVC) de los equipos de infusión, existiendo además la posibilidad de liberación de ftalatos desde los mismos tras un elevado tiempo de contacto con el solvente. Las E.L. *previenen la adherencia de los medicamentos* a dichos equipos debido a la mayor afinidad del medicamento por la fase oleosa dispersa que por el PVC³.

La *toxicidad aguda del fármaco* en E.L. es mucho menor que en cosolventes orgánicos, tales como propilenglicol, t-butanol o dimetilformamida, los cuales producen dolor en el punto de inyección, flebitis u otros efectos tóxicos. Las emulsiones i.v. son vehículos alternativos ya que presentan una toxicidad sistémica reducida debido, principalmente, a que la precipitación del fármaco, cuando se administra, es improbable³.

En relación a su *potencial de utilización en formas de dosificación de liberación sostenida*, es un hecho conocido que la velocidad de absorción de un medicamento vehiculizado en lípidos estará fundamentalmente relacionada con su perfusión tisular, pero hay otros factores que modifican la velocidad de liberación del fármaco, tales como la difusión del mismo, el coeficiente de partición, la viscosidad de la fase oleosa y el área interfase (fase oleosa inyectada/fluidos biológicos cercanos). El área de interfase depende del tamaño y número de las partículas grasas que se producen en la inyección y está controlado por el tipo de tejido donde se administra. Así, se produce un pequeñísimo depósito de la solución en tejido adiposo subcutáneo, muy poco perfundido, que no se produce en la capa muscular, altamente perfundida³.

Las E.L., dependiendo de su tamaño de partícula y condiciones de emulsificación, podrían tener considerablemente aumentada su duración de acción frente a las soluciones acuosas por tener incrementada su vida media, así como presentar un comienzo de acción más prolongado que en medio acuoso al liberar el fármaco más lentamente³. Sin embargo, algunos autores encuentran que los tipos de emulsiones que ensayan siguen un comportamiento farmacocinético similar, con curvas plasmáticas iguales a las soluciones convencionales, debido principalmente, a que las características de la emulsión inducen

Tabla I

Razones para el uso de las emulsiones lipídicas

Físico-químicas:	— Solubilizar medicamentos lipofílicos. — Estabilizar los compuestos susceptibles de hidrólisis. — Prevenir la adherencia de los medicamentos a los equipos de infusión.
Terapéuticas:	— Reducir la irritación o toxicidad en la administración i.v. de medicamentos.
Farmacocinéticas:	— Posibilidad de desarrollar formas de dosificación de liberación sostenida. — Posibilidad de dirigir el medicamento a los órganos diana.

al plástico (PVC) una liberación rápida del fármaco desde la misma, modificándose únicamente el hecho de producir menor toxicidad⁵.

La posibilidad de vehiculizar medicamentos dirigidos directamente a los órganos está fundamentada en el hecho de que las partículas grasas de las E.L. parenterales son estructuralmente similares a los quilomicrones, y por lo tanto su aclaramiento se realiza igualmente por depósito en el hígado, tejido adiposo, músculo cardíaco y glándula mamaria. El aclaramiento desde el torrente circulatorio dependerá del tamaño de partícula (las partículas pequeñas se aclaran más rápidamente que las grandes), la superficie de carga (las partículas cargadas son más rápidamente aclaradas que las neutras), y de la composición de los surfactantes usados para estabilizar la emulsión. Por otra parte se sabe que el transporte de medicamentos se realiza de forma activa o pasiva. Así el transporte *pasivo* utiliza un proceso fisiológico natural, como por ejemplo la acumulación de partículas mayores de 6-7 micras en los capilares pulmonares (filtración fisiológica) o por la tendencia del sistema retículo endotelial (SRE) a captar partículas coloidales, que son reconocidas como cuerpos extraños y después recaptadas por los macrófagos. El *transporte activo* lleva implícito una modificación en la superficie del vehículo del medicamento mediante la cual éste no puede ser reconocido como extraño evadiendo el SRE, o bien porque el vehículo tenga afinidad por los tejidos diana^{3, 4, 6}.

Las ventajas de las EL como vehículos de medicamentos frente a otros sistemas coloidales, tales como liposomas y micropartículas, están en ser biodegradables, fáciles de producir a gran escala y presentar aceptable estabilidad y vida media². Pero su uso podría plantear *problemas* relativos a riesgos de embolismo (si las partículas son mayores de 4-6 micras de diámetro), y toxicidad. La amplia experiencia con el uso de E.L. de aceite de soja estabilizadas con fosfolípidos de yema de huevo ha demostrado su escasa toxicidad, pero la inclusión de otros surfactantes (tales como fosfolípidos de soja o algunos monoglicéridos) o la utilización de otros aceites alternativos podrían incrementar la toxicidad del vehículo. Igualmente hay que considerar la posible interacción de las partículas emulsionadas, conteniendo el medicamento, con las proteínas plasmáticas, así, por ejemplo, una fuerte asociación con la fibronectina podría producir opsonización y rápida recaptación por las células fagocíticas del SRE, mientras que una rápida disociación del cosurfactante desde la superficie de las partículas induciría la floculación in vivo, incrementándose el riesgo de embolismo pulmonar^{3, 4, 6}.

Las E.L. para administración i.v. deberán de ser estériles, isotónicas, no pirógenas, biodegradables, física y químicamente estables y no tóxicas⁷. La estabilidad y biocompatibilidad dependerá de *características físicas* como el diámetro medio de partícula,

tamaño de distribución, potencial Z, tensión interfacial, osmolalidad y temperatura de inversión de fase^{6, 8}.

El *tamaño de partícula* debe ser menor de 1 micra (100-500 nm) ya que si no aumentará el riesgo de tromboembolismo, aunque si su uso va dirigido como medio de contraste puede oscilar entre 1-5 micras. Su *tamaño de distribución* debe de ser homogéneo para producir menor coalescencia y mayor resistencia a la ruptura. También es necesario considerar el *potencial de superficie o potencial Z*, ya que en general a mayor electronegatividad de superficie se reduce la tendencia a la agregación (muy baja tensión interfacial se asocia con una emulsión más estable, mientras una alta tensión interfacial predice vida media corta, por separación de fases). Por último es importante controlar la *temperatura de inversión de fases* que puede producirse durante la esterilización y el almacenamiento^{3, 6}.

II. Componentes de la EL como vehículos de medicamentos

La emulsificación requiere la adición de surfactantes (emulsificantes) y energía mecánica. Los primeros disminuyen la tensión interfacial entre las fases y previenen la coalescencia de la fase dispersa. Habitualmente los más utilizados para la administración i.v. son los fosfatidos naturales de huevo o soja (fosfolípidos), pero también podrían emplearse, a bajas dosis, spans, tweens, poloxamer (Pluronic) y monoglicéridos acetilados^{6, 7}. El Cremophor, que fue ampliamente utilizado como emulsificante, puede producir graves reacciones anafilácticas, incluso muertes, por lo cual se encuentra en total desuso³.

En base a la baja toxicidad de las E.L. iniciales comercializadas, las investigaciones de éstas como vehículo de medicamentos lipofílicos se examinaron a la utilización de ácidos grasos de cadena larga (LCT) de aceites vegetales purificados (soja, cártamo y algodón). Actualmente se están realizando estudios con ácidos grasos de cadena media (MCT) esterificados con glicerol, que son 100 veces más estables en agua que los LCT presentando una elevada capacidad de disolver altas concentraciones de medicamentos liposolubles⁷.

También se incorporan aditivos necesarios para ajustar el pH y la tonicidad fisiológica. Así, el glicerol es el agente isotónico más recomendado para su uso parenteral, mientras que el ajuste de pH se verifica con hidróxido sódico (NaOH) o ácido clorhídrico (ClH). Por último, también se adicionan antioxidantes (ácido ascórbico y tocoferol) y estabilizantes (ácido oleico, ácido cólico, desoxicólico y sus sales)⁷.

Las emulsiones se pueden preparar de dos formas: «*de novo*» que consiste en la emulsificación del medicamento incorporado en la fase oleosa con la fase

acuosa por adición de un emulgente; o bien por *adición aséptica extemporánea* de una solución estéril concentrada del fármaco a una emulsión grasa como Intralipid® (aceite de soja) o Liposyn® (aceites de cártamo soja)³.

III. Destino in vivo de las EL y aspectos nutricionales relacionados

Existe gran número de estudios clínicos y en animales sobre la distribución en tejidos y eliminación de las E.L.

Cuando se administran partículas entre 0,1-5 micras por vía i.v. o vía intraarterial, éstas son aclaradas rápidamente del plasma por fijación a los macrófagos del SRE. Este proceso está influenciado por el tamaño y naturaleza de partícula. Entre un 80-95 % de la dosis administrada es aclarada por el SRE^{2, 3, 8}.

Numerosos estudios en animales indican que la distribución y eliminación de las EL infundidas es semejante a lo que ocurre tras su ingestión oral. Primero existe una rápida acumulación de partículas grasas en el SRE de hígado y bazo, hidrolizándose seguidamente los triglicéridos (TG) por la lipoproteín lipasa dando ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos son liberados a sangre para su utilización y el glicerol es captado por los tejidos como fuente de energía, o puede almacenarse intracelularmente como TG. Este proceso ocurre con las emulsiones estables, si no fuesen así se pueden producir fenómenos de floculación y coalescencia en el torrente sanguíneo originando complicaciones².

La concentración sérica de TG debería monitorizarse en los pacientes que reciben durante varios días estas emulsiones^{9, 10}. Asimismo, al administrar medicamentos en vehículos lipídicos a concentraciones del 10-20 % y en volumen total superior a 100 ml, deberá tenerse en cuenta el valor nutricional que aportan dichas emulsiones, a fin de ser consideradas en el cálculo calórico de la dieta del paciente⁹.

IV. Aplicaciones clínicas de emulsiones lipídicas parenterales

Algunos medicamentos han sido ya comercializados en EL y de otros se dispone de un gran número de trabajos sobre las ventajas de su administración en formulación lipídica. Seguidamente se detallan los principales estudios realizados tanto en animales como en humanos.

1. Diazepam

Diazepam en LCT está comercializado en Canadá, Australia y diversos países de Europa con el nombre de Diazemuls®¹¹.

Los primeros estudios de investigación datan de los años setenta cuando Jeppsson & Ljungberg (1970-73) investigaron los efectos farmacodinámicos de varios medicamentos disueltos en una emulsión de aceite de soja para su administración parenteral. Observaron que los efectos farmacológicos que se producen son al menos iguales a los que originan los

Tabla II

Estudios comparativos diazepam en emulsión lipídica (Diazemuls®) vs Valium®

Autor	Tipo estudio/Objetivo	Pacientes	Dosis/Vía	Resultados
Jeppsson et al. ¹²	Comparativo Diazemuls® vs Valium® en ratas para valorar actividad anticonvulsivante.	—	2,5 mg/kg y 10 mg/kg para ambas formulaciones.	— Igual actividad anticonvulsivante y duración de acción. — Menor toxicidad de E.L. (DL50 tres veces mayor). — Equivalencia farmacodinámica.
Jeppsson et al. ¹²	Comparativo Diazemuls® vs Valium® en perros y conejos para valorar aclaramiento plasmático.	—	Dosis crecientes.	— Igual farmacocinética. — Liberación rápida del fármaco desde E.L. — Curvas de eliminación semejantes.
Von Dardel et al. ¹³	Comparativo Diazemuls® vs Valium® para valorar incidencia de efectos adversos y actividad.	9492, durante 5 años.	Dosis media 7,12 mg. Parenteral.	— Menor incidencia de efectos adversos con E.L. — Igual farmacocinética, liberándose rápidamente el fármaco desde la emulsión (mínimo efecto depot). — Igual eficacia clínica.
Fare et al. ¹⁴	Comparativo vs Valium® para valorar efectividad y tolerancia.	106	10 mg i.m.	— Menor dolor con E.L. — Igual nivel sedación a concentraciones plasmática similares.

fármacos administrados en solución acuosa. Posteriormente demostraron en animales que la E.L. de diazepam v.s. Valium® presentaba igual eficacia y menor toxicidad¹². Otros autores confirmaron estos resultados en humanos, demostrando igualmente que su disolución en vehículo lipídico producía menor incidencia de dolor y tromboflebitis (tabla II)^{13, 14}. Por otra parte, en la bibliografía disponible sólo está descrito un caso de hipersensibilidad tipo I a la administración de Diazemuls®¹⁵.

2. Propofol

Anestésico de vida media corta, frecuentemente utilizado en unidades de cuidados intensivos (UCI) para mantenimiento de la sedación, así como mantenimiento de la anestesia en procedimientos quirúrgicos que no excedan de una hora.

Los estudios comparativos frente a midazolam en pacientes críticos indican igual efectividad en cuanto a nivel de sedación, pero recuperación respiratoria más rápida con propofol. En general, con su utilización no se observa aumento de los lípidos en plasma, excepto si el período de infusión supera los ocho

Tabla III

Estudios in vitro e in vivo de propofol en emulsión lipídica (Diprivan®)

Autor	Tipo estudio/Objetivo	Pacientes	Dosis/Vía	Resultados
Aitkenhead et al. ¹⁶	Comparativo randomizado Propofol vs Midazolam para valorar <i>sedación</i> .	110 críticos.	1,77 mg/kg/h propofol vs 0,10 mg/kg/h midazolam i.v.	— Igual nivel de sedación con ambos. — No cambios en parámetros analíticos. — Recuperación respiratoria más rápida con propofol con menor tiempo de ventilación mecánica.
Pinaud et al. ¹⁷	Eficacia de propofol sobre <i>flujo cerebral, presión intracraneal y oxigenación arteriovenosa cerebral</i> .	10 con ACVA.	2 mg/kg bolo seguido de 150 mcg/kg/min.	— Propofol reduce presión intracraneal y perfusión cerebral. — No efecto sobre resistencia vascular cerebral. — No modifica la diferencia de O ₂ arteriovenoso cerebral.
Klement et al. ¹⁸	Comparativo Diprivan® en Intralip® 10 % vs Dextrosa 5 % para valorar <i>incidencia de dolor en el punto de inyección</i> .	Ocho.	0,1 ml a diferentes concentraciones i.v.	— En Intralip® 10 % se reduce el dolor en mayor proporción que en Dextrosa 5 %.
Boyle et al. ¹⁰	Comparativo randomizado Propofol vs Midazolam para valorar <i>sedación</i> .	58 críticos.	Propofol 203 mcg/kg o 19 mg/kg midazolam i.v.	— 71 % de los pacientes fueron sedados en ambos grupos. — Recuperación más rápida con propofol, si la sedación dura más de 24 h. — Lípidos en plasma aumentan solo cuando aparece tolerancia al propofol (en general después de 8 d. de infusión).
Pirttikangas et al. ¹⁹	In vitro para valorar <i>respuesta proliferativa de linfocitos a propofol en E.L. vs E. L.</i>	Diversos pacientes críticos.	Concentraciones crecientes.	— Propofol disminuye la respuesta linfocitaria a dosis de 1-10 mcg/ml mientras que la E.L. solo lo efectúa con un contenido en TG de 100 mcg. — No alteración de otras respuestas mitógenas.
Heavner et al. ²⁰	Comparativo Propofol vs tiopental para valorar <i>eficacia en crisis epilépticas inducidas por bupivacaína en ratas</i> .	—	Propofol 1 mg/kg; Tiopental 2 mg/kg.	— Igual acción anticonvulsivante. — Propofol no altera parámetros fisiopatológicos (contractilidad miocardio y flujo coronario).

días, puesto que se produce un fenómeno de tolerancia al medicamento que obliga a aumentar la dosis y con ello el volumen de lípidos infundidos. En cualquier caso, a los pocos días de interrumpida la administración, las concentraciones plasmáticas de triglicéridos retornan a los valores iniciales. Los estudios realizados con propofol se observan en la tabla III^{10, 16-20}.

Se encuentra comercializado en E.L. en España, EE.UU. y otros países europeos con el nombre de Diprivan®¹¹.

3. Anfotericina B

Actualmente, la Anfotericina B (Anfo B) sigue siendo el antifúngico de elección en el tratamiento de micosis sistémicas. Presenta graves problemas de toxicidad (escalofríos, fiebre, náuseas, nefrotoxicidad) que parecen estar también relacionadas con el tiempo de infusión. Es una molécula lipídica que se une a los esteroides de la membrana fúngica intercambiándose en su bicapa, sugiriendo este hecho que su vehiculización en lípidos podría disminuir su nefrotoxicidad. Asimismo, existen datos que demuestran una reducción de dicha nefrotoxicidad mediante el tratamiento concomitante con medicamentos tales como pentoxifilinas y antagonistas de los canales del calcio, la administración de suplementos de sodio entre 100-150 mEq/d, o aumentando a dos horas, el tiempo de infusión²¹.

Hasta el momento se han realizado un gran número de trabajos para comparar y valorar la eficacia y tolerancia de Anfo B diluida en E.L. frente a su preparación convencional en D5 % (tabla IV)²²⁻³⁰. Igualmente existe gran controversia sobre su utilización en forma de E.L. frente a la formulación liposomal disponible (Ambisome®), pero en este sentido no existen, hoy por hoy, publicaciones de ensayos clínicos randomizados comparativos entre ambas preparaciones.

De la misma forma, existen datos contradictorios relativos a la estabilidad de la Anfo B incorporada a E.L. predeterminadas (Intralipid®). Mientras que algunos autores asignan una caducidad superior a veinticuatro horas al preparado, protegido de la luz y en nevera^{31, 32}, otros indican que la adición de un compuesto lipofílico a emulsiones preformadas originan una rotura y precipitación de la emulsión, debido a la falta de homogeneidad en la mezcla^{4, 33-35}.

4. Etomidato

Por su corta duración de acción es utilizado como inductor a la anestesia. Anteriormente era considerado una alternativa a propofol y otros anestésicos i.v. debido a su bajo potencial de producir efectos cardiovasculares y respiratorios en la sedación de pacientes de alto riesgo⁹. Sin embargo, hoy en día se

ha demostrado que produce supresión adrenocortical en pacientes críticos, efecto que aumenta el riesgo de infección en los mismos¹⁶.

Existen algunos trabajos en los que se ha evaluado su uso en vehículo lipídico a fin de disminuir el dolor y la flebitis asociados a su administración convencional (tabla V)³⁶⁻³⁸.

5. Otros medicamentos vehiculizados en emulsión lipídica

Westrin et al. (1992) determinaron la dosis de inducción anestésica de *metohexital* en 75 niños utilizando como vehículo Intralipid®. Observaron que la dosis necesaria en niños de 1-6 meses de edad era casi el doble que la requerida en aquellos entre 8-16 años, siendo además infrecuente el dolor en el punto de inyección, sugiriéndose, por último, que podría ser una alternativa a propofol y tiopental en estos pacientes³⁹. En el mismo año, estos autores demuestran en dos ensayos clínicos realizados en adultos, que *metohexital* en E.L. no produce dolor en el punto de inyección, conservando su potencia anestésica⁴⁰.

Para evitar la marcada nefrotoxicidad de la *ciclosporina* se ha estudiado su formulación en vehículo lipídico. Para determinar si éste disminuye la capacidad inmunosupresora del fármaco, Tibell et al. (1992) estudiaron comparativamente «in vitro» ciclosporina en E.L. 10 % vs. ciclosporina en alcohol (Sandimun®). Realizando test de mitógenos-aloantígenos, test de linfólisis y ensayo frente a interleukina-2, la E.L. presentaba menor actividad en los test de mitógenos, pero era igual de efectiva en los otros dos test, indicando que la capacidad inmunosupresora se mantiene en la E.L.⁴¹. En 1993 estudiaron comparativamente E.L. vs Sandimun® en ratas, a dosis de 0,2 mg/kg i.v., encontrando que no se produce disminución en el grado de filtración glomerular renal con la E.L.⁴².

Por otra parte se han realizado estudios de estabilidad de *ciclosporina* en E.L. por HPLC. McLeod et al. (1992) encuentran que es estable hasta setenta y dos horas a temperatura ambiente en Liposyn® 10 y 20 % a concentraciones de 0,4 y 0,8 mg/ml respectivamente⁴³; Jacobson et al. (1993) determinaron que a concentraciones de 0,5 mg/ml o 2mg/ml en EL 10 % o 20 % es compatible, durante más de cuarenta y ocho horas, a temperatura ambiente⁴⁴.

Un anestésico derivado de la progesterona, la *pregnanolona*, cuando se formula en E.L. y se compara con Diprivan® exhibe eficacia similar y toxicidad significativamente menor⁵ (con cremophor como consolvente) y realizado en ratas, presenta mayor duración de acción y menor toxicidad, la cual no es acumulativa⁴⁵.

Otra gran variedad de fármacos han sido ensayados en E.L., así Johannesson et al. encuentran que

Tabla IV

Estudios clínicos y en animales de anfotericina B (Anfo B) en vehículo lipídico, Intralip® 20 %

Autor	Tipo estudio/Objetivo	Pacientes	Dosis/Vía	Resultados
Kirsh et al. ²²	Comparativo AnfoB en E.L. vs Fungizona® para valorar eficacia y toxicidad en candidiasis murina sistémica.	—	—	— Dosis máxima tolerada de AnfoB en E.L. 9 mg/kg frente a 1 mg/kg de Fungizona®. — Igual eficacia. — Nefrotoxicidad marcadamente reducida en E.L.
Caillot et al. ²³	Comparativo, retrospectivo, AnfoB en E.L. vs anfoB en D5 % para valorar tolerancia.	22	1 mg/kg/d en E.L. y 0,9 mg/kg/d en Dextrosa 5 %.	— Menores efectos advesos en E.L. — Menor disminución en el aclaramiento creatinina con E.L. — No diferencias farmacocinéticas.
Moreau et al. ²⁴	Prospectivo, randomizado para valorar toxicidad renal y tolerancia de AnfoB en E.L. vs AnfoB en Dextrosa 5 %.	32 hematológicos y neutropénicos.	0,7-1 mg/kg/d para ambos.	— AnfoB en E.L. reduce nefrotoxicidad, mejora tolerancia clínica y permite incrementar dosis/día de Anfo B. Puede ser alternativa a la formulación liposomal.
Chavent et al. ²⁵	Comparativo, randomizado, doble ciego de AnfoB en E.L. vs AnfoB en Dextrosa 5 % para comparar tolerancia, eficacia y farmacocinética.	22, VIH+.	1 mg/kg/d para ambos.	— Efectos adversos menores en el grupo con E.L. — Igual eficaz en ambos. — Concentraciones séricas significativamente menores y mayor Vd con E.L.
Caillot et al. ²⁶	Prospectivo para evaluar eficacia y tolerancia de AnfoB en E.L.	14 hematológicos y neutropénicos.	1,18 mg/kg/d.	— Buena tolerancia. — Eficaz en candidemia.
Pascual B et al. ²⁷	Prospectivo, comparativo randomizado, abierto de AnfoB en E.L. vs AnfoB en Dextrosa 5 %.	20 hematológicos y neutropénicos.	1 mg/kg/d. para ambas.	— Diferencias significativas para valores de urea y creatinina, siendo mayores en Dextrosa 5 %. — Tolerancia y eficacia clínica similar en ambas.
Joly et al. ²⁸	Comparativo AnfoB en E.L. vs AnfoB en Dextrosa 5 % para valorar la toxicidad experimental y actividad en <i>Cryptococcus murina</i> .	—	1,2 y 2 mg/kg en E.L.; 1,2 mg/kg/d. en Dextrosa 5 %.	— E.L. permite infundir mayores dosis. — Igual eficacia en ambas. — E.L. es mejor tolerada. — Intralip® aumenta la concentración de AnfoB en el lugar de a infección.
Smith et al. ²⁹	Prospectivo recibiendo AnfoB en E.L. y antibióticos. Se valora toxicidad y eficacia.	9 inmunocomprometidos.	1 mg/kg/d.	— No nefrotoxicidad. — Cambios en la concentración sérica de electrolitos (4 pacientes).
Puigventós et al. ³⁰	Caso clínico de paciente con Aspergilosis pulmonar invasiva con nefrotoxicidad a AnfoB en D5 %, administrándose después AnfoB en Intralip® 20 %.	Uno.	1 mg/ml.	— Mejoría clínica con imagen radiológica satisfactoria. — Creatinina estable en valores de 1,2-1,3 mg/dl.

Tabla V

Estudios clínicos de Etomidato en emulsión lipídica MCT/LCT

Autor	Tipo estudio/Objetivo	Pacientes	Dosis/Vía	Resultados
Doenicke et al. ³¹	Comparativo, randomizado para valorar <i>grado de dolor y flebitis</i> de Etomidato en MCT/LCT vs Hynomidato®.	100.	0,3 mg/kg en ambos.	— Igual tiempo de inducción anestésica en ambos grupos. — No dolor, flebitis, trombosis y tromboflebitis con administración en E.L.
Altmayer et al. ³²	Prospectivo, comparativo, randomizado, doble ciego para valorar <i>eficacia y tolerancia</i> de Etomidate-MCT/LCT vs Hypnomidato®.	232.	0,3 mg/kg en ambos.	— No dolor ni tromboflebitis con E.L. frente a 4 % con Hypnomidato®. — Eficacia similar.
Kulka et al. ³³	Comparativo, doble ciego, randomizado para valorar <i>reducción de tromboflebitis y dolor</i> de etomidate MCT/LCT vs Hynomidato®.	100.	0,3 mg/kg en ambos.	— Dolor, mioclonía, reacción local y tromboflebitis menor en E.L. — Igual farmacodinamia.

Tabla VI

Estudios clínicos de prostaglandina E1 en lipomicroesferas

Autor	Tipo estudio/Objetivo	Pacientes	Dosis/Vía	Resultados
Mizushima et al. ⁴³	Comparativo, cruzado, Lipo PGE1 vs PGE1.	9 con enfermedad vascular periférica.	3 mcg lipo-PGE1 y 40-60 mcg PGE1.	— Lipo-PGE1 es más efectiva y estable frente a la inactivación enzimática. Causa menor irritación. — Lipo-PGE1 se acumula más en tejidos inflamados.
Mizushima ⁴²	Randomizado, cruzado, doble ciego.	16.	40 mcg PGE1 y 5 mcg lipo-PGE1 semanal, en régimen alterativo.	— Lipo PGE1 es más activo que PGE1.
Mizushima et al. ⁴²	Doble ciego cruzado.	Pacientes con artritis reumatoide.	2,5 mg lipoesteroide vs 3,3 mg dexametasona.	— El lipoesteroide es mejor tolerado.
Mizushima et al. ⁴²	Multicéntrico doble ciego.	Pacientes con artritis reumatoide.	2,5 mg lipoesteroide vs 3,3 mg dexametasona.	— Mejor tolerancia y efectividad del lipoesteroide.

halotano en Intralipid® 10 % presenta un potente efecto anestésico, con una rápida recuperación⁶. Flurbiprofeno, incorporado en E.L. y comparado con acetilsalicilato i.v. produjo más frecuentemente alivio del dolor protoperatorio⁶. Las emulsiones de perfluorocarbono (Fluosol-DA) han sido evaluadas clínicamente como substitutivas de los eritrocitos en la anemia aguda en aquellos pacientes que no pueden ser transfundidos, pero además son capaces de liberar altas concentraciones de oxígeno en el tejido

vascular. Tremper K (1985) diseñó una emulsión de Fluosol® con diámetro de partícula menor de 0,12 micras la cual era inestable y debía ser congelada. Davis y cols. diseñaron nuevas formulaciones para evitar el uso de ciertos compuestos que contenían el Fluosol®, (perfluorotripropilamina)⁶. Las E.L. de iodonato se utilizan como agentes de contraste en ultrasonidos, resonancia magnética y escáner de hígado y bazo. Existen diversas preparaciones lipídicas

de Iodinato que han demostrado ser prometedoras como agentes de contrastes, aunque con graves efectos adversos, excepto la denominada Intraiodol^{6, 46}.

6. Microesferas lipídicas (lipomicroesferas)

Un tipo especial de emulsiones son las microesferas lipídicas, emulsiones de 0,2 micras constituidas por aceite de soja y lecitina, utilizadas con éxito por diversos autores japoneses. Son muy estables, pudiendo ser conservadas durante dos años a temperatura ambiente, no son tóxicas y se utilizan como sistemas de liberación de fármacos tales como *prostaglandina E1 (PGE1)*, *dexametasona*, *hidrocortisona* e *indometacina*. En este tipo de formulación, la *hidrocortisona* presenta mayor efecto antiinflamatorio que su forma libre, al administrarse por vía sistémica en animales o localmente en humanos. Igualmente, la *indometacina* en microesferas es cinco veces más potente que indometacina libre cuando se administra en ratas tras dos horas de provocar inflamación⁴⁷. La *prostaglandina E1* también ha sido vehiculizada en lipomicroesferas encontrándose comercializada en Japón^{47, 48}.

En la tabla VI se describen algunos de los trabajos clínicos efectuados con estos medicamentos.

7. Citostáticos

Algunos citostáticos también han sido incorporados en emulsión lipídica para evaluar su eficacia y tolerancia^{2, 6}.

Taxol es un producto natural con propiedades antitumorales. Su solución para uso i.v. incluye cremophor, etanol y solución salina y sólo es estable a concentraciones de 0,6 mg/ml durante tres horas. La E.L. pueden incorporar hasta 15 mg/ml de taxol en triacetina y presentan un tamaño de partícula entre 0,5-5 micras y una DL₅₀ de 2 ml/kg por vía i.v. en ratones. Tarr et al. atribuyen la toxicidad de estas emulsiones a la triacetina, sin embargo, su poca solubilidad en Intralip[®] hace necesario estudiar otra formulación lipídica que permita resolver este problema⁶.

Lomustina es un citostático que se hidroliza rápidamente a nitrosoourea. Su incorporación en Intralip[®] incrementa la estabilidad a la hidrólisis sin modificación de su farmacocinética. La *semustina* presenta el mismo problema que la anterior, y formulada en E.L. es estable entre ocho horas y siete días en nevera. Administrada a 100 pacientes no aparecieron efectos adversos⁴⁹.

Por otra parte, la formulación de citostáticos en emulsión puede ser útil como sistemas de liberación controlada en ciertas quimioterapias para prevenir las metástasis a través del sistema linfático. Nakamoto et al. observaron un incremento de hasta seis veces en la concentración de *mitomicina C* en los nódulos linfáticos cuando se administra en E.L. y se compara con su solución acuosa en ratas (vía i.p. e i.m.). Takahashi et al. observaron que la administración local de una emulsión conteniendo *bleomicina* produce un mayor tiempo de contacto del fármaco en el tumor comparándolo con la solución acuosa².

Los adyuvantes en la quimioterapia cancerosa, debido al importante papel que presentan en la inhibición del crecimiento tumoral, también han sido formulados en E.L. De esta forma se ha ensayado una emulsión de *BCG*, que comparándose con su forma libre alcanza resultados contradictorios en cuanto a regresión y prevención del crecimiento tumoral².

Bibliografía

1. Davis SS y cols.: Lipid emulsions as drug delivery systems. *Ann N Y Acad Sci*, 1987, 507:75-88.
2. Singh M y Ravin LJ: Parenteral emulsions as drug carrier systems. *J Parenter Sci Technol*, 1986, 40(1):34-41.
3. Prankerd RJ y Stella VJ: The use of oil-in-water emulsions as a vehicle for parenteral drug administration. *J Parenter Sci Technol*, 1990, 44(3):139-149.
4. Lyons RT, Jeppsson RI y Bartholow LC: I.V. lipids: an alternative delivery system for vitamins and beyond. *18th Clinical Congress ASPEN*. January, 1994, 272-277.
5. Jeppsson RI: Plasma levels of diazepam in the dog and the rabbit after two different injection formulations, emulsion and solution. *Clin Pharm*, 1976, 1:181-198.
6. Collins-Gold LC, Lyons RT y Bartholow LT: Parenteral emulsions for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 1990, 5:189-208.
7. Benita S y Levy MY: Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization. *J Pharm Sci*, 1993, 82(11):1069-1079.
8. Davis SS y Hansrani P: The influence of emulsifying agents on the phagocytosis of lipid emulsions by macrophages. *Int J Pharm*, 1985, 23:69-77.
9. Gottardis M, Kühnl-Brady KS, Koller W, Sigi G y Hackl JM: Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth*, 1989, 62:393-396.
10. Boyle WA, Shear J, White PF y Schuller D: Long-term sedative infusion in the intensive care unit: propofol versus midazolam. *J Drug Dev*, 1991, 4(suppl. 3):43-45.
11. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press. London, 1993, 30 Edition.
12. Jeppsson R y Ljungberg: Anticonvulsant activity in mice of diazepam in an emulsion formulation for intravenous administration. *Acta Pharmacol et Toxicol*, 1975, 36:312-320.
13. Von Dradel O, Mebius C, Mossberg T y Svensson B: Fat emulsion as a vehicle for diazepam. A study of 9492 patients. *Br J Anaesth*, 1983, 55:41-47.
14. Fare JC, Guesnon P, Helouis JJ, Normand S, Andre JL y Duvaldestin P: Premedication intra-musculaire par le diazepam en emulsion lipidique. *Cah Anesthesiol*, 1984; 32 (4):303-306.
15. Deardon DJ y Bird GLA: Acute (type I) hypersensitivity to diazepam (carta). *Br J Anaesth*, 1987, 59:391.
16. Aitkenhead AR y cols.: Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *The Lancet*, 1989, 23:704-709.
17. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Ménégalli D y Souron R: Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology*, 1990, 73:404-409.
18. Klement W y Arndt JO: Pain on injection of propofol: ef-

- fects of concentration and diluent. *British Journal of Anaesthesia*, 1991, 67:281-284.
19. Pirttikangas CO, Pertila J y Salo M: Propofol emulsión reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients. *Intensive Care Med*, 1993, 19(5):299-302.
 20. Heavner JE, Arthur J, Zou J, McDaniel K, Tyman-Szram B y Rosenberg PH: Comparison of propofol with thiopentone for treatment of bupivacaine-induced seizures in rats. *Br J Anaesth*, 1993, 71:715-719.
 21. Bodey GP: What's new in fungal infection in leukemic patients. *Leukemia and Lymphoma*, 1993, 11 (suppl. 2):127-135.
 22. Kirsh R y cols.: An emulsión formulation of amphotericin B improves the therapeutic index when treating systemic murine candidiasis. *J Infect Dis*, 1988, 158:1065-1070.
 23. Caillot D y cols.: Clinical evaluation of a new lipid-based delivery system for intravenous administration of amphotericin B. *Eur Journal Clin Microbiol Infect Dis*, 1992, 12:722-725.
 24. Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée JF y Harousseau JL: Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with Intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*, 1992, 30:535-541.
 25. Chavanet P y cols.: Trial of glucose versus fat emulsión in preparation of amphotericin for use in HIV infected patients with candidiasis. *BMJ*, 1992, 305:921-925.
 26. Caillot D y cols.: Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidemia in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 31:161-169.
 27. Pascual B y cols.: Estudio comparativo de la administración de anfotericina B en emulsión lipídica versus administración convencional. XXXVIX Congreso de la SEFH, tomo I, 1994.
 28. Joly V, Farinotti R, Saint-Julien L, Cheron M, Carbon C y Yeni P: In vitro renal toxicity and in vivo therapeutic efficacy in experimental murine cryptococcosis of amphotericin B (Fungizone) associated with Intralipid. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38:177-183.
 29. Smith T y Strozzyk W: Lack of nephrotoxicity with the administration of amphotericin B in a lipid emulsión (carta). *Ann Pharmacother*, 1994, 28:1307-1308.
 30. Puigventós F, Delgado O y Alvarez M^a V: Paciente con aspergilosis pulmonar: indicación de la administración de una mezcla i.v. de anfotericina B en intralipid 20 %. *Farm Clin*, 1995, 12:31-34.
 31. Ordóñez J, García A y Ferrandiz R: Anfotericina B y lípidos: una nueva formulación. *Nutrición Hospitalaria*, 1994, 9:114-115.
 32. Gómez P, Martín R, Bejarano D, Rodríguez J y Miguel M: Seguimiento de pacientes en tratamiento con anfotericina B en emulsión lipídica. Comunicación al Congreso de la SEFH 1994.
 33. Monges A y cols.: Lipidic emulsion of amphotericin B: Galenic stability and kinetic profile of perfusions; preliminary results. Comunicación al French Society of Medical Mycology Meeting, November 1994, París.
 34. Ranchere JY, Latour JF, Lagallarde C y Larieul F: Amphotericin B (AmB) in lipidic solution: stability and granulometry. Comunicación al 14TH Interdisciplinary Meeting on Anti-Infectious Chemotherapy, December 1994, París.
 35. Washington C, Lance M y Davis SS: Toxicity of amphotericin B emulsion formulations (carta). *J Antimicrob Chemother*, 1993, 31:806-807.
 36. Doenicke A, Kugler A, Vollmann N, Suttman H y Taeger K: Etomidate with a new solubilizer. *Clinical and experimental investigations on venous tolerance and bioavailability. Anaesthesist*, 1990, 39:475-480.
 37. Altmayer P, Grundmann U, Ziehmer M y Larsen R: Comparative effectiveness and tolerance study of a new galenic etomidate formula. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1993, 28:415-419.
 38. Kulka PJ, Bremer F y Schuttler J: Induction of anaesthesia with etomidate in lipid emulsión. *Anaesthesist*, 1993, 42:205-209.
 39. Westrin P: Methohexital dissolved in lipid emulsion for intravenous induction of anesthesia in infants and children. *Anesthesiology*, 1992, 76:917-921.
 40. Westrin P, Johmarker C y Werner O: Dissolving methohexital in a lipid emulsion reduces pain associated with intravenous injection. *Anesthesiology*, 1992, 76:930-934.
 41. Tibell A, Ringden O y Sundberg B: Cyclosporine A in fat emulsion carrier: immunosuppressive effect in vitro. *Scand J Immunol*, 1992, 35:231-236.
 42. Tibell A, Larsson M y Alvestrand A: Dissolving intravenous cyclosporin A in a fat emulsion carrier prevents acute renal side effects in the rat. *Transpl Int*, 1993, 6:69-72.
 43. McLeod HI, McGuire TR y Yee CG: Stability of cyclosporine in dextrose 5 %, NaCl 0.9 %, dextrose/amino acid solution, and lipid emulsion. *Ann Pharmacother*, 1992, 26:172-175.
 44. Jacobson PA, Maksym CJ, Landvay A, Weiner N y Whitmore R: Compatibility of cyclosporine with fat emulsión. *Am J Hosp Pharm*, 1993, 50:687-690.
 45. Hogskilde S, Nielsen JW, Carl P y Sorensen MB: Pregnanolone emulsión. A new steroid preparation for intravenous anaesthesia: an experimental study in mice. *Anaesthesia*, 1987, 42:586-590.
 46. Ivancev K, Lunderquist A, McCuskey R, McCuskey P y Wretling A: Experimental investigation of a new iodinated lipid emulsión for computed tomography of the liver. *Acta Radiol*, 1989, 30:407-413.
 47. Mizushima Y: Lipid microspheres as novel drug carriers. *Drugs Exptl Ckin Res*, 1985, 9:595-600.
 48. Mizushima Y, Yanagawa A y Hoshi K: Prostaglandin E₁ is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular diseases in man. *J Pharm Pharmacol*, 1983, 35:666-667.
 49. Fortner CL, Grove ER, Bowie D y Walker MD: Fat emulsion vehicle for intravenous administration of an aqueous insoluble drug. *Am J Hosp Pharm*, 1975, 32:582-584.

Hidratos de carbono —no glucosa— en nutrición parenteral. ¿Concepto periclitado?

A. García de Lorenzo*, J. M. Culebras**, A. Zarazaga*** y J. A. Rodríguez Montes***

* Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ** Servicio de Cirugía. Complejo Hospitalario. León. *** Departamento de Cirugía. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

Se realiza una puesta al día sobre el binomio utilización/beneficio de los hidratos de carbono —no glucosa (polialcoholes o polioles) en nutrición parenteral. Los resultados últimamente publicados, amén de la controversia suscitada desde diferentes ambientes, han motivado la realización de una puesta al día o actualización de los criterios, aspectos metabólicos, indicaciones y contraindicaciones de los diferentes carbohidratos alternativos a la glucosa (xilitol, sorbitol, glicerol, fructosa) en la nutrición parenteral de pacientes con diferentes grados de agresión y situación de intolerancia a la glucosa o *resistencia a la insulina*. Es sabido que, por causas no del todo bien definidas, los hidratos de carbono —no glucosa— no han sido considerados como fuentes energéticas alternativas efectivas a la glucosa aún en las situaciones clínicas descritas como poco favorables al empleo de esta. Sin embargo, podemos considerar que a la luz de nuestra propia experiencia y de las previamente publicadas, estos hidratos de carbono no solo no han disminuido en sus expectativas de uso sino que, por el contrario, estas se han incrementado al confirmarse clínicamente sus ventajas sin objetivarse la aparición de complicaciones mayores, o no asumibles, en este tipo de modalidad terapéutica. Es por ello que consideramos que el conocimiento de las características propias y de los diferentes aspectos metabólicos (*dosis farmacológicas*) que caracterizan a los polioles debe hacernos replantear su utilización clínica, tanto de forma aislada como en diferentes combinaciones.

(Nutr Hosp 1996, 11:17-28)

Palabras clave: Glucosa. Xilitol. Sorbitol. Glicerol. Fructosa. Nutrición parenteral

La glucosa (G) es un sustrato esencial para la nutrición y aporte de energía a los tejidos insulino-dependientes e insulino-independientes como el sistema nervioso central (120-140 g/d), eritrocitos (30-40 g/d), sistema retículo-histiocitario y otros órganos vi-

CARBOHYDRATES —NOT GLUCOSE— IN PARENTERAL NUTRITION. A DISUSED CONCEPT?

Abstract

An update is made on the binominal use/benefit of non-glucose carbohydrates (polyalcohols or polyols) in parenteral nutrition. The most recently published results, despite the controversy from different areas, have motivated the updating of the criteria metabolic aspects, indications and contraindications of the different carbohydrates alternatives of glucose (xylitol, sorbitol, glycerol, fructose), in the parenteral nutrition of patients with different degrees of aggression and situations of glucose intolerance or insulin resistance. It is known that, due to causes which are not entirely understood, non-glucose carbohydrates have not yet been considered as effective energy sources alternative to glucose in clinical situations described as unfavorable for their use. However, we may consider that in view of our own experience and that of previous publications, these carbohydrates have not only not decreased their use expectancy but, on the contrary, have increased as their advantages were clinically confirmed, without the appearance of major complications in this therapeutic modality. For this reason we consider that the understanding of the characteristics and the different metabolic aspects (pharmacological dose) of the polyols must make us review their clinical use, both alone as in different combinations.

(Nutr Hosp 1996, 11:17-28)

Key words: Glucose. Xylitol. Sorbitol. Glycerol. Fructose. Parenteral Nutrition.

tales (riñón)¹, así como para la realización de importantes procesos metabólicos. La utilización tisular de la glucosa se divide entre sus metabolismos oxidativo y no oxidativo; este último comprende la síntesis de glucógeno, la glicolisis anaerobia y la lipogénesis.

Al estudiar los mecanismos de utilización de los carbohidratos en condiciones fisiológicas (alimentación oral), con el fin de aproximarnos lo más posible a esta situación en la nutrición artificial, encontramos circunstancias claramente diferenciables. En primer lugar, en nutrición enteral, los hidratos de carbono proporcionan el 60 % de las calorías necesi-

Correspondencia: Dr. A. García de Lorenzo.
Servicio Medicina Intensiva.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid (España)

Recibido: 1-IX-95.
Aceptado: 30-X-1995.

rias y, de ellos, entre el 60 y el 80 %, se ingieren en forma de glucosa, repartiéndose el resto entre otros hidratos de carbono: fructosa (F), galactosa y otros azúcares. Una vez absorbidos, pasan a la circulación portal, siendo metabolizados prácticamente en su totalidad en el hígado y no alcanzando la circulación sistémica, salvo la glucosa, que no se metaboliza totalmente en su primer paso intrahepático².

Esta situación, que en nutrición enteral no constituye un problema metabólico, no es equiparable a la creada durante la nutrición parenteral. Por una parte, la glucosa pasa directamente a la circulación periférica, alcanzando altos niveles de glucemia sistémica, pero bajos en circulación portal. Ello ocasiona una falta de activación de la glucoquinasa, enzima hepática responsable de la metabolización de la glucosa y, como consecuencia, un bajo nivel de utilización de ésta (10-30 %). Esta hiperglucemia mantenida, que persiste aun disminuyendo la velocidad de infusión (0,12 g/kg/h) junto a la hiperinsulinemia sistémica, provocará los efectos desagradables y de signo contrario a los que pretendíamos conseguir: hiperosmolaridad, diuresis osmótica, aumento en la producción de CO₂, inhibición de la movilización de los lípidos e hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, etc.

El aporte de glucosa, por encima de su utilización, provocará el aumento de la termogénesis además de los efectos indeseables antedichos. Por lo tanto, para evitar todos estos efectos indeseables, es imprescindible equilibrar el aporte con la utilización u oxidación.

Se considera que la velocidad de infusión de la glucosa, sobre una producción basal de 6 mg/kg/min, debe de ser de 5-6 mg/kg/min, aporte óptimo para obtener el máximo efecto de supresión de la neoglucogénesis y su máxima oxidación³. Por encima de los 7 mg/kg/d aparece incapacidad para incrementar esta oxidación, favoreciéndose la lipogénesis, sin obtener un aumento en su aprovechamiento. Así pues, si bien la glucosa es el sustrato energético utilizable en primer lugar en situaciones no complicadas, existen otras circunstancias en las que bien a causa de la situación previa del paciente o bien por las necesidades incrementadas ocasionalmente por una determinada situación fisiológica aguda resulta difícil mantener un correcto aporte calórico, utilizando exclusivamente este nutriente, por lo que resulta, cuando menos interesante si no imprescindible, conocer otras alternativas frente a la glucosa, valorando las limitaciones de esta respecto a su uso como único sustrato.

1. Nutrición parenteral y agresión

En nutrición artificial cuando administramos glucosa asumimos la existencia de un adecuado metabolismo⁴. En defecto de este podemos, de forma sim-

ple, recordar que las alteraciones en la utilización de la glucosa administrada se traducen en hiperglucemia, glucosuria y, en algunas ocasiones, situación hiperosmolar y exceso en la producción de VCO₂. También tenemos que considerar que la situación de agresión, independientemente de su etiología, representa una situación de riesgo metabólico en la destaca, entre otros eventos, la hiperglucemia.

Haciendo un breve resumen sobre la agresión desde el punto de vista metabólico⁵ podemos recordar que su patrón se caracteriza por elevación de ACTH y cortisol (fenómeno de facilitación), GH (reducción en agresiones muy severas), epinefrina y norepinefrina (catecolaminas), vasopresina, glucagón, renina y aldosterona, así como disminución en TSH, T4 libre y T3 total y libre⁶. Este patrón hormonal se relaciona con: proteólisis (cortisol), lipólisis (cortisol y catecolaminas), neoglucogénesis (cortisol, catecolaminas y glucagón) y glicogenólisis hepática (renina, catecolaminas, glucagón y ADH). Por otra parte las hormonas sistémicas también tienen un papel regulador sobre los sustratos pues el cortisol potencia la síntesis proteica hepática y la relación glucagón/insulina influye favorablemente sobre la neoglucogénesis.

La insulina está elevada pero bloqueada en sus efectos por el sumatorio de la acción de las hormonas contrarreguladoras y de las citocinas (IL-2) lo que conduce a alteradas relaciones glucagón/insulina, y a la presencia de una resistencia periférica y central a la insulina que se caracteriza clínicamente por hiperglucemia (con hiperinsulinemia). Esta situación también se debe a un déficit del metabolismo de la glucosa a nivel de los receptores celulares de la insulina⁷.

Como el organismo parece orientar su metabolismo en función de los aportes energéticos, actualmente podemos considerar que no existe un sustrato energético preferencial para el paciente agredido. Estudios clásicos que valoraban el efecto de intervenciones quirúrgicas y de agresiones severas sobre el metabolismo de los carbohidratos indicaban que la velocidad de oxidación de la glucosa aumentaba correlativamente con el grado de agresión. Una visión mas completa nos indica que la oxidación de la glucosa (como porcentaje de su utilización) no se altera en estas situaciones ni en los pacientes sépticos que reciben glucosa⁸. La conclusión global es que la velocidad absoluta de oxidación aumenta en los pacientes estresados, pero ello es solo un mero reflejo del aumento en la velocidad de su turn-over, no alterándose el porcentaje de glucosa captada que es oxidada. Se considera que la oxidación de la glucosa es de 1,4 g/kg/d⁹ y que la velocidad máxima de utilización individuo sano es de 14,30 mg/kg/min, mientras que en el paciente estresado esta cifra se reduce sustancialmente, recomendándose no superar un aporte de 4-5 mg/kg/min¹⁰.

La hiperglucemia forma parte de la respuesta al estrés^{11, 12} y solo puede deberse a dos razones: aumento en la producción y/o disminución en la utilización; en una palabra resistencia a la insulina y aumento en la neoglucogénesis y glucogenólisis. La glucosa abandona el torrente circulatorio vía captación y utilización por todos los tejidos, tanto insulín-sensibles como insulín-insensibles, y parte de ello es a su vez dependiente de su concentración plasmática. El término *resistencia a la insulina* se utiliza para describir el metabolismo de la glucosa en el contexto de la agresión. Este término indica una situación en la cual la insulina no funciona normalmente sobre la glucosa (producción endógena y captación tisular) y en consecuencia se produce hiperglucemia que a la par condiciona mayores elevaciones en los niveles de insulina. Por ello, el paciente *insulín-resistente* presenta elevadas concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina, aunque la segunda suele estar más elevada que la primera.

Actualmente consideramos que el término *resistencia a la insulina* puede no ser el apropiado a la hora de describir la situación metabólica que caracteriza al paciente agredido, pues parece que implica un no efecto de la insulina^{13, 14}. De hecho, la resistencia a la insulina (respuesta a la insulina disminuida tanto a nivel hepático como periférico) está más relacionada con un bloqueo a nivel celular del metabolismo de la glucosa que con un déficit real en la acción de la insulina sobre el transporte y, ello es secundario tanto a disfunción a nivel de receptor (retro-regulación, tirosín-quinasa)¹⁵ como a una alterada actividad de la piruvato dehidrogenasa.

En este contexto debemos de recordar que recientes estudios indican que la magnitud de la resistencia a la acción antilipolítica de la insulina es habitualmente menor que la magnitud de la resistencia a la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa en prácticamente todas las situaciones de estrés exceptuando la agresión séptica, pues en esta situación específica la resistencia a la acción de la insulina sobre la lipólisis puede ser de mayor magnitud¹⁶.

El uso de insulina exógena para controlar las hiperglucemias no soluciona el problema, ya que aun cuando favorezca su aclaramiento sanguíneo, no mejora su oxidación puesto que inhibe la piruvato-deshidrogenasa (enzima que facilita la entrada de la glucosa en el ciclo de Krebs), favoreciendo, por el contrario, la entrada del piruvato en la síntesis de las grasas (neolipogénesis). La puesta en marcha de este mecanismo de síntesis grasa a partir de glucosa, se puede detectar mediante la técnica de la calorimetría indirecta, al aparecer un aumento del cociente respiratorio ($VCO_2/V O_2$) por encima de la unidad (1,1-1,2). Ello nos indicará, de una manera objetiva, que el paciente ha alcanzado su límite de tolerancia al aporte glucídico.

La aplicación práctica de lo anteriormente expuesto traduce que en las situaciones de agresión con resistencia a la insulina debemos de ser cautos con el aporte de glucosa pues esta incrementará el gasto energético y la producción de carbónico, inhibirá la función leucocitaria, condicionará esteatosis hepática e hiperosmolaridad, y no beneficiará a la supervivencia.

Por otra parte, el paciente estresado puede requerir altas cantidades de energía en forma de hidratos de carbono (ex: gran quemado¹⁷) en un contexto metabólico en el que, como hemos visto, existen marcadas alteraciones en la utilización de la glucosa, y aunque podamos considerar que este sustrato hidrocarbonado es el más fisiológico y con el que se tiene más experiencia, no debemos olvidar que no está exento de complicaciones metabólicas ... Es por ello que cuando la glucemia supera los 180-200 mg/dL y su control es dificultoso se ha intentado, aparte del aumento en la carga de las emulsiones lipídicas, otras fuentes hidrocarbonadas a las que se denomina hidratos de carbono-no glucosa, polialcoholes o polioles, destacando entre ellas los tetra-hexadioles o polioles (sorbitol [S] y xilitol [X]), el triol (glicerol [G]), la fructosa y la maltosa (rápidamente abandonada para su empleo clínico debido a su bajo dintel de eliminación renal, más del 40 %). Estos sustratos tienen una débil acción secretagoga de la insulina siendo su metabolismo prácticamente insulín-independiente¹⁹. Son metabolizados primariamente en el hígado y secundariamente en el riñón. En la Tabla I, extrapolada de Bassler²⁰, se exponen las cifras para aclaramiento (mg/kg/min), velocidad de infusión recomendada y velocidad de utilización en g/kg/h y, máxima velocidad de infusión «sugerida» (g/kg/h). En función de los datos de velocidad de utilización, el aporte calórico (expresado en kcal/kg/h) sería de 5,5 para la glucosa y fructosa, y de 1,9 y 1,7 para el xilitol y sorbitol respectivamente.

2. Hidrato de carbono —ideal— en nutrición parenteral

El uso clínico de los carbohidratos no-glucosa sigue sujeto a controversia debido a los efectos metabólicos secundarios relacionados con su empleo a altas dosis. Sin embargo, han sido utilizados y se siguen empleando en nutrición parenteral sin mayores problemas siempre que, al igual que con la glucosa, se mantenga un ritmo de infusión que no supere su capacidad metabólica (tabla I). En relación con ello debemos recordar que, según la propuesta de Newton sobre el hidrato de carbono parenteral ideal, hoy por hoy ninguno de los existentes (incluida la glucosa) cumple todas las premisas.

De los requisitos propuestos por Newton en (tabla II)²¹, algunos han perdido su trascendencia, mientras que otros permanecen inmutables²².

Tabla I

Utilización del H.C. en el hombre

Sustrato	Aclaramiento (mg/kg/min)	Vel. infusión (g/kg/h)	Vel utilización (g/kg/h)	Máx. vel. inf. g/kg/g (sug)
Glucosa	Clínica	1,5	1,39	0,75
Fructosa	18,4	1,5	1,41	0,25
Sorbitol	11,0	0,5	0,48	0,25
Xilitol	12,8	0,5	0,44	0,25

Tabla II

Hidrato de carbono parenteral «Ideal»

- Alto valor calórico.
- Empleo del sustrato (o de sus metabolitos) por todos los tejidos.
- Rápidamente metabolizado en sanos/enfermos.
- No efectos metabólicos secundarios.
- Compatible con otros nutrientes parenterales.
- Elevado dintel renal de eliminación.
- No interacción con otros sustratos (en solución; en preparación).
- No lesión venosa.
- No reacción con cristal o plástico.

2.1. Alto valor calórico útil

No todos tienen la misma densidad calórica. La menor es la de la glucosa (3,7 kcal/g), siendo el nutriente de mayor concentración calórica el glicerol (4,30 kcal/g.). En medio se encuentran el sorbitol (3,99 kcal/g) y el xilitol (3,98 kcal/g).

2.2. Utilización del propio sustrato o de sus metabolitos por todos los tejidos

Como sabemos, el único sustrato utilizado por todos los tejidos es la glucosa. Otros, como la fructosa, el sorbitol o el xilitol, producen glucosa como metabolito teniendo, por tanto, un aclaramiento más lento con un menor estímulo sobre la secreción de insulina. Finalmente, el glicerol puede seguir tres vías metabólicas: la de su beta oxidación por el ciclo de los triglicéridos, la de su incorporación a las moléculas lipídicas, o la de servir de esqueleto carbonado para la formación de glucosa. Precisamente las ventajas de utilización de estos sustratos vendrán de la mano de la explotación de su versatilidad ya que, al seguir distintas vías metabólicas en su oxidación, no aparecerá una saturación, pudiendo aumentar el aporte energético mediante su mezcla.

2.3. Alta velocidad de utilización metabólica tanto en situaciones estables como en patológicas

El sustrato que presenta mayor velocidad de uti-

lización metabólica en situación metabólica estable, es la fructosa (1,41 g/kg/h), seguido de la glucosa (1,39 g/kg/h); el sorbitol y xilitol tienen una velocidad más baja 0,48 y 0,44 g/kg/h respectivamente. En situaciones de agresión, la velocidad de utilización de la glucosa disminuye en un 36 %, aumentando por el contrario la de utilización del xilitol (hasta 0,76 g/kg/h).

2.4. Alto dintel renal de eliminación

La maltosa, a causa de su bajo dintel renal con pérdidas urinarias superiores al 40%, no es utilizable clínicamente como nutriente. Quizás sea el sorbitol el sustrato mejor estudiado en cuanto su eliminación urinaria. Diferentes trabajos inciden en este aspecto^{23, 24} para concluir que es absolutamente tolerable tanto desde el punto de vista clínico como metabólico. Existe un aspecto, de mayor interés cultural que científico, que es el de la presencia de una débil manitoluria tras el aporte de sorbitol. Su incidencia clínica es extraordinariamente rara y parece ser debido a una vía metabólica (secundaria) de la fructosa^{25, 26}.

2.5. Sin efectos secundarios colaterales

Todos ellos tienen efectos secundarios. Lo importante es conocerlos y ajustar las velocidades de aporte propias de cada uno de ellos en cada situación metabólica determinada.

2.6. Compatibilidad con otros nutrientes parenterales

En la actualidad, con los procedimientos de esterilización existentes, todos son compatibles, no apareciendo reacción de Maillard (caramelización de aminoácidos-pérdida de lisina), al haberse abandonado la esterilización por calor.

2.7. No producir flebitis

Dependerá de la concentración, osmolaridad y pH de la preparación. Respecto a la osmolaridad, todos tienen la misma que la glucosa, a excepción del gli-

cerol que la duplica. Ello limitará la concentración y, por tanto, su aporte calórico en forma única por vía periférica.

Los otros dos requisitos restantes, no reaccionar con otros sustratos (en solución o preparación) y no reaccionar con el cristal o los plásticos, no tienen ningún valor en el momento actual.

3. Metabolismo de los hidratos de carbono —no glucosa—

Desde un punto de vista global o de integración podemos considerar que la descomposición oxidativa del xilitol, fructosa y sorbitol es 2-3 veces mayor que la de la glucosa en las situaciones de limitado efecto insulínico. Además se ha objetivado que la administración de glucosa presenta un potente efecto inhibitorio de la lipólisis. Por contra, los polioles tienen un bajo efecto estimulador de la insulina lo que conlleva menor inhibición de la lipólisis²⁷. Los polioles tienen la gran ventaja metabólica de su metabolismo primario hepático (80 %) ²⁸ y secundario a nivel renal. Este hecho hace tanto que el hígado recupere su función homeostática en el metabolismo hidrocarbonado, función que prácticamente pierde en la situación de nutrición artificial por vía parenteral (fig. 1), como que sean precursores efectivos de la glucosa. Al mejorar la energía hepática se emplean

menos aminoácidos como energía siendo estos utilizados para la síntesis proteica endógena.

El uso de substitutos de la glucosa disminuye la alta secreción de insulina con lo cual se evita un freno en la síntesis proteica, hecho demostrado in vitro por Hartig (citado en Hartig y cols.²⁹) empleando isótopos estables (¹⁵N) en células hepáticas.

Dentro del binomio energía-polioles hay que destacar el trabajo de Bassler y cols.³⁰ en el que indica sus ventajas en el balance de ATP en la neoglucogénesis (tabla III). La formación de 1 mol de glucosa a partir de la alanina cuesta 6 moles de ATP, mientras que si se realiza a partir del sorbitol o del xilitol aporta 1 mol y 2,4 mol, respectivamente. Es por ello que el aporte de aminoácidos y polioles no solo tiene un buen efecto de ahorro proteico, si no

Tabla III

Balance de ATP en la gluconeogénesis
La formación de 1 mol de glucose a partir de:

Alanina	Cuesta	6 moles de ATP
Piruvato	Cuesta	6 moles de ATP
Fructuosa	Cuesta	2 moles de ATP
Lactato	Cuesta/produce	0 moles de ATP
Sorbitol	Produce	1 mol de ATP
xilitol	Produce	2,4 moles de ATP

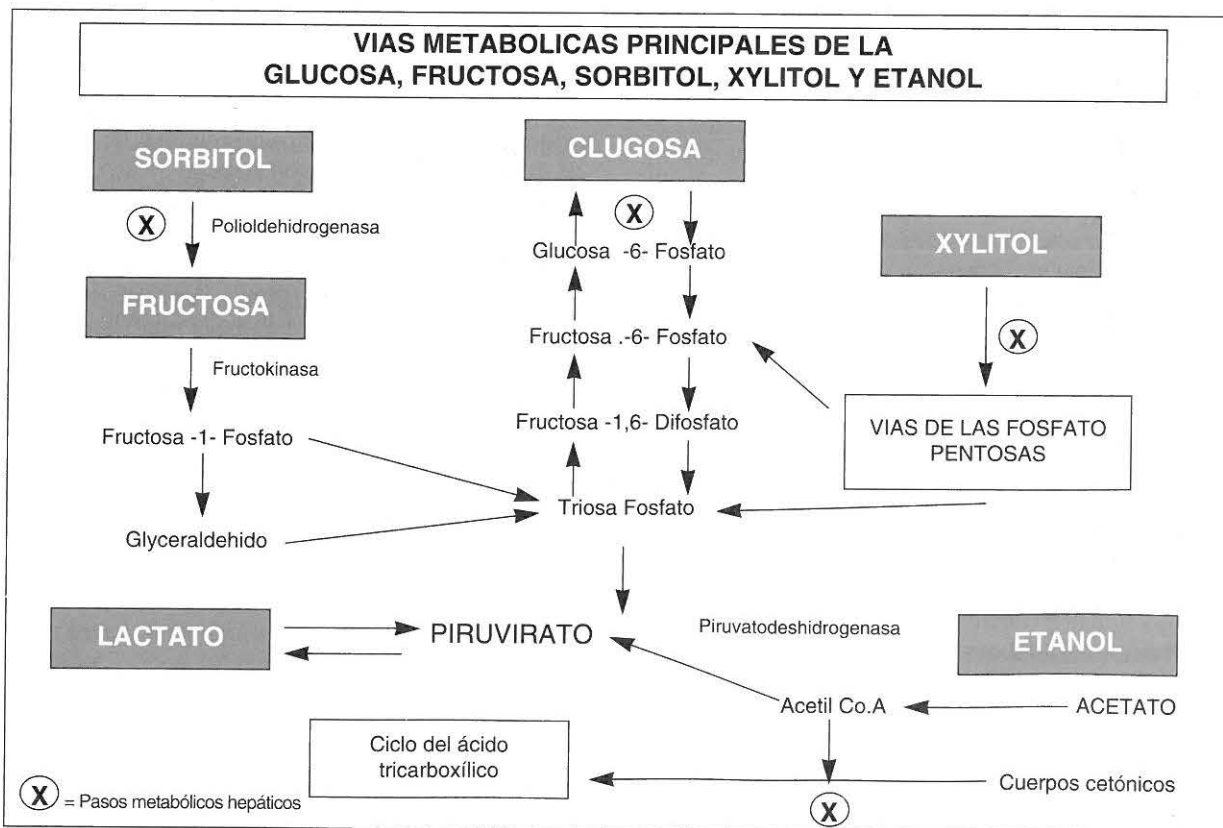


Fig. 1.

que también favorece la síntesis proteica de las proteínas viscerales (funcionales) en comparación con las proteínas estructurales periféricas^{31, 32}.

3.1. Xilitol

Se metaboliza predominantemente en el hígado (70-80%) mediante una polioldeshidrogenasa, aún cuando también existe cierta actividad de utilización a nivel de otros órganos (riñón, cerebro, pulmón, etc). Es un producto natural que aparece en el ciclo metabólico de la glucosa por la vía de las pentosas (D-xilulosa > fructosa-6-P). Por lo tanto, en su metabolismo final será transformado en glucosa y/o lactato al igual que la fructosa.

Además de la enzima polioldeshidrogenasa (no específica), que también metaboliza el sorbitol, existen otras dos enzimas que actúan en el ciclo del xilitol: una específica, xilitoldeshidrogenasa NADP-dependiente, y otra inespecífica, polioldeshidrogenasa NAD-dependiente, que metaboliza exclusivamente el xilitol aportado por vía exógena y que depende, por tanto, de la carga de infusión³³.

La ventaja de la utilización del xilitol como sustrato energético vendría dada en función de la transcendente participación del metabolismo hepático en la transformación de este poliol en glucosa (fig. 2). Ello facilitaría la homeostasis de la glucosa así metabolizada, mecanismo imposible de controlar, mediante el aporte directo de glucosa por vía parenteral, ya que en esta situación, tan sólo de un 10 a un 20 % se metaboliza a nivel hepático, mientras que la utilización del 80 % restante se realiza en función de la relación glucemia/insulinemia existente. Por el contrario, la oxidación del xilitol es independiente de los niveles de glucosa e insulina plasmáticos. Se

considera que la administración de xilitol a un ritmo entre 0,12-0,25 g/kg/h, no modifica los niveles de glucemia ni de insulinemia³⁴, y en situaciones metabólicas normales, la máxima velocidad de utilización se considera 0,44 g/kg/h (1.000-1.300 g/kg/d)³⁵. Aportes superiores provocan pérdidas urinarias de xilitol y de potasio, ya que aquel no se reabsorbe en el riñón. Otra ventaja respecto a su aporte consiste en que en situación de agresión su utilización aumentaría hasta 0,6-0,76 g/kg/h, circunstancia en la que la oxidación de la glucosa, por el contrario, se reduciría en más de una tercera parte (36 %), independientemente del aporte de insulina exógena³⁶. Ello se debe a que en la situación de agresión se activa la vía metabólica específica para el xilitol lo que mejora su velocidad de metabolización³⁷.

El xilitol actuaría como agente específico reductor de la neoglucogénesis, favoreciendo la oxidación de los ácidos grasos y potenciando, por tanto, la contribución de la grasa endógena al gasto energético. En comparación con la glucosa, el xilitol condiciona menor secreción de insulina y más baja lipogénesis hepática³⁸. Asimismo, es conocido³⁹ que el aporte conjunto de aminoácidos y xilitol consigue una mejor utilización de éste, una más correcta homeostasis de la glucosa, consecuencia del menor estímulo insulínico, y una mejor utilización de los aminoácidos en la síntesis de proteínas secretoras hepáticas⁴⁰.

Como resumen de todo ello, podríamos pensar que la utilización de xilitol como sustrato energético presentaría claras ventajas sobre la glucosa en los pacientes en situación de agresión⁴¹. Si bien se han descrito posibles efectos secundarios propios de los polioles^{42, 43}, la hiperuricemia con hiperuricosuria, la acidosis láctica, el depósito intraluminal de cristales de oxalato cálcico con el consiguiente riesgo de daño de las células tubulares renales y, finalmente, la aparición de hiperbilirrubinemia y la posible alteración de la función hepática, todas estas complicaciones descritas están relacionadas con el aporte de polioles muy por encima de la dosis recomendada, por tanto, no serían achacables, en principio, al propio sustrato, sino a su mala utilización clínica. Por otra parte, si tenemos en cuenta que ambos polialcoholes: xilitol y sorbitol se metabolizan por vías diferentes, se podría deducir el interés de utilizar las mezclas de ambos con el fin de aumentar su dosificación sin alcanzar niveles no recomendados, participando de las ventajas de ambos.

3.2. Fructosa

La fructosa es metabolizada por la enzima fructoquinasa, fundamentalmente a nivel hepático, aunque también se oxida en riñón, intestino y músculo, no metabolizándose directamente en el cerebro. Entra en el ciclo de las triosas, convirtiéndose en glucosa en un 70 %, y transformándose en lactato el 30 %

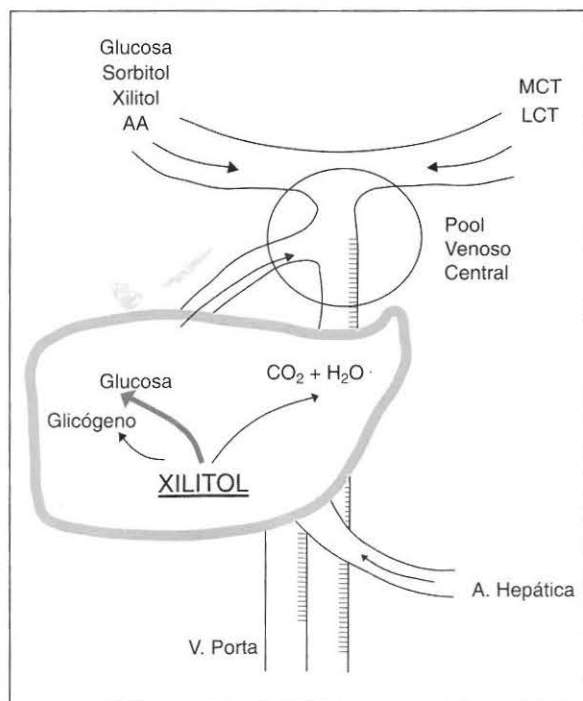


Fig. 2.

restante. No estimula directamente la secreción de insulina y, por tanto, la glucosa obtenida a partir de la fructosa es aclarada más lentamente que si se aportara directamente bajo esta forma. Asimismo, el lactato producido también sufre un aclaramiento más lento, por no haber estímulo insulínico sobre la piruvato-deshidrogenasa.

Aunque podría considerarse que la fructosa podría ser el sustrato de elección alternativo frente a la glucosa en los pacientes con problemas glucometabólicos (agudos o crónicos), no es así desde nuestro punto de vista ya que, si bien existen algunas ventajas evidentes respecto a la glucosa: efecto anticetogénico, inhibición de la lipólisis y ahorro proteico al frenar la neoglucogénesis, no debemos olvidar sus desventajas, aparición de acidosis láctica, producción de lipogénesis hepática, si su aporte es superior a su oxidación, hipofosfatemia, hiperuricemia y depleción de ATP⁴⁴. Abundando en ello y relacionado su metabolismo con el del sorbitol (fig. 1), podemos considerar que la fructosa, como sustrato energético primario o como sustrato secundario en el metabolismo del sorbitol se caracteriza desde el punto de vista metabólico por su rápida fosforilización, por la acumulación de ésteres de fosfatos orgánicos, por la depleción de compuestos de fosfatos ricos en energía y por la rápida producción de glucosa, ácido láctico y triglicéridos⁴⁵. Debemos también considerar que aunque no pensamos que, desde un punto de vista de efectividad metabólica, la fructosa (como único sustrato) sea muy aconsejable en nutrición parenteral, estudios en animales de experimentación indican que su aporte puede tener unos efectos supresores de la síntesis de urea que son independientes de los cambios hormonales y/o de sustratos⁴⁶.

Su complicación mejor conocida es la que se produce en las situaciones fructosemia, enfermedad genética autosómica recesiva que comporta déficit de fructosa-1-fosfato o déficit hepático, intestinal y renal de fructocinasa o déficit de fructosa-1,6-difosfatasa, y que tiene una incidencia estimada entre 1/100.000 y 1/20.000 (Suiza^{48, 49, 50}). Cuando se indica este sustrato (al igual que con el sorbitol) por vía parenteral, parece necesario realizar una sencilla anamnesis dirigida a detectar una posible intolerancia. En el raro caso de ser ésta imposible convendría efectuar la prueba de tolerancia a la fructosa.

En esta línea cabe destacar que se han referido incidencias graves⁵¹⁻⁵³ (± 12 pacientes) como consecuencia del aporte parenteral de fructosa o sorbitol. Ahora bien, deberíamos efectuar la reflexión de que todas las incidencias publicadas lo han sido en revistas alemanas o de su entorno científico-cultural⁵⁴, conociendo que en estos países los alcoholes-azúcar han tenido (sorbitol-xilitol) y siguen teniendo (xilitol) una amplia difusión y utilización; pero sorprende que en un país con un acervo científico innegable, como es Francia, en el que la utilización del sor-

bitol (Trivé 1000) se inició en 1974 y en el que se tratan cada año 60.000-100.000 pacientes ($\pm 1.000.000$ unidades/año) con esta solución nutriente en la que la única fuente de hidratos de carbono es el sorbitol, no se hayan referido complicaciones graves. Esta misma reflexión se puede y debe hacer para nuestro país y para otros países de Comunidad Europea, en los que se han empleado y se siguen empleando combinaciones SX + AAs (PE 900 y TPE 1800 desde 1979; Intrafusin 3,5 % SX desde 1987); FGX (Triofusin desde 1987); GX + AAs (Combiplasmal, desde 1993 en España); S + AAs + lípidos (Trivé 1000, desde 1994 en España); y GI + AAs (Periphramine desde 1985 [1979 en USA]). El total de unidades/año para nuestro país se puede estimar entre 350.000-500.000 para los años 1993 y 1994, calculándose un número de pacientes tratados/año superior a los 40.000*.

3.3. Sorbitol

El sorbitol, alcohol polihídrico o azúcar no reductor, se transforma en fructosa por acción de una polideshidrogenasa hepática inespecífica (que también actúa sobre el xilitol), y ésta, a su vez, por acción de la fructoquinasa entra en el ciclo glicolítico-neoglucogénico por la vía de la triosa-fosfato, transformándose en glucosa en un 70 % y en lactato el 30 % restante. Así pues, el metabolismo del sorbitol está íntimamente imbricado con el de la fructosa, ya que ambos nutrientes son interconvertibles a nivel hepático por mecanismos de oxidación-reducción, si bien, como este proceso es NAD-dependiente, la vía metabólica habitual es la de la oxidación del sorbitol y producción de fructosa.

En un principio se podría pensar, dada su interrelación metabólica, en la ausencia de ventajas entre el aporte de sorbitol sobre el de fructosa, pero parece ser que este poliol, presenta un alto índice de oxidación, sin elevación de la glucemia ni de la insulínemia, y sin presentar los efectos adversos de aquélla (acidosis láctica, lipogénesis aumentada, etc), sin olvidar el elevado consumo de ATP, (recordemos que, por el contrario, los polioles son donantes de ATP durante su transformación en glucosa).

Respecto a la velocidad de utilización de este sustrato, se considera que no se debe sobrepasar los 0,48 g/kg/h, recomendando una velocidad máxima de infusión de 0,25 g/kg/h para evitar los efectos tóxicos propios de los polioles.

Diversas publicaciones se han centrado en los efectos metabólicos del aporte aislado y por vía parenteral del sorbitol, pero en su mayor parte los periodos de estudio eran de corta duración (once a cuarenta y ocho horas)⁵⁵⁻⁵⁷. En esta línea caben destacar los trabajos de Chantegreil y cols.⁵⁸ y de Sibille y cols.⁵⁹. En el primero se compara, en la situación postoperatoria (cinco días), el aporte de AAs más

* Datos aportados por los Laboratorios Clintec y Pharmacia.

glucosa con cantidades isocalóricas (150 g/d) de AAs más sorbitol. Entre sus resultados hay que destacar la no existencia de complicaciones metabólicas y los más bajos niveles de insulina ($p < 0,05$) con sorbitol. En el segundo, se comparan tres grupos de terapia nutricional parenteral en el periodo postoperatorio, en uno de ellos se administran 200 g/d de sorbitol, durante cinco días. Se concluye en su buena tolerancia clínica, en el mejor balance nitrogenado y en los aspectos metabólicos derivados de la calorimetría indirecta.

Un reciente estudio experimental realizado en conejos con lesión isquémica del sistema nervioso central concluye que el sorbitol, al igual que el glicerol y el β -hydroxibutirato, tienen efectos beneficiosos al emplearse como sustratos calóricos no proteicos en lugar de la glucosa. En este contexto no se pudieron demostrar iguales buenos efectos para el xilitol, la fructosa, el acetato y el butirato⁶⁰.

En lo que respecta a las complicaciones, la más referida es la relacionada con la intolerancia a la fructosa⁶¹, y en este contexto hay que destacar el espléndido trabajo de Jain y cols.⁶² en voluntarios sanos de diferentes grupos étnicos. Las otras posibles complicaciones está ligadas a un mal manejo del sustrato.

También se ha referido la presencia de sorbitoluria lo que significaría que si esta es muy importante invalidaría (al igual que a la maltosa) a este sustrato para el soporte nutricional. Diferentes trabajos indican que, independientemente de la situación clínica, si se mantiene una correcta velocidad de infusión (ex: 0,2 g/min; equivalente al 40 % de la capacidad metabólica máxima) las pérdidas urinarias son escasas y normalmente inferiores al 10 % (1,6 a 9 %; 14 % en prediabéticos) de la cantidad perfundida^{63, 64}.

3.4. Glicerol

Es un alcohol-azúcar (alcohol terciario) distribuido ampliamente en tejidos orgánicos y alimentos.

Se produce por la hidrólisis de los lípidos en el tracto digestivo y es absorbido formándose grasas neutras, fosfoglicéridos y ésteres de ácidos grasos. Su metabolismo es hepático y renal y está asociado al de los carbohidratos ya que, al ser fosforilado por acción de la glicerol-quinasa, se transforma en alfa glicerol-3-fosfato que, a su vez, se transformará en dihidroxiacetona fosfato, una de las triosas clave en el metabolismo de la glucosa. Así pues, el glicerol puede ser oxidado directamente por la vía de los ácidos tricarbónicos, (produciendo 4,32 kcal/g), o indirectamente, tras su transformación en glucosa y glucógeno.

El glicerol, a través de su metabolito α -glicero-fosfato, puede seguir tres vías metabólicas: a) servir como esqueleto carbonado para la glucosa, inhibiendo la neoglucogénesis a partir de los aminoácidos,

con el consiguiente efecto ahorrador sobre el catabolismo proteico. b) incorporación a las moléculas lipídicas, y c) transportador de equivalentes reductores desde el citosol a la mitocondria para la fosforilación oxidativa.

La respuesta insulínica a su administración es mínima, ya que el transporte de glicerol a través de las membranas celulares no precisa de aquélla, no observándose elevaciones séricas tras el aporte de dosis intravenosas de 1 g/kg/d. Sin embargo, aun cuando se pueda esperar una movilización de las grasas, no han sido estudiados, por el momento, efectos antilipolíticos.

El glicerol, administrado con aminoácidos, produce un efecto de ahorro de nitrógeno sin aumentar los niveles de insulina circulantes; también se ha descrito su escaso efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado en la situación de agresión postquirúrgica^{65, 66}.

Las complicaciones descritas en la literatura referidas al aporte de glicerol (hemólisis y hemoglobinuria) están relacionadas con la dosis y vía de aporte del sustrato. La hemólisis no depende de un efecto tóxico directo sobre los eritrocitos, sino de la concentración (superior al 40 %), lo que provocaría un estallido de la membrana celular. Recordemos que la osmolaridad del glicerol es el doble que la de la glucosa o de los otros polioles. Respecto a la hemoglobinuria, está descrita en los aportes realizados por vía subcutánea o intraperitoneal, situaciones no habituales en nuestra práctica clínica diaria. En esas situaciones la toxicidad se potencia de 10 a 20 veces según empleemos una de estas vías en lugar de la intravenosa. Por otra parte, no se describen efectos adversos si no se supera una velocidad de administración de 0,74 g/kg/h.

Durante la infusión de las emulsiones lipídicas de frecuente utilización en nutrición parenteral, el paciente recibe una parte del soporte energético bajo la forma de glicerol. Un aporte de 3 g/kg/d de lípidos, en un individuo de 70 Kg, supone aproximadamente 71 g de glicerol (50 g en forma libre y el resto como triglicéridos).

Existen autores que reconocen el glicerol como un sustrato a considerar dentro de los alternativos a la glucosa. Así pues, Culebras y cols.⁶⁷ y Fairfull-Smith y cols.⁶⁸ observan una mejoría del balance nitrogenado al aportar glicerol y aminoácidos frente a la infusión única de aminoácidos, en la nutrición parenteral periférica (NPP) de voluntarios sanos y de los pacientes postoperados, y terminan considerando a aquél como una buena fuente energética para los pacientes bajo NPP.

Tao y cols.⁶⁹ comentan que independientemente de su utilización biológica por dos vías diferentes (la de los carbohidratos y la de los lípidos), en situación de aporte hipocalórico es un sustrato ahorrador de proteínas corporales, al frenar la neoglucogénesis.

También, con su aporte, disminuye la cetogénesis propia de la oxidación grasa en ausencia de aporte hidrocarbonado. Otros autores⁷⁰ recomiendan su utilización en el postoperatorio inmediato de pacientes diabéticos sometidos a NPT, en función de su buena utilización, sin necesidad de un incremento en las necesidades de insulina. Además no debemos olvidar que es el único de los hidratos de carbono no-glucosa que el sistema nervioso central metaboliza en altas cantidades^{71, 72}.

Por ello, podríamos decir que el aporte de glicerol como sustrato energético, presenta las siguientes ventajas: utilización a través de las vías comunes al metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, neoglucogénico y, por tanto, inhibidor de la neoglucogénesis a partir de la proteólisis endógena, anticeogénico y, poco estimulador de la insulinemia. Es recomendable, por todo ello, en la nutrición parenteral hipocalórica, así como en pacientes diabéticos, en situaciones postagresión quirúrgica y en el trauma encefálico y espinal.

4. Ventajas metabólicas de los Polioles

Resumiendo los eventos metabólicos típicos de la utilización de los alcoholes-azúcar^{73, 74}, nos encontramos con que:

— No presentan alteraciones en su utilización si se infunden a dosis adecuadas.

— El xilitol aumenta su velocidad metabólica en el estrés duplicando prácticamente su máxima velocidad de utilización (pasa de 6,17 mg/kg/min en el individuo sano a 12,67 mg/kg/min en el paciente agredido)³⁶.

— Condicionan una lenta formación de glucosa, en relación con su metabolismo hepático primario, lo que previene de la hiperglucemia²⁹.

— Tienen un buen efecto de ahorro proteico⁷⁵⁻⁸¹.

— Generan ATP (xilitol y sorbitol) en el proceso de neoglucogénesis³⁰.

— Disminuyen los niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados y de cuerpo cetónicos⁸².

— El glicerol participa en dos vías metabólicas diferentes (glicerol fosfato dehidrogenasa y vía de los ácidos grasos tricarbónicos)⁶⁹.

— Tienen un cociente respiratorio inferior a la unidad (sorbitol, glicerol, xilitol)⁸³ (tabla IV).

5. Combinaciones de distintos hidratos de carbono

La finalidad de estas mezclas radica en aprovechar las ventajas características de cada uno de ellos, disminuyendo sus inconvenientes al reducir el volumen aportado de cada uno.

Las más utilizadas son glucosa-fructosa-xilitol (GFX), sorbitol-xilitol (SX) y más recientemente glucosa-xilitol (GX).

Las mezclas GFX, SX y GX presentan ventajas so-

Tabla IV

Sustrato	Kcal/g	Kcal/LO ₂	RQ
Glucosa	3.719	4.981	1
Fructosa	3.939	5.012	1
Xilitol	3.989	4.701	0,91
Sorbitol	3.993	4.993	0,92
Glicerol	3.305	5.057	0,86
Maltosa	3.941	5.017	1
Etanol	7.091	4.859	0,67

bre la utilización de la glucosa como único sustrato, refiriéndonos siempre a aquellas situaciones específicas en que el aporte único de esta última puede ser problemático (resistencia insulínica). Se aprecia una menor elevación de la glucemia y de la insulinemia (SX) que con el aporte de glucosa⁸⁴, inhibiéndose en menor grado la lipólisis y mejorando la movilización-oxidación de los ácidos grasos. Por otra parte, se obtiene una mejoría en el balance nitrogenado al incrementarse la síntesis de RNA hepático y, por tanto, la síntesis proteica⁸⁵, todo ello relacionado con la activación en el caso del xilitol del ciclo de las pentosas-fosfato.

Las mezclas GFX, SX y GX, independientemente de su empleo en Nutrición Parenteral Periférica^{86, 87}, se recomendarían tanto en los pacientes críticos (sépticos y traumáticos)⁸⁸ como en los portadores de patología pancreática que desarrollen situaciones hiperglucémicas de difícil control en el curso de nutriciones parenterales y también, en las situaciones en las que la hiperglucemia tiene importantes repercusiones clínicas (TCE)⁸⁹.

Conclusión

Por todo lo anteriormente expuesto pensamos que, dentro del cambiante mundo de la nutrición artificial, existe un lugar tanto para el empleo de hidratos de carbono —no glucosa—⁹⁰ como para otras presentaciones de los carbohidratos^{91, 92}, y aunque nuestra opinión personal coincide con la de Dudrick y Souba⁹³ en que es el xilitol el poliol que presenta mas futuro, también estamos de acuerdo con Elia⁹⁴ en que los antedichos cuatro sustratos (X, S, F, Gl) deben ocupar, dentro del amplio panel de la farmacología nutricional, el lugar reservado a los sustratos energéticos tipo II (*dosis farmacológicas*).

Bibliografía

1. Cahill GF y Aoki TT: How metabolism affects clinical problems. *Med Times NJ*, 1970, 98:106.
2. Delaure J, Couet C y Lamière F: Metabolisme du glucose in vivo chez l'homme. *Cah Nutr Diét*, 1994, 29:205-214.
3. Wolfe RR: Carbohydrate metabolism and requirements. En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds.). *Parenteral Nutrition 2nd Edition*. WB Saunders Co. Philadelphia. 1993:113-131.

4. Cohen S y Mouakhar R: Apports calorico-azotés en phases pré et postopératoires: nature et durée. *Nutr Clin Metabol*, 1995, 9(S):83-89.
5. García de Lorenzo A, Celaya S, Jiménez M y Caparrós T: Respuesta orgánica a la agresión. Utilización de sustratos. En: Celaya S (ed.). *Avances en Nutrición Artificial*. Prensa Universitaria. Zaragoza, 1993: 1-24.
6. García de Lorenzo A y Grande C: Agresión quirúrgica. Patrón hormono-metabólico. *Nutr Hosp*, 1984, 14:22-32.
7. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T y cols.: Regulation of glucose metabolism by altered pyruvate dehydrogenase activity. I. Potential site of insulin resistance in sepsis. *JPEN*, 1986, 10:351-355.
8. White RH, Frayn KN, Little RA y cols.: Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. *JPEN*, 1987, 11:345-353.
9. Muller MJ, Burger AG, Ferrannini E, Jequier E y Burger AG: Effect of thyroid hormones on oxidative and non-oxidative glucose metabolism in humans. *Am J Physiol*, 1989, 256:E101-E110.
10. ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN*, 1993, 17(S):20-21.
11. Mizock Ba: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *Am J Med*, 1995, 98:75-83.
12. Borel C, Hanley D, Diringer MN y Rogers M: Intensive management of severe head injury. *Chest*, 1990, 98:180-189.
13. García de Lorenzo A: Hidratos de carbono y polioles. En: Net A, Sánchez JM y Benito S (eds.). *Nutrición artificial en el paciente grave*. Barcelona. Doyma Ed. 1989:212-222.
14. Jeevanandam M, Grote-Holman E, Chikenji T y cols.: Effects of glucose on fuel utilization and glycerol turnover in normal and injured man. *Crit Care Med*, 1990, 18:125-135.
15. Reinauer H: Grenzen der extensiven verwendung von glukose als infusionskohlenhydrat in der parenteralen ernahrung. *Infusionstherapie*, 1987, 14:116-122.
16. Sauerwein HP, Pesola GR, Godfried MH y cols.: Insulin sensitivity in septic-bearing patients. *JPEN*, 1991, 15:653-658.
17. Badetti C y manelli JC: Dependse energetique, apport quantitatif et qualitatif en nutriments et evaluation du statut nutritionnel du grand brule. *Rean Urg*, 1995, 4:291-303.
18. Morre RS y Cerra FB Sepsis. En: Fischer JE (ed.). *Total Parenteral Nutritional*. end Edition. Little Brown. Boston, 1991:347-365.
19. Gelfand RA y Sherwin RS: Nitrogen conservation in starvation revisited: Protein sparing with intravenous fructose. *Metabolism*, 1986, 35:37-44.
20. Bassler KH: Quantitative aspects of the metabolism of glucose, fructose, sorbitol and xylitol. En: Ritzel G, Brubacher G (eds.). *Monosaccharides and Polyols in Nutrition, Therapy and Dietetics*. Verlag. Bern. 1976:22-30.
21. Newton D, Connoer H y Woods HF: Metabolic pathways for carbohydrates in parenteral nutrition. En: Johnson IDA (ed.). *Advances in Parenteral Nutrition*. MTP Press Lmt. Lancaster, 1978:29-44.
22. Zarazaga A, García de Lorenzo A y Culebras JM: Sustratos alternativos a la glucosa en nutrición parenteral. En: Culebras JM, González J (eds.). *Temas actuales de nutrición artificial*. Cuadernos Europeos. León, 1992:129-139.
23. Heine W, Kruger G y Said M: Zur unterschiedlichen Verwertung von Glukose und Sorbitol medikamentos indizierten hyperkortikaler Stoffwechsellaage. *Infusionstherapie*, 1982, 9:24-27.
24. Kienlen J, Grimaud D, Lara J y cols.: Glucido-lipidic metabolic effects of sorbitol, sorbitol and glucose in association and glucose during parenteral nutrition in post aggressive states. *Intensive Care Med*, 1980, 6(S):34.
25. Chabert JM, Grimaud D, Soummer AM y cols.: L'utilisation de l'EB 51 en alimentation parenterale: controle clinique, biologique et anatomopathologique. Etude statistique sur 30 malades. *Ann Anesth Franc*, 1975, 16:643-655.
26. Soummer-Dauphant AM, Chambon P y Chabert JM: Conversion of sorbitol to mannitol when used parenterally. *Clin Chim Acta*, 1976, 67:325-328.
27. De Kalberrnatten N, Ravussin E, Maeder E y cols.: Comparison of glucose, fructose, sorbitol and xylitol utilization in humans during insulin suppression. *Metabolism*, 1980, 29:62-67.
28. Forster H: Umsatzkapazitäten und Nebenwirkungen von Zuckern und Polyolen bei parenteraler Applikation. En: Muller J. Pichlmayr (ed.). *Hypokalorische parenterale Ernährung*. Springer Verlag. New York. 1981:67.
29. Hartig W, Weiner R y Lohlein D: The concept of hypocaloric parenteral nutrition: One form of protein-sparing therapy. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1987, 2:93-98.
30. Bassler KH y Bickel H: The use of carbohydrates alone and in combination in parenteral nutrition. En: Winkinson (ed.). *Parenteral Nutrition*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1972:99.
31. Lohlein D: Principles and indications of hypocaloric parenteral nutrition. *World J Surg*, 1986, 10(S):71.
32. Jiménez FJ, Ortiz C, Jiménez LM y cols.: Study of hypocaloric peripheral parenteral nutrition in postoperative patients (Eurpan Project). *Clin Nutr*, 1995, 14:88-96.
33. Bassler KH, Stein G y Belzer W: Xylitoffwerchsell und xylitresorption: Stoffwechseladaption als ursache fuer resorptions beschleunigung. *Biochem Z*, 1966, 346:171-185.
34. Wang MC y meng HC: Xylitol metabolism in extrahepatic tissues. *Z Ernahrungswiss*, 1991, 11:8-16.
35. Bickel H, Bunte H, Coats A y cols.: Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlenhydrate in der pstoperativen Phase. *Dtsch Med Wochenschr*, 1973, 98:809-813.
36. Georgieff M, Maldawer LL, Bistrian BR y Blackburn GL: Xylitol, an energy source for intravenous nutrition after trauma. *JPEN*, 1985, 9:199-209.
37. Ackerman RH: Bestimmung des Xylitumsatzes unter der Geburt und nach Operationen bei parenterale Zufuhr. *Infusionstherapie*, 1989, 7:113-115.
38. Georgieff M: Theorie und Praxis der perioperativen traumaaaptierten parenteralen. *Nahrungszufuhr Z Ernahr Wiss*, 1982, 21:279-298.
39. Black PR, Brooks DC, Bessey PQ y cols.: Mechanism of insulin resistance following injury. *Ann Surg*, 1982, 196:420-433.
40. Georgieff M, Wagner D, Felk W, Bistrian BR y cols.: Aporte energético durante el ayuno y estrés. En: Sastre A (ed.). *Sustrato Lipídico*. Cea Ed. Madrid, 1988: 185-196.
41. García de Lorenzo A y Yus S: Fuentes calóricas en nutrición parenteral: Hidratos de carbono. En: Celaya S (ed.). *Nutrición Artificial Hospitalaria*. Venus Eds. Zaragoza, 1989: 117-131.
42. Donahoe JF y Powers RJ: Biochemical abnormalities with xylitol. *N Engl J Med*, 1970, 690-691.
43. Thomas DW, Edwards JB y Edwards RG: Examination of xylitol. *N Engl J Med*, 1980, 283:437-438.
44. Zakim D y Hermann RH: Fructose metabolism II. Regulatory control to the triose level. *Am J Clin Nutr*, 1978, 21:315-319.
45. Sestoft L: An evaluation of biochemical aspects of intravenous fructose, sorbitol and xylitol administration in man. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1985, 29:19-29.
46. Pedersen JH, Alnor D, Vilstrup H y Hansen BA: Effect of fructose on the capacity of urea-N synthesis in rat. *Clin Nutr*, 1944, 13:243-246.
47. Hommes FA: Inborn errors of fructose metabolism. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58(S):788-795.

48. Baerlocher K, Gitzelmann R, Steinmann B y Gitzelmann-Cumarasamy N: Hereditary fructose intolerance in early childhood: A major diagnostic challenge. *Helv Paediat Acta*, 1978, 33:465-487.
49. Steinmann B y Gitzelmann R: The diagnosis of hereditary fructose intolerance. *Helv Paediat Acta*, 1981, 36:297-316.
50. Keller U: The sugar substitutes fructose and sorbitol: An unnecessary risk in parenteral nutrition. *Schweiz Med Wochenschr*, 1989, 119:101-106.
51. Locher ST: Akutes Leber- und Nierenversagen nach Sorbitinfusion bei 28jährigem Patienten mit undiagnostizierter Fruktoseintoleranz. *Anasth Intensivther Notfallmed*, 1987, 22:194-197.
52. Wagner K y Wolf AS: Todesfall nach Fructose- und Sorbitinfusionen. *Anaesthesist*, 1984, 33:573-578.
53. Lameire N, Mussche M, Baele G, Kint J y Ringor S: Hereditary fructose intolerance: A difficult diagnostic in the adult. *Am J Med*, 1978, 65:416-423.
54. Ali M, Rosien U y Cox TM: DNA diagnosis of fatal fructose intolerance from archival tissue. *Quarterly J Med*, 1993, 86:25-30.
55. Pellaton M, Acheson K, Maeder E y cols.: The comparative oxidation of glucose, fructose, sorbitol and xylitol in normal man. *JPEN*, 1978, 5:627-633.
56. Heine W, Kruger G y Said M: Zur unterschiedlichen Verwertung von Glukose und Sorbitol bei medikamentös induzierter hyperkortikaler Stoffwechsellaage. *Infusionstherapie*, 1982, 9:24-27.
57. Rawat AK y Menahan LA: Antiketogenic action of fructose, glyceraldehyde, and sorbitol in the rat in vivo. *Diabetes*, 1975, 24:926-932.
58. Chantegreil D, Cardouat MH, Perenchio G y cols.: Effects métaboliques d'un apport postopératoire de calories glucidiques sous forme exclusive de sorbitol. *Agressologie*, 1986, 27:57-61.
59. Sibille JP, Neidhardt A y Barale F: Nutrition hypocalorique ou apport protéique strict en période postopératoire. *Cahiers d'Anesthesiologie*, 1984, 32:617-626.
60. Chorian L, Peek K, Robertson CS, Goodman JC y Grossman RG: Calorie sources and recovery from central nervous system ischemia. *Crit Care Med*, 1994, 22:1841-1850.
61. Solomons NW, Hamilton NH, Christman NT y Tothman D: Evaluation of a rapid breath hydrogen analysis for clinical studies of carbohydrate absorption. *Dig Dis Sci*, 1983, 28:397-404.
62. Jain NK, Patel VPP y Pitchumoni CS: Sorbitol intolerance in adults. Prevalence and pathogenesis on two continents. *J Clin Gastroenterol*, 1987, 9:317-319.
63. Kienlen J, Grimaud D, Lara J, Mastracci P y du Cailar J: Glucido-lipidic metabolic effects of sorbitol, sorbitol and glucose in association and glucose during parenteral nutrition in post aggressive states. *Int Care Med*, 1980, 6:34-38.
64. Muller PH, Egberts EH, Beerenfeld A y cols.: Kohlenhydratinfusion bei internistischen Erkrankungen. Eine vergleichende Studie bei stoffwechselgesunden, leberkranken und diabetischen Patienten. V. Infusion eines Glukose-Sorbit-Gemisches (Verhältnis 1:1) über 48 Stunden. *Infusionstherapie*, 1982, 9:16-19.
65. Sanz A, Insignares E, Insignares E, Roda L, Albero R y Celaya S: Monitorización con fructosamina del efecto sobre el control glucémico del aporte de nutrición parenteral hipocalórica con glicerol. *Nutr Hosp*, 1993, 8:220-224.
66. Insignares E, Quintana J, Insignares E, Celaya S y Sanz A: El glicerol en pacientes prediabéticos y diabéticos sometidos a cirugía. *Nutr Hosp*, 1992, 8(S):72.
67. Culebras JM, Brennan MF, Fitzpatrick GF y cols.: Nitrogen sparing in normal man: Effect of glycerol and amino acids given peripherally. *Surg Forum*, 1976, 27:37-39.
68. Fairfull-Smith RJ, Strosky RN y Freeman JB: Use of glycerol in peripheral parenteral nutrition. *Surgery*, 1982, 92:728-732.
69. Tao RC, Kelly RE, Yoshimura NN y cols.: Glycerol: Its metabolism and use as an intravenous energy source. *JPEN*, 1983, 7:479-488.
70. Lev-Ran A, Johnson M, Hwang DL y cols.: Double-blind study of glycerol vs glucose in parenteral nutrition of post-surgical insulin-treated diabetic patients. *JPEN*, 1987, 11:271-274.
71. Sloviter HA, Shimkin P y Suhara K: Glycerol as a substrate for brain metabolism. *Nature*, 1986, 210:1334-1336.
72. Waterhouse JM y Coxan RV: The entry of glycerol into brain tissue. *J Neurol Sci*, 1970, 10:305-311.
73. Van Eys J: Nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition. En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds.). Parenteral Nutrition. Philadelphia. WB Saunders Co. 1986: 198-209.
74. Grimaud D, Jobard J y Mastracci P: Le métabolisme des glucides et des polyols et les troubles de leur utilisation. *Ann Anesth Franc*, 1977, 18:871-885.
75. Culebras JM, De la Hoz M, Villares C y cols.: Improvement of the nutritional condition with hypocaloric peripheral parenteral nutrition (HPPN) in the immediate postoperative period of elective abdominal surgery. *Infusionstherapie*, 1987, 14:202-208.
76. Ahnefeld FW, Bassler KH y Bauer BL: Suitability of non-glucose-carbohydrates for parenteral nutrition. *Eur J Intensive Care Med*, 1975, 1:105-113.
77. Leutenegger AF, Goschke H, Stutz K y cols.: Comparison between glucose and a combination of glucose, fructose, and xylitol as carbohydrates for total parenteral nutrition of surgical intensive care patients. *Am J Surg*, 1977, 133:199-205.
78. Jiménez FJ, Ortiz C, Jiménez L y García MS: Estudio de la nutrición parenteral periférica hipocalórica en pacientes posquirúrgicos (Proyecto Europeo) II. *Nutr Hosp*, 1994; 9:139-154.
79. Prieto MA, Márquez MA, Vázquez L y cols.: Nutrición parenteral periférica hipocalórica. *Nutr Hosp*, 1994, 9:181-185.
80. Barale F, Milleret P, Gillet M y cols.: Utilisation parentérale d'une solution-emulsion dans les suites de chirurgie digestive. *Ann Anesth Franc*, 1975, 16:553-562.
81. Caillard B, Mugneret P, Weiler J y cols.: Essais cliniques du Trivé 1.000® en chirurgie. *Ann Anesth Franc*, 1975, 17:591-597.
82. Moldawer LL, Georgieff M, Ekman L y Wretling A: The metabolic response to glycerol during parenteral nutrition. *Infusionstherapie*, 1987, 14:111-114.
83. Livesey G y Elia M: Estimating of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: Evaluation of errors with special reference to the detailed compositions of fuels. *Am J Clin Nutr*, 1988, 47:608-628.
84. García de Lorenzo A: Efectos metabólicos del Xilitol-Sorbitol como fuente energética en nutrición parenteral hipocalórica postagresión quirúrgica. *Nutr Hosp*, 1984, 15:25-35.
85. Lohlein D y Zick R: Zucheraustauschestoffe oder glucose bei der peripherenvenösen hypokalorischen ernährung? *Infusionstherapie*, 1981, 3:133-140.
86. García de Lorenzo A, Culebras JM, Zarazaga A y Schwartz S: Peripheral parenteral nutrition Physiopathological bases. *J Clin Nutr & Gastroenterol*, 1993, 8:68-75.
87. García de Lorenzo A, Zarazaga A y Culebras JM: Nutrición parenteral periférica: ¿Mito o realidad? *Nutr Hosp*, 1993, 8:1-21.
88. Schricker T, Gross G, Wolfel R y Georgieff M: Enhancement of fatty acid mobilization and oxidation by glucose-xylitol compared to glucose alone in posttraumatic and septic patients. *Nutr Hosp*, 1995, 10:13-18.

89. Roberts PR: Nutrition in the head-injured patients. *New Horizons*, 1995, 3:506-517.
90. García de Lorenzo A y Culebras M: Nutritional and metabolic support: Coverging concepts. *Nutrition*, 1991, 7:163-167.
91. Stegink LD, Zike WL, Andersen DW y Killion D: Oligosaccharides as an intravenous energy source in postsurgical patients: utilization when infused with glucose, amino acids and lipid emulsion. *Am J Clin Nutr*, 1987, 46:461-466.
92. Stegink LD, Andersen DW y Zike WL: Method for evaluations utilization of infused oligisaccharides in postsurgical patients. *JPEN*, 1987, 11:124-128.
93. Dudrick PS y Souba WW: Special fuels in parenteral nutrition. En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds.). *Parenteral Nutrition*, 2nd Edition. WB Saunder Co. Philadelphia, 1993: 209-222.
94. Elia M: Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet*, 1995, 345:1279-1284.

Un catálogo de ácidos grasos

E. Canalejo*, G. Martín Peña**, L. Gómez Molero* y J. Ruiz Galiana*

* Servicio de Medicina Interna. ** Unidad de Nutrición. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid. España.

Resumen

En los últimos años ha aumentado el interés por el metabolismo y los efectos nutricionales de los ácidos grasos, debido principalmente a su acción sobre los lípidos plasmáticos, a sus efectos sobre la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, y al carácter esencial de algunos ácidos grasos, especialmente para el recién nacido. La utilización de tres nomenclaturas diferentes: clásica, trivial y omega o metilo terminal, para identificar el mismo ácido graso, ha creado una confusión considerable en este área. La intención de este artículo es revisar la estructura química de estas moléculas y recopilar los ácidos grasos con interés nutricional en un catálogo que incluya las tres terminologías.

(Nutr Hosp 1996, 11:29-36)

Palabras clave: Ácidos grasos. Prostaglandinas. Leucotrienos. Tromboxanos.

Introducción

En los últimos años ha crecido notablemente el interés por los ácidos grasos, y ello se ha debido fundamentalmente al reconocimiento de sus importantes funciones biológicas. En primer lugar, hay que destacar el papel que tienen los ácidos grasos de los alimentos en la composición de los lípidos plasmáticos y en los mecanismos de coagulación de la sangre. En este sentido, la relación de los ácidos grasos de la dieta con la enfermedad cardiovascular es un tema que suscita un interés especial y en el que se investiga activamente. Prueba de ello son algunos trabajos recientes sobre el posible efecto perjudicial de los ácidos trans de la dieta^{1,2}. En segundo lugar,

Correspondencia: Dr. E. Canalejo.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Móstoles.
Móstoles.
28935 Madrid.

Recibido: 5-I-1995.
Aceptado: 10-IV-1995.

Nota: Este trabajo se ha realizado con ayuda del proyecto del FISS 91/0231.

ONE CATALOGUE TO FATTY ACIDS

Abstract

Fatty acids structure and function is an area of renewed interest because of its effects on plasma lipids, biosynthesis of prostaglandins, leucotrienes and thromboxanes, and the obligatory demands of some fatty acids, especially for the newborn. Fatty acids are identified in three different ways: by the classical nomenclature, by its trivial name, and by the new methods also known as the omega system. These three different methods have created some confusion. The aim of this article is to revise fatty acids chemical structure and to compile a list of nutritional important fatty acids with the three different terminologies.

(Nutr Hosp 1996, 11:29-36)

Key words: Fatty acids. Prostaglandins. Leucotrienes. Thromboxanes.

no hay que olvidar que los ácidos grasos forman parte de los fosfolípidos de las membranas celulares y plaquetarias, contribuyendo a sus características físicas. La composición en ácidos grasos de estos fosfolípidos puede modificarse por medio de la dieta y esto puede alterar las funciones de la propia célula. Por último, los ácidos grasos de la serie omega-3 y omega-6 son los precursores de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos y, por tanto, modulan algunas respuestas inmunes e inflamatorias. Estos ácidos grasos no pueden ser sintetizados por los mamíferos, que dependen de su aportación exógena, y esta característica cobra especial relevancia durante el desarrollo del lactante, en el que la cantidad absoluta y la proporción de ácidos grasos que recibe puede tener más importancia de la que se ha considerado hasta ahora.

Este renovado interés por los ácidos grasos ha puesto de manifiesto una cierta dificultad para conocer las diferencias entre estas moléculas, como consecuencia de la utilización de tres nomenclaturas diferentes para la mayoría de ellos o, al menos, para los más comunes: la trivial, la clásica o sistemática y la más reciente, conocida coloquialmente como omega.

El progreso en las técnicas de cromatografía de gases con columna capilar permite la separación y análisis de ácidos grasos con mucha mayor facilidad que

hace unos pocos años, haciendo posible la separación, incluso, de varias formas trans del mismo isómero posicional. De este modo se han encontrado hasta 437 ácidos grasos diferentes en la leche de vaca, aunque afortunadamente el interés, desde un punto de vista nutricional, se centra en unos 30³.

El objetivo de este artículo es recopilar los ácidos grasos más comunes con sus tres nomenclaturas, para que sirva como guía a las personas que se inician en algunos de los temas antes señalados.

Aspectos generales de los ácidos grasos

Los ácidos grasos (AG) son los componentes fundamentales de los lípidos de animales, vegetales y microorganismos. En la naturaleza se encuentran habitualmente en forma de ésteres con el alcohol glicerol (acilglicéridos), y en su estado libre (no esterificado) aparecen solamente en mínimas cantidades. Los ésteres predominantes son los triacilglicéridos o «triglicéridos», que constituyen la mayor parte de las grasas y aceites de los reinos animal y vegetal.

Desde un punto de vista químico o estructural los AG son *ácidos carboxílicos alifáticos* (derivados de los hidrocarburos de la serie alifática), con una cadena larga hidrocarbonada (R), pocas veces ramificada, y un grupo carboxilo terminal (-COOH), según la fórmula general *R-COOH*.

La cadena hidrocarbonada puede ser saturada e insaturada, esta última con presencia de uno o más dobles o triples enlaces, lo que permite clasificarlos en dos grandes grupos: *saturados e insaturados*. Dentro de cada grupo los AG se diferencian unos de otros por la longitud de su cadena, por el número, posición y configuración de los dobles y triples enlaces, y por la presencia de grupos funcionales adicionales a lo largo de la cadena.

En la naturaleza los AG más abundantes poseen un número par de átomos de carbono (C), predominando aquéllos con cadenas de 16-18 C, y los insaturados sobre los saturados, sobre todo en las plantas superiores y animales que viven a baja temperatura ambiente. Entre los saturados los más corrientes son el ácido palmítico y el ácido esteárico, y entre los insaturados el ácido oleico. Los AG con un

número impar de átomos de carbono se encuentran en cantidades importantes en muchos organismos marinos⁴.

El punto de fusión de los AG aumenta, en general, con la longitud de la cadena hidrocarbonada y disminuye con el grado de insaturación⁵. Por ello, los AG insaturados poseen puntos de fusión más bajos que los AG saturados de una misma longitud de cadena. Los puntos de ebullición aumentan de manera regular al aumentar el peso molecular y los AG de cadena muy corta (C₁-C₆) se denominan clásicamente ácidos grasos volátiles⁵.

Nomenclatura de los ácidos grasos

Hay tres sistemas de nomenclatura diferentes para nombrar los AG:

1) *Nomenclatura clásica o sistemática (sistema IUPAC)*. Según las normas dictadas por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)^{6,7}, los AG deben nombrarse añadiendo la terminación *-ico* al nombre del hidrocarburo de base, como se muestra en la figura 1. En este sistema la posición de los dobles y triples enlaces se determina numerando los carbonos desde el extremo carboxilo de la cadena, y se designa con números que anteceden al nombre completo del ácido (fig. 2). A menudo, los AG se simbolizan también con una notación «taquigráfica» que indica la longitud de la cadena hidrocarbonada y el número, posición y configuración geométrica de los dobles o triples enlaces. En este tipo de notación se emplea la letra griega «delta» (δ) para señalar la posición de las insaturaciones respecto al grupo carboxilo terminal, y las letras «c» y «t» para indicar la configuración geométrica de los dobles enlaces (cis y trans respectivamente). Muchas veces, sin embargo, se omite la letra «c», por ser ésta la forma isómera más común. La letra «a», por último, denota la presencia de un triple enlace. Por ejemplo: el ácido palmítico (saturado, de 16 carbonos) se representa simbólicamente por 16:0 y el ácido oleico (insaturado, de 18 carbonos y un doble enlace cis en el carbono 9) por 18:1 delta-9c.

2) *Sistema omega (ω)*. En la síntesis de AG poliinsaturados la cadena alifática se alarga por su ex-

$\text{CH}_3 - \text{CH}_3$ Etano	----->	$\text{CH}_3 - \text{COOH}$ Etanoico
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$ 9-Hexadeceno	----->	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_5 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$ 9-Hexadecenoico
$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_4 \text{CH} = \text{CHCH}_2\text{CH} = \text{CH} (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3$ 9, 12-Octadecadieno	----->	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_4 \text{CH} = \text{CHCH}_2\text{CH} = \text{CH} (\text{CH}_2)_7 \text{COOH}$ 9, 12-Octadecadienoico

Fig. 1.—En la nomenclatura sistemática (IUPAC) se añade el sufijo *-ico* al nombre del hidrocarburo de base para designar el correspondiente ácido carboxílico.

(A) Acido 7, 10, 13 - Hexadecatrienoico o (16:3 δ 7, 10, 13)															
16	15	14	[*] 13	12	11	[*] 10	9	8	[*] 7	6	5	4	3	2	1
CH ₃ —	C—	C=	C—	C—	C=	C—	C—	C=	C—	C—	C—	C—	C—	C—	COOH
1	2	[*] 3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

(B) Acido omega-3-Hexadecatrienoico (16:3 w-3 o 16:3 n-3)															
16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
CH ₃ —	C—	C=	C—	C—	C=	C—	C—	C=	C—	C—	C—	C—	C—	C—	COOH
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Fig. 2.—Distintos sistemas de nomenclatura de los ácidos grasos insaturados. A) Denominación clásica «delta», según el extremo carboxilo terminal. B) Sistema «omega» o «n», según el extremo metilo terminal.

tremo carboxilo, donde actúa una elongasa. De este modo, al utilizar la nomenclatura clásica, la numeración de los dobles enlaces varía de un compuesto a otro a medida que aumenta la longitud de la cadena. Para evitar este inconveniente se introdujo el sistema omega, que numera la cadena por el extremo opuesto, a partir del grupo metilo terminal (fig. 2), con lo cual la posición asignada al doble enlace no cambia aunque se alargue la cadena. En este sistema los AG insaturados se agrupan en varias «familias» según la posición del primer doble enlace, que se indica con la letra griega «omega (w)» (omega-3, omega-6, etc.). Dentro de cada familia existe un precursor común (p. ej., ácido linoleico para la familia omega-6) y los AG derivados tienen sus dobles enlaces siempre separados por tres átomos de carbono (un grupo metileno), por lo que sólo es necesario precisar el número de dobles enlaces y la posición del primero. Por ejemplo: el ácido omega-9 eicosa-trienoico (20:3 w-9), es un insaturado de 20 carbonos con tres dobles enlaces en las posiciones omega-9, 12, 15. En lugar de la letra griega omega (w) se utiliza también la letra «n».

3) **Nomenclatura trivial o vulgar.** Aunque la nomenclatura sistemática y la omega son las más utilizadas, siguen empleándose ampliamente los nombres vulgares o triviales que reflejan la fuente natural de obtención, como el ácido acético (del latín acetum, vinagre), el butírico (del latín butyrum, mantequilla) o el palmítico (aceite de palma), entre otros. Estos nombres se usan frecuentemente para los AG más comunes.

Ácidos grasos saturados

Los ácidos grasos saturados (AGS) se caracterizan por la ausencia de dobles o triples enlaces en su cadena hidrocarbonada («saturada»). Tiene la fórmula general CH₃ (CH₂)_x COOH, que se puede abreviar de la forma XX:O, donde XX representa el número total de átomos de carbono y «O» el grado de insaturación (ningún doble o triple enlace). En la nomenclatura sistemática se nombran añadiendo el su-

fijo -ico al nombre del alcano del mismo número de carbonos del cual se consideran derivados. No obstante, la mayoría son conocidos también por sus nombres triviales.

Aunque abarcan una amplia gama que va desde los líquidos volátiles de cadenas más cortas a los sólidos cerosos de cadenas largas (≥ 20 C), los más comunes e importantes contienen entre 12 y 22 C. Entre éstos destacan los ácidos láurico (12:0), mirístico (14:0), palmítico (16:0) y esteárico (18:0). El ácido palmítico es el más común de los AGS, y está presente en los aceites de pescado, aceites vegetales, la leche y la grasa de almacenamiento de muchos mamíferos; el ácido esteárico, el segundo más común, es un componente fundamental de la grasa de los rumiantes, de donde toma su nombre (del griego stear, sebo). Los ácidos de cadena corta (≤ 10 C) se encuentran fundamentalmente en las grasas de la leche y de algunas semillas, mientras que los ácidos de cadenas más largas (≥ 20 C) se encuentran en cantidades importantes sólo en algunos aceites de semilla poco frecuentes.

Los triglicéridos con AGS de 6, 8, 10 y 12 átomos de carbono reciben el nombre de «triglicéridos de cadena media (TCM)». Son grasas fácilmente digeribles y tienen importancia dietética en pacientes con deficiencia de lipasa, que absorben mal las grasas normales.

En la tabla I se recogen los AGS más importantes.

Formas Iso y Anteiso

La mayoría de los AGS naturales tienen una cadena hidrocarbonada recta, pero existen algunos también con cadenas ramificadas. Estos, con frecuencia, llevan un grupo metilo solitario como única ramificación, y se les llama ácidos iso o anteiso según que el grupo metilo esté respectivamente en el C-2 (posición omega-2) o en el C-3 (posición omega-3), a contar desde el carbono metilo terminal⁸. Los ácidos anteiso, por poseer un carbono asimétrico, son ópticamente activos (giro del plano de polarización de la luz polarizada) y existen en dos for-

Tabla I

Algunos ácidos grasos saturados importantes

Nombre sistemático	Nombre trivial	Notación abreviada
Etanoico	Acético	2:0
Butanoico	Butírico	4:0
Pentanoico	Valérico	5:0
Hexanoico	Capróico	6:0
Heptanoico	Enantoico	7:0
Octanoico	Caprílico	8:0
Nonanoico	Pelargónico	9:0
Decanoico	Cáprico	10:0
Dodecanoico	Laurico	12:0
Tetradecanoico	Mirístico	14:0
Pentadecanoico		15:0
Hexadecanoico	Palmítico	16:0
Heptadecanoico	Margárico	17:0
Octadecanoico	Estearico	18:0
Eicosanoico	Araquídico	20:0
Docosanoico	Behénico	22:0
Tetracosanoico	Lignocérico	24:0
Hexacosanoico	Cerótico	26:0

Tabla II

Algunos ácidos grasos monoinsaturados importantes

Nombre sistemático	Nombre trivial	Notación abreviada	
		«delta»	«omega»
cis-9-Tetradecenoico	Miristoleico	14:1δ9c	14:1 (w-5) c
cis-9-Hexadecenoico	Palmitoleico	16:1δ9c	16:1 (w-7) c
cis-9-Octadecenoico	Oleico	18:1δ9c	18:1 (w-9) c
trans-9-Octadecenoico	Elaidico	18:1δ9t	18:1 (w-9) t
cis-11-Octadecenoico	Asclépico	18:1δ11c	18:1 (w-7) c
trans-11-Octadecenoico	Vaccénico	18:1δ11c	18:1 (w-7) t
cis-9-Eicosenoico	Gadoléico	20:1δ9c	20:1 (w-11) c
cis-13-Docosenoico	Erucico	22:1δ13c	22:1 (w-9) c
cis-9-Tetracosenoico	Nervónico	24:1δ15c	24:1 (w-9) c

mas isómeras posibles: dextrógira (D) y levógira (L). Aunque los AG ramificados se encuentran sólo en pequeñas cantidades en grasas animales y aceites marinos, constituyen los principales componentes de los lípidos de las bacterias grampositivas.

Ácidos grasos insaturados

Los ácidos grasos insaturados (AGI) contienen uno o más dobles o triples enlaces en su cadena hidrocarbonada. Aquéllos que sólo tienen dobles enlaces reciben el nombre de *olefinicos*, y los que contienen triples enlaces, *acetilénicos*. Por el número de dobles enlaces se les clasifica también en *monoinsaturados* y *poliinsaturados*. Estos últimos se nombran anteponiendo el prefijo di-, tri-, tetra-, etc al sufijo -enoico, para indicar el número de dobles enlaces (fig. 1).

La posición de los dobles enlaces, en la nomenclatura sistemática (IUPAC)^{6, 7}, se cuenta desde el carbono carboxilo terminal y, de forma abreviada, se designa con la letra griega «delta (δ)». Por ejemplo: el ácido linoleico (18 carbonos con dos dobles enlaces en posiciones 9 y 12 desde el extremo carboxilo) es el 9, 12-octadecadienoico, que se representa simbólicamente por 18:2 delta-9, 12. En el sistema omega, por el contrario, esta posición se refiere siempre al carbono metilo terminal, y se designa con la letra griega «omega (w)» o con la letra «n». Volviendo al ejemplo anterior: el ácido linoleico es también el omega-6 octadecadienoico, que se abrevia como 18:2 omega-6 o 18:2 n-6. Como ya se explicó anteriormente, en el sistema omega sólo es preciso indicar la posición del primer doble enlace.

Formas Cis y Trans

Los AG con dobles enlaces pueden tener configuraciones geométricas diferentes según el modo de unirse los grupos alquilo (R) a los carbonos del enlace (o enlaces). En este sentido, por cada doble enlace son posibles dos isómeros geométricos: *cis* (en latín: de este lado) y *trans* (en latín: al otro lado), dependiendo de la posición relativa de los grupos R, como se representa en la figura 3. Para nombrarlos, se antepone el prefijo *cis*- o *trans*- a la posición del doble enlace, contando siempre desde el extremo carboxilo. Muchos tienen también nombres triviales y algunos, incluso, como el ácido 9-octadecenoico poseen nombres distintos para cada uno de sus estereoisómeros: ácido oleico (*cis*-9-octadecenoico) y ácido eláidico (*trans*-9-octadecenoico). La forma *cis* del doble enlace produce un ángulo de 30° en la cadena alifática, mientras que la forma *trans* es la que más se parece a la forma extendida de las cadenas saturadas⁴. Las formas *cis* de los AGI pueden convertirse en las formas *trans*, más estables termodinámicamente y con puntos de fusión más altos, por calentamiento con algunos catalizadores, como ocurre con el ácido oleico, uno de los más ampliamente distribuidos en la naturaleza, que se transforma fácilmente en el ácido eláidico, con un punto de fusión mucho más alto⁴.

En la naturaleza, la mayor parte de los AGI presentan la configuración *cis*. Los ácidos *trans* se forman por la acción bacteriana en el tubo digestivo de los rumiantes, mediante un proceso de «biohidrogenación» de las grasas vegetales, y, de este modo, aparecen naturalmente en los productos lácteos y en las carnes y grasas de estos animales, donde predomina el ácido vaccénico. Pequeñas cantidades de ácidos *trans* se encuentran también en algunos vegetales, como por ejemplo, la lechuga y las espinacas, que contienen ácido *trans*-3-hexadecenoico. Sin embargo, los ácidos *trans* naturales constituyen sólo una mínima parte del contenido total de la dieta, y la mayor parte, hasta un 90-95 % según Emken⁹, proceden de los aceites vegetales hidrogenados comercialmente para la producción de margarina y otras grasas sólidas¹⁰. Las margarinas, por ejemplo, pueden tener hasta un 35 % de ácidos grasos *trans*^{11, 12}, con un 23 % en valor promedio¹³.

Ácidos grasos monoinsaturados

Se han identificado más de 100 ácidos grasos monoinsaturados (AGM) naturales, pero la mayoría son muy raros. En los organismos superiores el doble enlace suele estar entre los carbonos 9 y 10, y la configuración casi siempre es *cis*. El ácido oleico (18:1w-9) es el más común, presente en gran cantidad en el aceite de oliva y en muchos otros aceites vegetales, y es el más abundante también en las grasas animales. En la tabla II se han reunido los más importantes.

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) se dividen en varias categorías según la posición relativa de los dobles enlaces. Cuando los dobles enlaces alternan con enlaces sencillos ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$) se les denomina *conjugados*, y si los dobles enlaces están separados por más de un enlace sencillo ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_x-\text{CH}=\text{CH}-$), se les llama *no conjugados*. En la mayor parte de los no conjugados los dobles enlaces se hallan separados por un grupo metileno ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$), y también se les agrupa bajo el término de *ácidos metileno interrumpidos*. Estos son los AGP más extendidos y se reúnen en varias familias según la posición omega del primer doble enlace, como veremos más adelante.

Los AGP conjugados son escasos en las grasas animales y sólo aparecen extensamente en unos pocos aceites vegetales. Los más comunes son los trienos (tres dobles enlaces), como el ácido octadecatrienoico, del que existen siete isómeros naturales conjugados.

Ácidos grasos acetilénicos

Los ácidos grasos acetilénicos¹⁴ se caracterizan por la presencia de uno o más triples enlaces en la cadena hidrocarbonada. La mayoría son compuestos de 18 carbonos con insaturaciones conjugadas que pueden llevar también algún doble enlace (generalmente en posición delta-9). Se nombran anteponiendo el prefijo *di*, *tri*, etc. a la terminación *-inoico* para indicar el número de triples enlaces. Los dobles enlaces deben nombrarse también de la forma habitual, y se debe indicar la posición de toda las insaturaciones. En la notación abreviada se emplea la letra «a» para indicar la presencia del triple enlace. Estos AG son raros en la naturaleza y se encuentran sólo en algunos musgos y aceites de semillas. Los más comunes se presentan en la tabla IV.

Familias de ácidos grasos

Los AGI se han agrupado en varias familias dependiendo de la posición que ocupa el primer doble enlace respecto al extremo metilo terminal, posición que se indica indistintamente mediante las letras

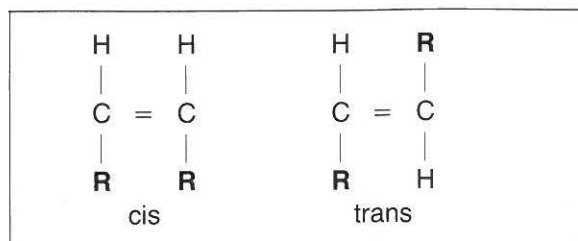


Fig. 3.—Isómeros geométricos *cis-trans*.

Tabla III
Principales familias de ácidos grasos insaturados

Nombre sistemático	Nombre trivial	Notación abreviada	
<i>Familia omega-3</i>			
7, 10, 13-Hexadecatrienoico		16:3 (w-3)	16:3 δ 7,10, 13
9, 12, 15-Octadecatrienoico	α -Linolénico	18:3 (w-3)	18:3 δ 9, 12, 15
6, 9, 12, 15-Octadecatetraenoico	Estearidónico	18:4 (w-3)	18:4 δ 6, 9, 12, 15
8, 11, 14, 17-Eicosatetraenoico		20:4 (w-3)	20:4 δ 8, 11, 14, 17
5, 8, 11, 14, 17-Eicosapentaenoico (EPA)	Timnodónico	20:5 (w-3)	20:5 δ 5, 8, 11, 14, 17
7, 10, 13, 16, 19-Docosapentaenoico (DPA)	Clupanodónico	22:5 (w-3)	22:5 δ 7, 10, 13, 16, 19
4, 7, 10, 13, 16, 19-Docosahexaenoico (DHA)	Cervónico	22:6 (w-3)	22:6 δ 4, 7, 10, 13, 16, 19
<i>Familia omega-6</i>			
9c, 12c-Octadecadienoico	Linoléico	18:2 (w-6)	18:2 δ 9c, 12c
9t, 12t-Octadecadienoico	Linoleáidico	18:2 (w-6)	18:2 δ 9t, 12t
9t, 12c-Octadecadienoico		18:2 (w-6)	18:2 δ 9t, 12c
9c, 12t-Octadecadienoico		18:2 (w-6)	18:2 δ 9c, 12t
6, 9, 12-Octadecatrienoico	Gamma-Linolénico	18:3 (w-6)	18:3 δ 6, 9, 12
8, 11, 14-Octadecatrienoico	Dihomogamma-Linolénico	18:3 (w-6)	18:3 δ 8, 11, 14
11, 14-Eicosadienoico		20:2 (w-6)	20:2 δ 11, 14
5, 8, 11, 14-Eicosatetraenoico	Araquidónico	20:4 (w-6)	20:4 δ 5, 8, 11, 14
7, 10, 13, 16-Docosatetraenoico	Adrénico	22:4 (w-6)	22:4 δ 7, 10, 13, 16
<i>Familia omega-7</i>			
cis-9-Hexadecenoico	Palmitoléico	16:1 (w-7)	16:1 δ 9c
cis-11-Octadecenoico	Asclépico o cis-Vaccénico	18:1 (w-7)	18:1 δ 11c
trans-11-Octadecenoico	Vaccénico	18:1 (w-7)	18:1 δ 11t
7, 10, 13-Eicosatrienoico		20:3 (w-7)	20:3 δ 7, 10, 13
<i>Familia omega-9</i>			
cis-9-Octadecenoico	Oléico	18:1 (w-9)	18:1 δ 9c
trans-9-Octadecenoico	Elaídico	18:1 (w-9)	18:1 δ 9t
cis-11-Eicosenoico	Gondóico	20:1 (w-9)	20:1 δ 11c
cis-15-Tetracosenoico	Nervónico	24:1 (w-9)	24:1 δ 15c
5, 8, 11-Eicosatrienoico	Meádico	20:3 (w-9)	20:3 δ 5, 8, 11

Tabla IV
Algunos ácidos grasos acetilénicos comunes

Nombre sistemático	Nombre trivial	Notación abreviada
6-octadecinoico	Tarírico	18:1 δ 6a
9-Octadecinoico	Estearólico	18:1 δ 9a
cis-9-Octadecene-12-Inoico	Crepenínico	18:2 δ 9c, 12a

«omega (w)» o «n». Las familias más importantes son: omega-3 (n-3), omega-6 (n-6) y omega-9 (n-9) (tabla III), cuyos miembros derivan respectivamente de los ácidos α -linolénico (18:3w-3), linoleico (18:2w-6) y oleico (18:1w-9), por desaturación y elongación de su cadena.

Los mamíferos carecen de los sistemas enzimáti-

cos necesarios para introducir dobles enlaces en las posiciones omega-3 y omega-6 de la cadena hidrocarbonada, por lo que son incapaces de sintetizar de novo los AG de estas series¹⁵. Estos AG deben obtenerlos de la dieta, a partir de fuentes vegetales, y se les considera por ello como *ácidos grasos esenciales (AGE)*.

Desde los trabajos de Burr y Burr en 1929^{16, 17} se ha sabido que las grasas tienen un carácter «esencial» en la dieta de los mamíferos, debido a los requerimientos de ácido linoleico y otros AGP que no pueden ser sintetizados de forma endógena. Sin embargo, las funciones biológicas de estos AGE no se conocieron hasta 1964, cuando se demostró su papel como precursores necesarios en la biosíntesis de las prostaglandinas^{18, 19}.

Actualmente se acepta que hay sólo dos AGE: α -linolénico (18:3 w-3) y linoleico (18:2 w-6), los cuales pueden ser modificados, pero nunca sintetizados, por los tejidos animales. Una vez ingeridos, estos dos AG se metabolizan, principalmente en el hígado, para formar los ácidos omega-3 y omega-6, que son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) y, además, tienen una importante función estructural como integrantes de todas las membranas celulares^{20, 21}.

Familia Omega-3

Los AG omega-3 se caracterizan por tener el primer doble enlace en el C-3, empezando a contar por el carbono metilo terminal (fig. 4). Todos ellos contienen tres o más dobles enlaces y se consideran de-

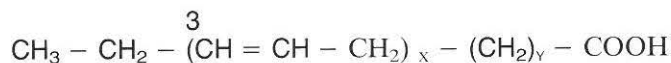
rivados del ácido α -linolénico (18:3w-3), que es el primer miembro de la familia y quizás el más importante. Constituye el principal componente de los aceites de soja y linaza y es abundante en los tejidos fotosintéticos. Durante años se ha dudado de su condición de «esencial», pero hoy se sabe que tiene funciones propias y especializadas a nivel de la retina y el sistema nervioso central²²⁻²⁴, por lo que se le considera dietéticamente necesario.

Los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) están presentes en la mayoría de los aceites de pescado y algas marinas. El EPA (20:5w-3) es precursor de las prostaglandinas y tromboxanos de la serie 3 y de los leucotrienos de la serie 5, aunque constituye un sustrato mucho más pobre que el ácido araquidónico para la acción de la ciclooxigenasa. El DHA (22:6w-3) es un componente habitual de los lípidos de membrana en la mayoría de los tejidos animales, y se encuentra igualmente en las vainas nerviosas.

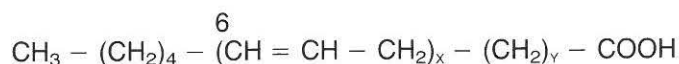
Familia omega-6

Los AG omega-6 tienen su primer doble enlace en el C-6 a partir del extremo metilo terminal (fig. 4). Son ácidos con dos o más doble enlaces y derivan

Familia OMEGA-3 (n - 3)



Familia OMEGA-6 (n - 6)



Familia OMEGA-9 (n - 9)

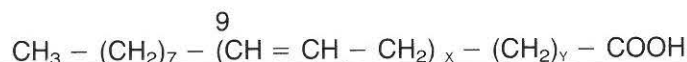


Fig. 4.—Fórmulas estructurales de los ácidos grasos insaturados de las series omega-3, omega-6 y omega-9.

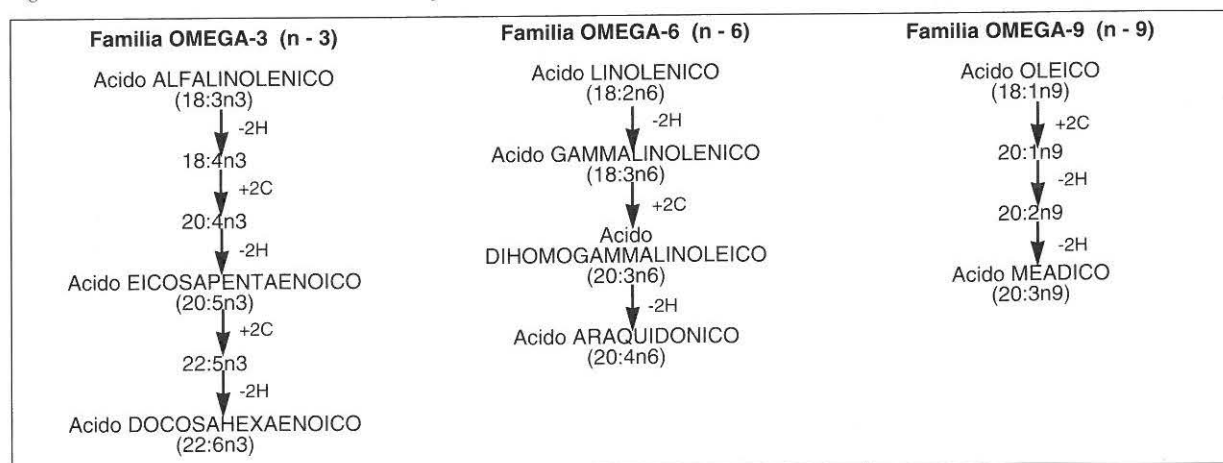


Fig. 5.—Rutas metabólicas de síntesis de las tres principales familias de ácidos grasos insaturados.

del ácido linoleico (18:2w-6), que es el más importante. Este se encuentra en la mayoría de los aceites vegetales en elevadas proporciones y es el ácido graso esencial más abundante en los mamíferos, donde constituye la principal fuente de ácido araquidónico (fig. 5). La deficiencia de ácido linoleico dietético produce multitud de síntomas que han sido bien caracterizados, sobre todo en roedores, y entre los que se incluyen: trastornos del crecimiento, dermatosis y esterilidad^{16, 17, 25-28}.

El ácido araquidónico (20:4w-6) es un precursor directo de los *eicosanoides*, una familia de compuestos de 20 carbonos agrupados fundamentalmente en prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, con múltiples funciones biológicas. La mayoría de la gente, excepto los estrictos vegetarianos, consume algo de este ácido en la dieta, pero la mayor parte de los depósitos corporales se nutren de la conversión del ácido linoleico dietético en ácido araquidónico (fig. 5).

Familia omega-9

Los AG omega-9 llevan el primer doble enlace en el noveno carbono a partir del extremo metilo terminal (fig. 4). El ácido oleico (18:1w-9), monoinsaturado, es el más ampliamente distribuido en la naturaleza y sirve de precursor al resto.

El ácido meádico (20:3w-9) no se encuentra habitualmente en los sujetos normales, pero es característico de los estados deficitarios en AGE. A falta de su sustrato normal, las mismas enzimas que elongan y desaturan los ácidos linoleico y α -linolénico, actuarán también sobre el ácido oleico para producir el eicosatrienoico o meádico (fig. 5). Sin embargo, este ácido no es sustituto válido del ácido araquidónico para la síntesis de eicosanoides, y no alivia los síntomas de la deficiencia de AGE.

Bibliografía

- Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Stampfer MJ y Willett WC: Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 1994, 89:94-101.
- Mann GV: Metabolic consequences of dietary trans fatty acids. *Lancet*, 1994, 343:1268-1271.
- Christie WW, ed. Gas Chromatography and lipids. A practical guide. The Oily Press. Ayr 1989.
- Lehninger AL, ed. Bioquímica, 2.^a ed. Omega. Barcelona, 1984, cap. 11, pp. 285-314.
- De Man JM: Chemical and physical properties of fatty acids. En: Chow CK, ed. Fatty acids in foods and their health implications. Marcel Dekker. New York, 1992, pp. 17-45.
- IUPAC: IUPAC definitive rules for nomenclature of organic chemistry. *J Am Chem Soc*, 1960, 82:5545.
- IUPAC-IUB Commission of Biochemical Nomenclature. The nomenclature of lipids. *Biochem J*, 1967, 105:897-902.
- Gunstone FD y Herslöv BG, eds. A lipid glossary. The Oily Press. Ayr 1992.
- Emken EA: Nutrition and biochemistry of trans and positional fatty acid isomers in hydrogenated oils. *Ann Rev Nutr*, 1984, 4:339-376.
- Craig-Schmidt MC: Fatty acid isomers in foods. En: Chow CK, ed. Fatty acids in foods and their health implications. Marcel Dekker. New York, 1992, pp. 365-398.
- Enig MG, Pallansch L, Sampugna J y Keeney M: Fatty acid composition of the fat in selected food items with emphasis on trans components. *J Am Oil Chem Soc*, 1983, 60:1788-1795.
- Slover HT, Thompson RH, Davis CS y Merola GV: Lipids in margarines and margarine-like foods. *J Am Oil Chem Soc*, 1985, 62:775-786.
- Enig MG, Atal S, Keeney M y Sampugna J: isomeric trans fatty acids in the U.S. diet. *J Am College Nutr*, 1990, 9:471-486.
- Lobb K: Fatty acid classification and nomenclature. En: Chow CK, ed. Fatty acids in foods and their health implications. Marcel Dekker. New York, 1992, pp. 1-16.
- Nelson GJ: Dietary fatty acids and lipid metabolism. En: Chow CK, ed. Fatty acids in foods and their health implications. Marcel Dekker. New York, 1992, pp. 437-471.
- Burr GO y Burr MM: New deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem*, 1929, 82:345-367.
- Burr GO y Burr MM: On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem*, 1930, 86:587-619.
- Bergstrom S, Danielsson H y Samuelsson B: The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid: prostaglandin and related factor 32. *Biochim Biophys Acta*, 1964, 90:207-210.
- Van Dorp DA, Beerthuis RK, Nugteren DH y Vankeman H: The biosynthesis of prostaglandins. *Biochim Biophys Acta*, 1964, 90:204-207.
- Bernsohn J y Spitz FJ: Linoleic and linolenic acid dependency of some brain membrane-bound enzymes after lipid deprivation in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 1974, 57:293.
- MEad JF: The non-eicosanoid functions of the essential fatty acids. *J Lipid Res*, 1984, 25:1517.
- Wheeler TG, Benolken RM y Anderson RE: Visual membranes: specificity of fatty acids precursors for the electrical response to illumination. *Science*, 1975, 27:1312.
- Bivins BA; Bell R, Rapp RP y Griffen WO: Linoleic acid versus linolenic acid: what is essential. *JPEN*, 1983, 7:473.
- Neuringer M y Conner WE: n-3 fatty acids in the brain and retina: evidence for their essentiality. *Nutr Rev*, 1986, 44:285.
- Alfin-Slater RB y Aftergood L: Essential fatty acids. *Physiol Rev*, 1968, 48:758.
- Holman RT: Essential fatty acid deficiency. *Prog Chem Fats Other Lipids*, 1971, 9:275.
- Rivers JPW y Frankel TL: Essential fatty acid deficiency. *Br Med Bull*, 1981, 37:59.
- Yamanaka WK, Clemans GW y Hutchinson ML: Essential fatty acids deficiency in humans. *Prog Lipid Res*, 1981, 19:187.

Metabolismo hepático del colesterol

V. García Mediavilla, J. E. Bayón Darkistade, J. M. Culebras Fernández, F. Jorquera Plaza y Fructuoso García Díez

Unidad de Investigación. Hospital de León y Departamento de Fisiología. Farmacología y Toxicología. Universidad de León. España.

Resumen

El colesterol es un componente esencial de todos los tejidos, ya que forma parte de la estructura de las membranas celulares y es un precursor inmediato de una serie de sustancias esenciales tales como vitaminas, hormonas esteroideas y ácidos biliares.

En condiciones fisiológicas las entradas y salidas de colesterol en el organismo están coordinadas y equilibradas con el objeto de garantizar la disponibilidad de las cantidades adecuadas de colesterol para satisfacer las necesidades de los distintos tejidos (fig. 1). En condiciones patológicas hay un desequilibrio entre estos mecanismos, lo que lleva a un incremento en los niveles circulantes de colesterol dando lugar a procesos patológicos como hiperlipemias, aterosclerosis y cálculos biliares. El hígado juega un papel central en la regulación de la homeostasis del colesterol. La molécula entra en el hígado en forma de quilomicrones y lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediante receptores lipoproteicos y es este órgano el más importante en la biosíntesis *de novo* del colesterol a partir del acetyl-coenzyma A, mediante una reacción enzimática en cascada en la que la enzima 3-hidroxi-3 metil glutaril CoA reductasa (HMG-CoA) es la clave de todo el proceso. El colesterol se encuentra en el hígado en forma de ésteres de colesterol o como colesterol libre.

Las dos vías más eficaces para la eliminación del colesterol corporal se encuentran dentro del hígado con la degradación del compuesto a ácidos biliares y la secreción biliar del colesterol. La conversión a ácidos biliares recorre una serie de pasos enzimáticos en los que la formación de 7 α -hidroxicolesterol por la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa es clave en todo el proceso. La secreción biliar de colesterol es de 600 mg/día.

Tanto la abundancia y universalidad del colesterol en los seres vivos como sus implicaciones clínicas ponen de manifiesto la importancia y el interés de este compuesto.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:37-42)

Palabras clave: Hígado. Colesterol.

Correspondencia: Fructuoso García Díez.
Unidad de Investigación.
Hospital de León.
Altos de nava, s/n.
24071 León.

Recibido: 30-VI-1995.
Aceptado: 19-IX-1995.

CHOLESTEROL HEPATIC METABOLISM

Abstract

Cholesterol is an essential component of all tissues, as it is a part of the structure of cell membranes, and it is an immediate precursor of a series of essential substances such as vitamins, steroid hormones, and bile acids.

Under physiologic conditions, the intake and output of cholesterol in the organism is coordinated and balanced with the aim of guaranteeing the availability of adequate amounts of cholesterol to satisfy the needs of the different tissues (fig. 1). Under pathological conditions there is an imbalance between these mechanism, which leads to an increase in the circulating levels of cholesterol, leading to pathological processes such as hyperlipemias, atherosclerosis and bile stones. The liver plays a central role in the regulation of the homeostasis of cholesterol. The molecule enters the liver in the form of chylomicrons and low density lipoproteins (LDL), through lipoprotein receptors, and this is also the most important organ for the *de novo* biosynthesis of cholesterol from acetyl coenzyme A, by means of a cascade enzyme reaction in which the enzyme 3-hydroxy-3 methyl glutaryl CoA reductase (HMG-CoA) is the key of the entire process. Cholesterol is found in the liver in the form of cholesterol esters or as free cholesterol.

The two most effective ways of eliminating body cholesterol are found in the liver, with the degradation of the compound to bile acids and the biliary secretion of cholesterol. The conversion to bile acids takes place through a series of enzymatic steps in which the formation of 7-alpha-hydroxycholesterol by the enzyme cholesterol 7-alpha-hydroxylase is the key of the process. The biliary secretion of cholesterol is 600 mg/day.

Both the abundance and the universality of cholesterol in living things as its clinical implications emphasize the importance and interest of this compound.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:37-42)

Key words: Liver. Cholesterol.

Introducción

El colesterol es un componente esencial para todos los tejidos, ya que forma parte de la estructura de las membranas celulares y es el precursor inmediato de una serie de sustancias esenciales como vitaminas, hormonas esteroideas y ácidos biliares, jugando un papel importante en la patogenia de hiperlipidemias, aterosclerosis y cálculos biliares¹, utilizándose como marcador del estado nutricional².

El *pool* de colesterol total en el individuo permanece prácticamente constante. Así, un hombre de 70 kg de peso tiene aproximadamente 100 g de colesterol, mientras que una rata de 0,2 kg de peso contiene 0,3 g de esteroides totales. La incorporación de colesterol a este *pool* corporal procede de la absorción intestinal del presente en la dieta o de su síntesis *de novo* a partir del acetil-coenzima A^{3,4}. Dicha síntesis tiene lugar en prácticamente todos los tejidos, pero es esencialmente activa en hígado, corteza renal, intestino, piel y aorta. La síntesis *de novo* del colesterol varía de unas especies a otras y dentro de una misma especie en función de la edad, el estado nutricional y otros factores, superando la cantidad de colesterol sintetizada en el hombre en dos o tres veces la absorbida, mientras que en la rata ocurre lo contrario, ya que en este animal el colesterol de síntesis es muy inferior a lo absorbido cuando la dieta es rica en este compuesto⁵. La biosíntesis de colesterol en el hombre se estima que es de 600 a 900 mg/día, mientras que las entradas con la dieta son de entre 300 y 500 mg/día⁵.

El colesterol incorporado o sintetizado *de novo* puede eliminarse a través de dos vías: por una parte, la molécula puede secretarse, sin sufrir modificaciones previas, a través de secreciones oleosas de las células de la piel (85 mg/día) y con la secreción biliar de colesterol (600 mg/día). De forma alternativa, el colesterol puede ser metabolizado a otros productos como los ácidos biliares (500-600 mg/día) y esteroides adrenales o gonadales (500 mg/día) que, a

su vez, son excretados a través de la orina o del tracto gastro-intestinal⁶.

El propio colesterol ejerce un control muy fino sobre su balance en el organismo. Así, cuando se reduce la cantidad de colesterol en la dieta o cuando se acelera su eliminación (por ejemplo, en la interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares), aumenta su síntesis en intestino e hígado, mientras que un incremento en su llegada a los distintos tejidos, da lugar a una inmediata inhibición de la síntesis *de novo*. El colesterol o sus metabolitos (por ejemplo, las formas oxigenadas de los esteroides, formadas por la acción de hidroxilasas mitocondriales sobre el colesterol, o los ácidos biliares) o los dos, ejercen una inhibición indirecta sobre la enzima que controla su síntesis, bien a través de un sistema de control en cascada, bien modulando la velocidad de su síntesis o de las enzimas que controlan su degradación⁷.

El hígado juega un papel central en la regulación y homeostasis del colesterol corporal. En circunstancias fisiológicas, las entradas y salidas de colesterol están coordinadas y balanceadas con el fin último de preservar la homeostasis^{8,9}. El colesterol hepático procede del que llega en forma de lipoproteínas LDL y HDL remanentes que es incorporado a los receptores lipoproteicos hepáticos y de la biosíntesis *de novo* del colesterol a partir del acetil-CoA^{9,10}. El hígado es el órgano más importante en la biosíntesis del colesterol, que tiene lugar en una reacción enzimática en cascada en la que la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA reductasa es la clave de todo el proceso⁹.

El colesterol se encuentra dentro del hígado en forma de colesterol esterificado y colesterol libre. El intercambio entre estos dos compartimentos es realizado por la enzima acil-CoA a colesterol-acil-transferasa que esterifica el colesterol libre y la enzima citosólica colesterol éster hidroxilasa que hidroliza los ésteres del colesterol¹⁰.

Las dos vías más eficaces para la eliminación del

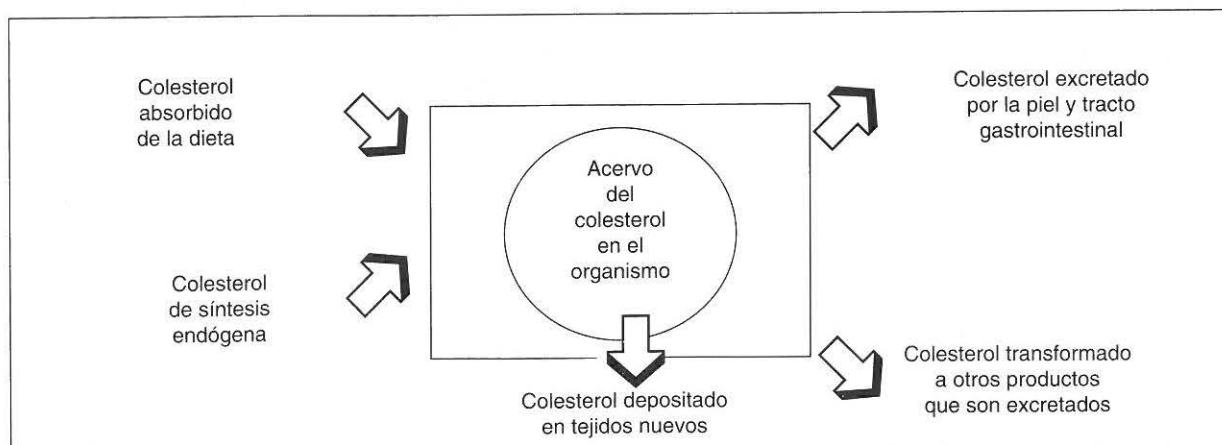


Fig. 1.—Esquema general del balance de colesterol en el organismo.

colesterol se encuentran dentro del hígado con la degradación del compuesto a ácidos biliares y la secreción biliar de colesterol. La conversión de colesterol a ácidos biliares recorre una serie de vías enzimáticas en las que la formación de 7α -hidroxicolesterol por la enzima colesterol 7α -hidroxilasa es el paso clave de todo el proceso¹¹. La formación de VLDL es otra vía de salida del colesterol del hígado. El colesterol dentro de las VLDL se incorpora al plasma intercambiándose con el colesterol de los tejidos pero, eventualmente, regresa al hígado como LDL colesterol¹².

Homeostasis del colesterol

La homeostasis del colesterol se consigue mediante varios mecanismos de retroalimentación que implican la regulación del biosíntesis de los receptores LDL, esterificación e hidrólisis enzimática del colesterol, biosíntesis y actividad de la HMG-CoA reductasa, biosíntesis y actividad de la colesterol 7α -hidroxilasa y secreción biliar de colesterol¹⁰.

Los receptores LDL hepáticos están presentes en gran número en el órgano y juegan un papel central en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol, proporcionando el mismo a los hepatocitos y a otras células. Estos receptores de membrana LDL son glicoproteínas que contienen 839 aminoácidos y se organizan en cinco regiones con función independiente¹³⁻¹⁵. Como resultado de la llegada de colesterol a los receptores LDL hepáticos, la biosíntesis intrahepática del compuesto es deprimida, mientras se incrementa la esterificación del colesterol por la enzima acil-CoA colesterol-acil-transferasa¹⁶. Por otra parte, el exceso de colesterol disminuye la biosíntesis de receptores LDL a nivel de transcripción genética¹⁷. Estos ésteres del colesterol pueden ser secretados dentro de las VLDL y vehiculizados al plasma o pueden ser hidrolizados por la enzima colesterol éster hidroxilasa y pasar a formar parte del *pool* hepático de colesterol libre, que es la mayor fuente de colesterol destinado a ser eliminado por la vía de su conversión a ácidos biliares o a su secreción en forma de colesterol biliar^{16, 18}. En vivo las mayores actividades de la enzima acil-CoA colesterol-acil-transferasa son el colesterol y el mevalonato¹⁹. Algunas hormonas, como la progesterona, inhiben a la enzima²⁰, mientras que los estrógenos la estimulan²¹.

La enzima colesterol éster hidroxilasa tiene un papel en la regulación del colesterol libre hepático estimulando el paso de colesterol libre a colesterol esterificado²². El tamaño del *pool* de colesterol libre en el hígado puede ser alterado por manipulación de estas enzimas, modificándose los niveles de la síntesis de ácidos biliares y la secreción biliar del colesterol²³.

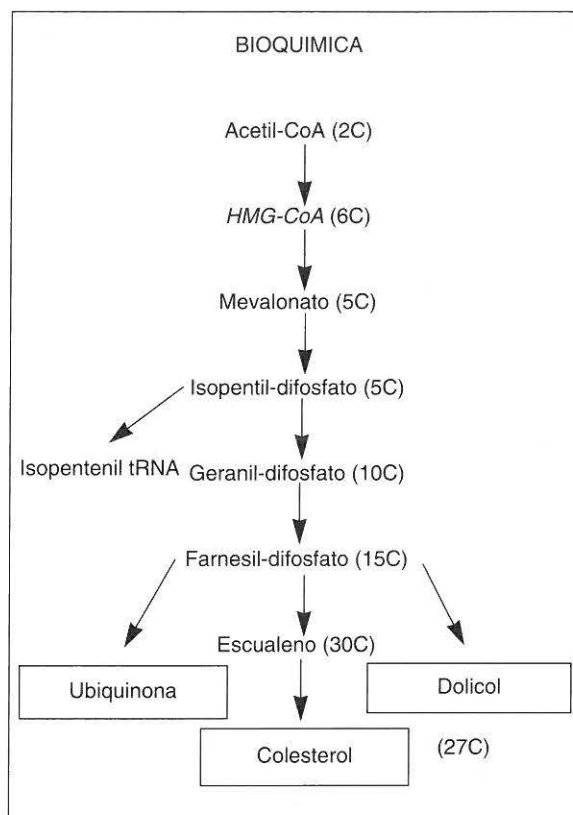


Fig. 2.—Esquema simplificado de la síntesis de colesterol en el hombre.

Biosíntesis hepática del colesterol

La biosíntesis del colesterol a partir del acetil-CoA se desarrolla en numerosos pasos enzimáticos²⁴. Podemos dividirla en las siguientes etapas²⁵ (fig. 2):

- a) Formación de mevalonato a partir de acetil coenzima A.
- b) Transformación de mevalonato en escualeno.
- c) Transformación del escualeno en colesterol.

El principal punto de regulación de la biosíntesis de colesterol se establece a nivel de la enzima que convierte hidroxi-metil-glutaril-CoA en mevalonato y que se denomina 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa²⁶.

La 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa es una glicoproteína integral de la membrana del retículo endoplasmático, formada por dos subunidades de unos 100.000 daltons. Tiene una parte altamente hidrofóbica orientada al lumen de dicho retículo, donde se encuentra la porción hidrocarbonatada y terminal-NH₂, y una parte hidrofílica orientada al citoplasma, que es donde se encuentra sus sitios activo y regulador²⁷.

Se conocen tres formas de control de la HMG-CoA reductasa:

1. A largo plazo, mediante cambios a nivel de síntesis o degradación.
2. Por variación en la fluidez de la membrana a la que se encuentra anclada, de forma que la incorporación de colesterol u otros esteroides a la misma

la distorsionan y hacen que disminuya su actividad.

3. A corto plazo, por mecanismo de fosforilación y desfosforilación²⁸⁻³⁰.

El control de la enzima 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoA reductasa a largo plazo se realiza a nivel de la transcripción de los genes que codifican su síntesis o la de las enzimas que controlan su degradación²⁵

El control a corto plazo de la enzima se logra mediante distintos sistemas de protein-quinasa que modulan la fosforilación de la molécula y facilitan su inactivación. Por acción de una fosfatasa la enzima se desfosforila, pasando a su forma activa. La enzima es sensible a hormonas, de forma que la insulina facilita su desfosforilación y el glucagón su fosforilación²⁷.

Normalmente existe un paralelismo entre la síntesis de ácidos biliares y la del colesterol en el hígado. A pesar de ello, y aunque los cambios de actividad de sus respectivas enzimas claves, la colesterol 7 α -hidroxilasa y la 3-hidroxi-3 metil-glutaril CoA reductasa se realizan por lo general en paralelo, no se cree que haya una relación directa en el control de estas enzimas. Sin embargo, en condiciones en las que disminuye la actividad de la enzima clave de la síntesis de ácidos biliares (colesterol 7 α -hidroxilasa), baja la concentración de aquellos. Dado que algunos ácidos biliares como los ácidos quenodesoxicólico y ursodesoxicólico son inhibidores de la síntesis de colesterol a nivel de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA reductasa, la concentración reducida de aquellos puede dar lugar a un incremento de la actividad de esta vía. Como consecuencia, la bilis se enriquece en colesterol con relación al contenido de ácidos biliares, con lo que se induce la formación de cálculos⁵.

Degradación del colesterol a ácidos biliares

El precursor común de los ácidos biliares (cólico y quenodesoxicólico) es el colesterol y la primera reacción de síntesis en el proceso es la hidroxilación por la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa, que se considera la llave de toda la vía sintética³¹.

Esta enzima es microsómica y con características funcionales similares a las demás monooxigenasas que participan en la vía de la síntesis de ácidos biliares. Sin embargo, a diferencia de las demás, es inhibida específicamente por los ácidos biliares y su actividad varía de forma paralela a como lo hace la síntesis global de ácidos biliares aumentando, por ejemplo, cuando se incrementa la cantidad de colesterol en la dieta y disminuyendo en situaciones de deficiencia de vitamina C. La regulación de la enzima mediante retroalimentación negativa se realiza a nivel de transcripción genética³².

Se ha demostrado de forma evidente que el taurocolato regula directamente la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa, más que por la supresión de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa. La infusión de

taurocolato suprime la actividad de la colesterol 7 α -hidroxilasa³³.

El papel del colesterol en la regulación de la colesterol 7 α -alfa-hidroxilasa es más controvertido, en parte, por una incompleta comprensión de la relación entre la síntesis de colesterol y su degradación. Se acepta que el colesterol o sus metabolitos ejercen un control sobre la actividad de la enzima, aumentando su actividad cuando aumentan los niveles de aquellos¹⁰. Sin embargo, otros autores han encontrado una disminución de la actividad de la colesterol 7 α -hidroxilasa en animales diabéticos con dietas ricas en colesterol comparados con grupos control con idéntica dieta³⁴. La administración de colestiramina, que induce una malabsorción de los ácidos biliares, produce una estimulación de la actividad de la colesterol 7 α -hidroxilasa³⁵.

Secreción biliar de colesterol

En condiciones fisiológicas, la secreción de colesterol a la bilis está estrechamente ligada a la secreción de ácidos biliares para formar micelas mixtas, que incorporan cantidades relativamente grandes de fosfolípidos. No se conoce bien la forma concreta en que las secreciones de colesterol y fosfolípidos se asocian a la de ácidos biliares. Se ha sugerido que las micelas mixtas podrían originarse en el interior de los hepatocitos^{10, 36}. Sin embargo, esto parece improbable ya que las concentraciones intracelulares de ácidos biliares (0,2 mM) están muy por debajo del rango micelar³⁷.

El colesterol y los ácidos biliares son sintetizados en el retículo endoplasmático del hepatocito; los dominios en que éstos se sintetizan se cree que son diferentes, aunque el colesterol sea el precursor de los ácidos biliares. El transporte de colesterol desde el retículo endoplasmático a la bilis se produce probablemente en forma de vesículas de membrana que contienen también fosfolípidos, vesículas que posteriormente se funden con la membrana canalicular del hepatocito³⁷.

Diversas observaciones parecen indicar una relativa disociación entre la secreción de ácidos biliares y de lípidos. Así, por ejemplo, la colchicina reduce la secreción de lípidos biliares a concentraciones que tienen poco efecto sobre la secreción de ácidos biliares⁶. Además, mediante técnicas de perfusión y muestreo en cortos períodos de tiempo, se ha visto que la secreción de ácidos biliares precede a la secreción de colesterol y fosfolípidos en 4-7 minutos³⁸. De todos modos se admite que, aunque la secreción de ácidos biliares y la de lípidos biliares son procesos separados, el primero normalmente controla al segundo mediante mecanismos que aún no han sido perfectamente definidos^{38, 39}.

Se ha indicado que los ácidos biliares, por sus propiedades detergentes, son capaces de arrastrar can-

tidades limitadas de componentes de la membrana canalicular, sin que ello suponga la ruptura de la misma. En este sentido, se ha sugerido que la secreción biliar de lípidos involucra la creación de «microrregidones» específicas en la membrana canalicular, resultantes de la fusión de vesículas lipídicas intracelulares, que se desplazan hasta la membrana canalicular para reponer el colesterol y los fosfolípidos extraídos por la acción detergente de los ácidos biliares. Estos microdominios serían más fluidos que el resto de la membrana y, por consiguiente, más susceptibles al ataque de los ácidos biliares³⁸.

Una vez en la bilis, los fosfolípidos y el colesterol forman, bien vesículas, bien micelas mixtas con los ácidos biliares⁴⁰. Las vesículas son capaces de mantener una relación colesterol/fosfolípidos más alta que las micelas; por ello, la conversión de estas vesículas (formas menos estables) en micelas (más estables) originaría una bilis más saturada o sobresaturada en colesterol⁴¹.

Mientras que los fosfolípidos biliares proceden de la síntesis hepática, sólo una parte del colesterol que se secreta a la bilis deriva directamente de la síntesis *de novo* en el hígado. Así, en la rata, el 18 % del colesterol secretado procede de nueva síntesis. Cuando se incrementa la síntesis hepática por administración de colestiramina la proporción se eleva hasta un 34 %; por el contrario, cuando se inhibe por adición de colesterol en la dieta o por el ayuno, la contribución del colesterol de nueva síntesis al total del colesterol biliar se reduce a un 4 %. Sin embargo, estas manipulaciones experimentales no modifican significativamente la secreción biliar del compuesto en esta especie^{42, 43}.

La secreción de colesterol es apreciable incluso cuando las de ácidos biliares y fosfolípidos son muy bajas. Tal observación podría indicar la existencia de al menos dos vías de secreción de lípidos biliares; una con una relación colesterol/fosfolípidos próxima al valor normal, que es modulada de algún modo por la cantidad de ácidos biliares secretados desde la célula; y la segunda, con una relación colesterol/fofolípidos más alta, que sería independiente o menos dependiente que la anterior de la secreción de ácidos biliares³⁸.

Bibliografía

- Schonfeld G, Patsch W, Rudell LL, Nelson C, Epstein M y Olson R: Effect of dietary cholesterol and fatty acids on plasma lipoproteins. *J Clin Invest*, 1982, 69:1072-1080.
- Queralt L, Laguens G, Elosegui LM, Miguelena JM, Lozano R y Celaya S: Use of cholesterol, serum albumin and short life protein as markers of nutritional status after preoperative total parenteral nutrition. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1992, 7:49-53.
- Russell DW y Setchell KD: Bile acid biosynthesis. *Biochemistry*, 1992, 31:4737-4749.
- Dietschy JM: Regulation of cholesterol metabolism in man and other species. *Klin Wochenschr*, 1984, 62:338-345.
- Turley SD y Dietschy JM: The metabolism and excretion of cholesterol by the liver. En *The Liver: Biology and Pathobiology*, I M Arias, W B Jacoby, H Popper, D Schachter, D A Schafritz, Raven Press, Nueva York, 1988, 617-641.
- Marzolo MP, Rigotti A y Nervi F: Secretion of biliary lipids from hepatocytes. *Hepatology*, 1990, 12:134S-142S.
- Brown MS y Goldstein JL: Multivalent feedback regulation of HMG-CoA-reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res*, 1980, 21:505-517.
- Vlahcevic ZR, Pandak WM, Heuman DM y Hylemon PB: Function and regulation of hydroxylases involved in the bile acid biosynthesis pathways. *Sem Liver Dis*, 1992, 12:403-419.
- Russel DW: Cholesterol biosynthesis and metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1992, 6:103-110.
- Vlahcevic RZ, Hylemon PB y Chiang JYL: Hepatic cholesterol metabolism. En: *The Liver Biology and Pathobiology*. Eds. IM Arias, H Popper, WB Jacoby, D Schachter, RDA Schafritz. Raven Press, Nueva York, 1994, 379-390.
- Jones MP, Pandak WM, Heuman DM, Chiang JY, Hylemon PB y Vlahcevic ZR: Cholesterol 7 α -hidroxilase: evidence for transcriptional regulation by cholesterol or metabolic products of cholesterol in the rat. *J Lipid Res*, 1993, 34:885-892.
- Russell DW, Brown MS y Goldstein JL: Different combinations of cysteine-rich repeats mediate binding of low-density lipoprotein receptors to two different proteins. *J Biol Chem*, 1989, 264:21682-21688.
- Goldstein JL, Brown MS, Anderson RGW, Russel DW y Schneider WJ: Receptor mediated endocytosis. Concept merging from the LDL receptor systems. *Ann Rev Cell Biol*, 1985, 1:1-39.
- Brown MS y Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, 232:34-47.
- Yamamoto T, Davis CG y Brown MS: The human LDL receptor: a cysteine rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*, 1984, 39:27-38.
- Erickson SK, Schremsbury A, Brooks C y Meyer DJ: Rat liver acyltransferase A: Cholesterol acyltransferase: its regulation in vivo and some of its properties in vitro. *J Lipid Res*, 1980, 21:930-941.
- Russell DW, Yamamoto T y Schneider WJ: cDNA cloning of the bovine low-density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80:7501-7505.
- Drevon CA: Cholesterol ester metabolism in fat and cholesterol and fat fed guinea pigs. *Atherosclerosis*, 1978, 30:123-126.
- Suckling KE y Stange EF: Role of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in cellular cholesterol metabolism. *J Lipid Res*, 1985, 26:647-671.
- Del Pozo R, Nervi F, Covarrubias C y Ponco B: Reversal of progesterone-induced biliary cholesterol output by dietary cholesterol and ethynil estradiol. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 753:164-172.
- Davis RA, Showalter R y Kern F: Reversal by triton WR-1339 of ethynyl-estradiol-induced hepatic cholesterol esterification. *Biochem J*, 1978, 174:45-51.
- Ghosh S y Grogan WM: Activation of rat liver cholesterol ester hydrolase by cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C. *Lipids*, 1989, 24:733-736.
- Grogan WM, Bailey ML, Heuman DM y Vlahcevic ZR: Effects of perturbations in hepatic free and esterified cholesterol pools on bile acid synthesis, cholesterol 7 α -hidroxilase, HMG-CoA-reductase acyl-CoA: cholesterol acyltransferase and cytosolic cholesterol ester hydrolase. *Lipids*, 1991, 26:907-914.
- Rilling HC y Chayet LT: Biosynthesis of cholesterol. En *Sterols and Bile Acids*. Ed. H Danielsson, J Sjovall. Elsevier, Amsterdam, 1985, 1-39.
- Goldstein JL y Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, 1990, 343:425-430.

26. Rodwell DS, Norstrom JL y Mitschelen JJ: Regulation of HMG-CoA reductase. *Adv Lipid Res*, 1976, 14:1-74.
27. Herrea E: Metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares. *Bioquímica*, 2.^a edición. Interamericana, 1991, 644-665.
28. Brown MS y Goldstein JL: Multivalent feedback regulation of HMG-CoA-reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res*, 1980, 21:505-517.
29. Beg ZH, Stonik JA y Brewer HB: Modulation of the enzymatic activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by multiple kinase systems involving reversible phosphorylation: a review. *Metabolism*, 1987, 36:900-917.
30. Kennelly PJ y Rodwell VW: Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by reversible phosphorylation-dephosphorylation. *J Lipid Res*, 1985, 26:903-914.
31. Shefer S, Hauser S, Bkery Y y Mosbach EH: Biochemical site of regulation of bile acids biosynthesis in the rat. *J Lipid Res*, 1970, 11:404-411.
32. Molowa DT, Chen WS, Cimisi GM y Tan CP: Transcriptional regulation of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene. *Biochemistry*, 1992, 31:2539-2544.
33. Pandak WM, Vlahcevic ZR, Chiang JL, Heuman DM y Hylemon PB: Bile acid synthesis. Regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase by taurocholate and mevalonate. *J Lipid Res*, 1992, 33:659-658.
34. O'Mere NM, Deveryr A, Owens D, Collins PB, Johnson AH y Tomkin GH: Serum lipoproteins and cholesterol metabolism in two hypercholesterolaemic rabbit models. *Diabetologia*, 1991, 34:139-143.
35. Shefer S, Nguyen BL, Salen G, Ness GC, Cohwdhary YR, Lerner S, Batta A y Tint GS: Differing effects of cholesterol and taurocholate on steady state hepatic HMG-CoA reductase and cholesterol 7 α -hydroxylase activities and mRNA levels in the rat. *J Lipid Res*, 1992, 33:1193-1200.
36. Hay DW y Carey MC: Chemical species of lipids in bile. *Hepatology*, 1990, 12:16S.
37. Coleman R: Biochemistry of bile secretion. *Biochem J*, 1987, 244:249-261.
38. Coleman R, Rahman K, Bellringer ME, Kan K y hamlin S: Secretion of biliary lipids and its control. In *Trends in Bile Acid Research*. Ed. G Stiehl, A Strefl, W Gerok. Kluwer Academic Publ, Dordrecht, 1989, 161-175.
39. Nathanson MH y Boyer JL: Mechanisms and regulation of bile secretion. *Hepatology*, 1991, 14:551-556.
40. Somjen GT, Marikovsky Y, Leikes P y Gilat T: Cholesterol-phospholipid vesicles in human bile- an ultrastructural study. *Biochim Biophys Acta*, 1986, 879:14-21.
41. Cohen DE y Carey MC: Physical chemistry of biliary lipids during bile formation. *Hepatology*, 1990, 12:143S-148S.
42. Turley SD y Dietschy JM: The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat. *J Biol Chem*, 1981, 256:2438-2446.
43. Nervi F, Marinovic Y, Rigotti A y Ulloa N: Regulation of biliary cholesterol secretion-functional relationship between the canalicular and sinusoidal cholesterol secretory pathways in the rat. *J Clin Invest*, 1988, 82:1818-1827.

Internacional

Some characteristics of nutrition metabolism and hormone control during the first 24 hours in neonatal calves

L. Chen, X. Z. Mao, Z. K. Zhu, W. L. Qin y S. Y. Zhang

Laboratory of Animal Physiology and Biochemistry, College of Veterinary Medicine, Manking Agricultural University, China.

Abstract

Six male Holstein calves of spontaneous delivery and with jugular vein catheter were chosen to study the characteristics of nutrition metabolism and hormone control during the first 24 h of age after birth. The results showed that plasma fructose (Fru) and lactic acid (LA) concentrations were highest at birth, fell significantly during the first 2 h of life, and then dropped further until 24 h. Glucose (Glu) increased at 0.5 h after birth, followed by a gradual decrease until 8 h, with a general upward trend thereafter. Free fatty acid (FFA) was very low at birth, rose rapidly within 2 h of life, and kept a relatively high concentration thereafter. Total protein (TP) had not obvious change and fluctuated at a low level during the first 24 h of age. The rise of insulin (Ins) at 1 h of age was observed, with a downward tendency thereafter. Plasma cortisol (Cort) level was high during 1 h of age and tend to drop thereafter. An obviously rising tendency of T_4 and T_3 was found during the first 4 h of life, followed by their keeping relatively high levels although decreasing constantly in neonatal calves.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:43-46)

Key words: Neonatal calf. Nutrition. Metabolism. Hormone control.

ALGUNAS CARACTERISTICAS DEL METABOLISMO NUTRITIVO Y DEL CONTROL HORMONAL DURANTE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE VIDA EN TERNEROS

Resumen

Para el estudio del metabolismo nutritivo y del control hormonal se utilizaron durante las primeras veinticuatro horas de vida seis terneros Holstein nacidos de parto normal y con un catéter en la vena yugular. Se comprobó que las concentraciones de ácido láctico (LA) y de fructosa (Fru) fueron máximas en el momento de nacer, para disminuir de manera significativa a las dos horas y disminuir aún más hasta las veinticuatro horas. La glucosa (Glu) aumentó a los treinta minutos del nacimiento, seguido de un descenso gradual hasta las ocho horas, con una tendencia posterior hacia la subida. Los ácidos grasos libres (FFA) estaban bajos al nacer, subieron muy rápidamente en las primeras dos horas y se mantuvieron relativamente altos a partir de entonces. Las proteínas totales (TP) no mostraron cambios evidentes, fluctuando en niveles bajos a lo largo de las veinticuatro horas. Se observó una subida de insulina (Ins) en la primera hora con tendencia a bajar a partir de entonces. Los niveles de cortisol en plasma (Cort) eran altos durante la primera hora y tendieron a caer a partir de entonces. Hubo una tendencia evidente hacia la subida de T_4 y T_3 durante las primeras cuatro horas, seguida de una estabilización a nivel alto pero con cierta tendencia a disminuir durante el resto del período estudiado.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:43-46)

Palabras clave: Ternera recién nacida. Nutrición. Metabolismo. Control hormonal.

Introduction

The first 24 h of a newborn's life are the most critical ones for their survival. Energy demands are high and physiological adjustments to the new environment are great. Thereafter, it is important to study these adjustments to obtain valuable information for introducing science feeding regime, defending neonatal diseases and improving production and to of-

Correspondence: Xin Zhi Mao.
Prof. of ANimal Physiology.
College of Veterinary Medicine.
Nanking Agricultural University, Nanjing 210095. China.

Recibido: 11-VII-1995.

Aceptado: 1-IX-95.

fer experiment data of animals for enriching comparative physiology and development physiology.

Postnatal changes in blood nutrient metabolites and hormones of calves have been studied extensively¹⁻¹⁰. However, previous studies have been concerned primarily with animals aged older than 24 h after birth. Characteristics of the nutrition metabolism and hormone control during 24 h of age after birth have been not studied systemically although having gained some important results¹¹⁻¹³. The objective of this experiment was to study further the characteristics of nutrition metabolism and hormone control during the first 24 h of life in neonatal calves.

Material and Methods

Experimental animals and procedures

Six spontaneously delivered Holstein male calves weighing 30-50 kg at birth from 1 to 3 gestations of the dairy cows were chosen and a vinyl catheter inserted into the jugular vein with aseptic technique immediately after birth. Calves were removed from their maternal cows and placed in individual pens not feeding colostrum. Blood samples of 5.0 ml were collected just at birth and 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 h post-partum, and transferred immediately to tubes containing heparin used as an anticoagulant as well as same volume of physiological solution was infused into jugular vein. All heparinized blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 30 min to separate the plasma stored at -20 °C until for biochemical analysis.

Biochemical analyses

The plasma levels of insulin (Ins), cortisol (Cort), triiodothyroxine (T₃) and thyroxine (T₄) and plasma concentrations of glucose (Glu) and total protein (TP) were measured by the commercial reagent kits which were produced by the Institute of Shanghai Bioproducts (Shanghai, 20050) and the detailed procedures of the assay were taken according to the kit instructions. The intra and inter assay coefficients of variation of the double antibody radioimmunoassay (RIA) kits for Ins, Cort, T₃ and T₄ with ¹²⁵I-labelled hormones were 2.40 and 7.10 %, 2.92 and 8.30 %, 5 and 10 %, 5 and 10 %, respectively. Fructose (Fru) was measured with colorimetric method¹⁴, Lactic acid (LA) with lactic dehydrogenase method¹⁵, free fatty acid (FFA) with once extracted colorimetry⁹.

Statistical analyses

All data were taken by statistical analyses. Means and standard errors were used throughout. The significance of differences was evaluated by means of the conventional Student's t-test.

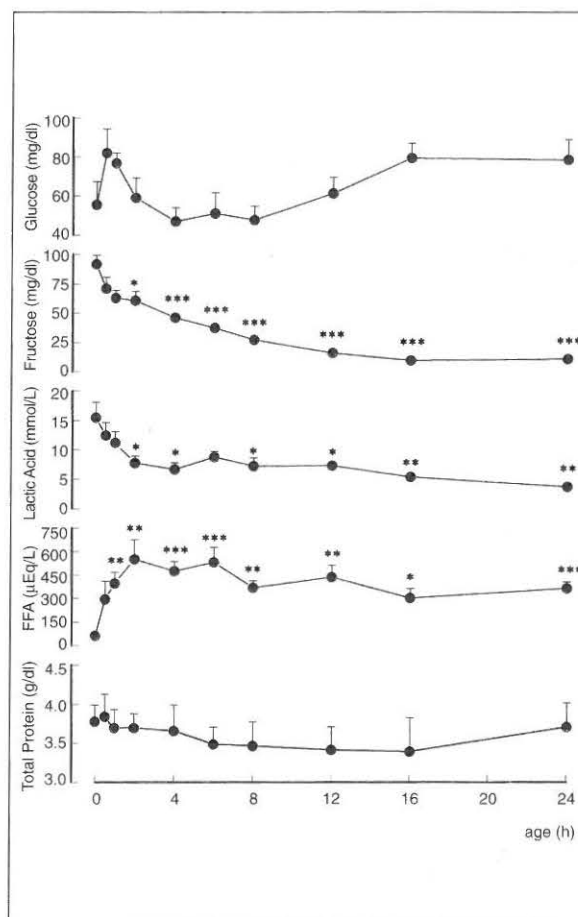


Fig. 1.—Changes of Plasma metabolite concentrations during 24 h after birth in calves (mean ± SEM, n = 6). * $P < 0.05$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.001$; compared with the value at birth.

Results

Changes of plasma metabolite concentrations in neonatal calves

The average plasma concentrations of Glu, Fru, LA, FFA and TP of calves during the first 24 h after birth were showed in fig. 1. Plasma concentrations of Glu, Fru, LA, FFA and TP at birth were 55.47 ± 11.94 mg/dl, 91.75 ± 7.54 mg/dl, 15.46 ± 2.63 mmol/L, 62.50 ± 14.11 μEq/L and 3.78 ± 9.21 g/dl, respectively. Glu increased to 82.05 ± 12.26 mg/dl at 0.5 h after birth, followed by a gradual decrease until 8 h of age, with a general upward trend thereafter, being 78.28 ± 10.29 mg/dl at 24 h of age. Fru in plasma surpassed obviously Glu at birth, it dropped rapidly to 60.67 ± 7.98 mg/dl which was similar to Glu concentration at 2 h of age, and then fell further, being 10.76 ± 3.02 mg/dl at 24 h of age. Plasma LA had a comparatively high concentration within 1 h after birth, decreased to 7.79 ± 1.19 mmol/L at 2 h of age, and then dropped fluctuently to 3.72 ± 0.36 mmol/L at 24 h of age. A low value of plasma FFA at birth rose rapidly to 397.28 ± 69.34 μEq/L at 1 h and 551.93 ± 124.11

$\mu\text{Eq/L}$ at 2 h of age which were 6.3 and 8.8 times more than the value at birth, respectively, and kept a relatively high concentration of 304.49-532.61 $\mu\text{Eq/L}$ thereafter. TP fluctuated at a low level between 3.40-3.84 g/dl during 24 h of life, and tended to fall within 16 h of age, but no marked change was observed.

Changes of plasma hormone levels in neonatal calves

Plasma levels of Ins, Cort, T_3 and T_4 at birth were $12.83 \pm 0.31 \mu\text{u/ml}$, $24.27 \pm 1.48 \mu\text{g/dl}$, $0.39 \pm 0.17 \text{ ng/ml}$ and $69.28 \pm 6.11 \text{ ng/ml}$, respectively and the ratio of T_4/T_3 was 179.44 ± 34.41 . Plasma Ins increased to $26.20 \pm 8.86 \mu\text{u/ml}$ at 1 h of age, decreased gradually thereafter and maintained a level of 12.37-14.06 $\mu\text{u/ml}$ after 4 h of age. Cort levels elevated at 20-25 $\mu\text{g/dl}$ during the first hour of life, dropped obviously to $15.38 \pm 2.67 \mu\text{g/dl}$ at 2 h of age, and then fell further. T_4 and T_3 increased continuously to $112.83 \pm 12.51 \text{ ng/ml}$ and $2.52 \pm 0.54 \text{ ng/ml}$ within 4 h of age after birth, respectively, and then decreased slightly, being $72.66 \pm 88.30 \text{ ng/ml}$ and $1.11 \pm 0.26 \text{ ng/ml}$ at 24 h of age, respectively. Because a sharp increase of T_3 , within 2 h of age was recorded, the value of T_4/T_3 ratio decreased rapidly to a lowest value of 46.22 ± 7.10 at that time and then fluctuated at 49.32-76.58 (fig. 2).

Discussion

The results from this work showed that the concentrations of plasma Fru and LA were high during the first few hours of age after birth in calves, which reflected characteristics of carbohydrate metabolism in ruminant fetuses during gestation. Glu may transfer passively from mother to fetus via the placenta, and a number of Glu may be changed into Fru and LA in the placenta which enter the fetal circulation. As a result, there have been much higher Fru and LA concentrations in fetal blood than in maternal one¹⁶⁻¹⁷. The higher concentrations of plasma Fru and LA at birth will probably be used as important energy substrates during the early hours of life in the neonatal ruminants^{11, 18}.

It has been found in previous experiments that survival of the newborn calves and lambs may have been associated with a rapid increase and maintenance of high concentration in plasma FFA during the first few hours of life, lambs can only live a short time if FFA concentration fails to rise after birth¹⁹. Therefore, plasma FFA, as a supplement of new energy substrate, specially when plasma Fru and LA drop during the same period after birth, plays a major part in adaptation to the varied environment and survival in newborn ruminants¹⁹⁻²⁰.

In some studies^{11, 21}, it was also found that plasma

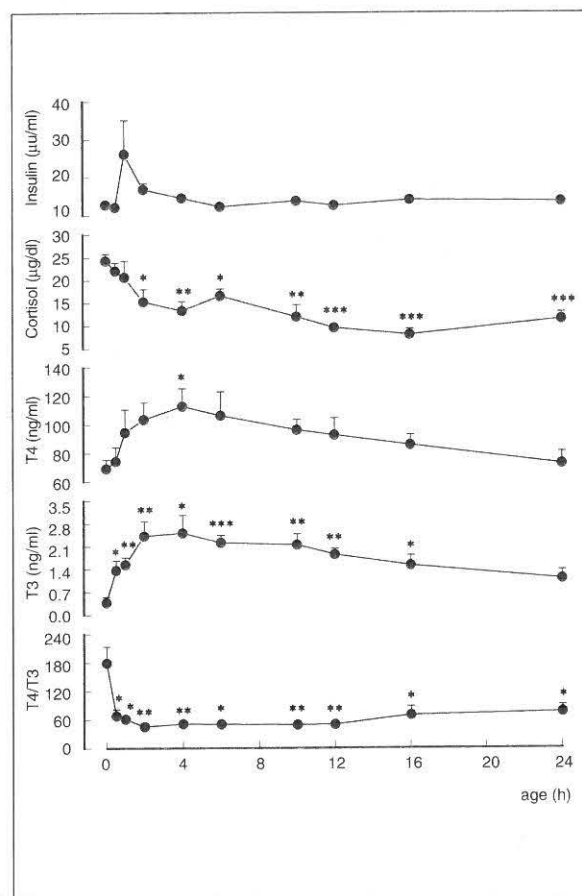


Fig. 2.—Changes of plasma hormone levels and the ratio of T_4/T_3 during 24 h after birth in calves (mean $\pm$ SEM, $n = 6$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; compared with the value at birth.

Glu and Ins had abrupt increases within 4 h of age and the maintained relatively high levels in neonatal lambs, which may be caused by sucking the colostrum rich in lactose digested and absorbed as further supplement of blood sugar post-partum and by the colostrum intake increasing the secretion of many gastrointestinal hormones such as gastrin, secretin, cholecystokinin (CCK), gastric inhibitory polypeptide (GIP) and vasoactive intestinal peptide (VIP) promoting or stimulating the β -cell of pancreatic islets to synthesize and release insulin^{22, 23}. In the present study, however, no obvious changes of plasma Glu and Ins during 24 h of age may be due to depriving the calves of the colostrum to intake, which is also used to explain the result on TP fluctuating at a low level during 24 h of age in neonatal calves in this experiment. These demonstrate that changes of some nutrition metabolites and hormones in plasma are directly related to the colostrum feeding in neonatal animals. It is necessary for newborn animals to suckle colostrum earlier for obtaining enough nutrients and passive immunity to adapt to changeable environment^{13, 24}.

The fact that levels of plasma Cort were high at

birth in neonatal calves, and then decreased gradually is similar to studies in previous reports^{13, 25} and may be due to a stimulation of parturition stress on adrenal cortexes. An obviously rising tendency of T_4 and T_3 within the first 4 h of life, and then their keeping relatively high levels during 24 h of age in neonatal calves was found in this work. It may result from the cold environment stimulating the thyroid gland to synthesize and secrete more hormones in neonatal animals after parturition⁹⁻¹⁰. The vigorous activity of adrenal cortexes and thyroid gland in calves postpartum plays a significant role in the mobilization of energy reserves, promotion of the catabolism and adaptation to the environment^{9, 26}.

Acknowledgement

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (NSFC).

References

- Goodwin RF: The concentration of blood sugar during starvation in the newborn calf and foal. *J Comp Path*, 1957, 1957, 67:289.
- Colvin HW JR, Attebery JT and Daniels LB: Effect of diet on glucose tolerance of dairy calves one to thirteen weeks old. *J Dairy Sci*, 1967, 50:362.
- Attebery JT and Colvin HW: Effects of diet on fasting blood glucose levels in dairy calves 1 to 13 weeks old. *J Appl Physiol*, 1963, 18:1221.
- Webb DW, Head HH and Wilcox CJ: Effect of age and diet on fasting blood and plasma glucose levels, plasma nonesterified fatty acid levels, and glucose tolerance in dairy calves. *J Dairy Sci*, 1969, 52:2007.
- Young JW, Otchere ED, Trenkle A and Jacobson NL: Effect of age on glucose, reducing sugars and plasma insulin in blood of milk fed calves. *J Nutr*, 1970, 100:1267.
- Hudson S, Mullord M, Whittlestone WG and Payne E: Plasma corticoid levels in healthy and diarrhoeic calves from birth to 20 days of age. *Bri Vet J*, 1976, 132:551-556.
- Johnston NE and Dxender WD: Effect of altered serum glucocorticoid concentrations on the ability of the newborn calf to absorb colostral immunoglobulin. *Am J Vet Res*, 1979, 40:32-34.
- James AR and Kaerberle ML: Effect of glucocorticoids on the bovine immune system. *J Am Vet Med Assoc*, 1982, 180:894-901.
- Li W and MAO XZ: The characteristics and developmental changes of nutrient metabolism and its hormone control during perinatal period in newborn calves. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 1993, 24:204-211 (in Chinese).
- Mao XZ, Li SZ, Zhou ZK and Qin WL: The development changes and correlation of some blood hormone levels and immune indexes during the postnatal period in neonatal calves. *J Vet Med A*, 1994, 41:405-412.
- Daniels LB, Perkins JL, Krieder D, Tugwell D and Carpenter D: Blood Glucose and fructose in the newborn ruminant. *J Dairy Sci*, 1974, 57:1196-1201.
- Comlin RS and Edwards AV: The effects of insulin on the newborn calf. *J Physiol*, 1968, 198:383-404.
- Lamotte GB and Eberhart RJ: Blood leukocytes, neutrophil phagocytosis, and plasma corticosteroids in colostrum-fed and colostrum-deprived calves. *Am J Vet Res*, 1976, 37:1189-1193.
- Roe JH: A colorimetric method for the determination of fructose in blood and urine. *J Biol Chem*, 1934, 107:15-22.
- Barker JN and Britton HG: The enzymatic estimation of (L+)-lactic acid. *J Physiol*, 1957, 138:3-4-4P.
- Mao XZ, Comline RS and Fowden AL: Growth rate and physiological characteristics of sheep fetuses and their relations to the maternal nutritional state during late pregnancy. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 1987, 18:145-151 (in Chinese).
- Mersman HJ: Metabolic patterns in the neonatal swine. *J Anim Sci*, 1974, 33:1022-1030.
- Uwe Stave: Physiology of the perinatal period. Vol I Meredith Corporation, New York, 1970, pp. 441-503.
- Van Duyn CM, Parker HR, Havel RJ and Holm LW: Free fatty acid metabolism in fetal and newborn sheep. *Am J Physiol*, 1960, 199:987-990.
- Alma MA, James FP, James AH, Christopher WE and Lisa S: Plasma Catecholamines and their physiological thresholds during the first ten days of life in sheep. *J Develop Physiol*, 1990, 13:141-146.
- William W and Hay JR: Neonatal nutrition and metabolism. Mosby-Year Book, Inc. USA, 1991, pp. 93-142.
- Eppele A and Grainn JE: The comparative physiology of the pancreatic islets. *Zoonphysiology*, 1987, 21:95-128.
- Swenson MJD: Dukes' physiology of Domestic Animals. Tenth Edition, 1984, pp. 761-863, Cornell University Press.
- Chen L, Zhang CM and Mao XZ: Some Characteristics and development changes of blood immune indexes in neonatal lambs. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 1994, 26:200-202 (in Chinese).
- Eberhart RJ and Patt JA: Plasma cortisol concentration in newborn calves. *Am J Vet Res*, 1971, 32:1921-1927.
- Cummins KA and Brumer CJ: Effect of calfhousing on plasma ascorbate and endocrine and immune function. *J Dairy Sci*, 1991, 74:1582-1588.

Original

Estudio comparativo de dos emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral del enfermo séptico

J. Garnacho Montero, C. Ortiz Leyba, F. J. Jiménez Jiménez, J. L. García Garméndia, J. Muñoz Pichardo*, M. S. García Valdecasa** y A. Aznar Martín***

*Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. * Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad de Sevilla. ** Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. *** Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.*

Resumen

El soporte nutricional es mandatorio en el tratamiento del paciente con sepsis pero no están bien definidos los substratos óptimos para llevar a cabo tal cometido, si bien diversos estudios aconsejan el empleo de soluciones con alta proporción de aminoácidos ramificados (AARR). El empleo de lípidos en la nutrición parenteral (NP) de estos enfermos es hoy en día aceptado por todos los autores aunque no hay consenso sobre la composición de la mezcla a emplear.

Hemos realizado un estudio prospectivo y randomizado en un grupo de enfermos sépticos críticos que recibían NP. En todos los casos se aportó una solución con alta proporción de AARR y glucosa. El 40 % de las calorías no proteicas se administraron en forma de lípidos. En base a ello, se formaron dos grupos. El grupo I recibió triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga (TCM/TCL) en proporción 1:1 y el grupo II TCL.

A los diez días en ambos grupos se constató un incremento de los enzimas de colestasis hepática y una mejora de los parámetros de anabolismo y catabolismo proteico. En el grupo I fue significativamente mayor el ascenso de la proteína ligada al retinol y la mejora del balance de nitrógeno. Además, el análisis global de todos los parámetros de anabolismo y catabolismo proteico mostró una evolución más razonable con significancia estadística en aquellos que recibieron TCM/TCL.

Por tanto, los TCM/TCL en la NP del enfermo séptico al que se le aporta una solución rica en AARR consiguen un mayor ahorro proteico y una más rápida recuperación de los marcadores de síntesis proteica que los TCL. En ambos grupos se detecta un ascenso de los enzimas de colestasis.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:47-53)

Palabras clave: Triglicéridos de cadena media. Triglicéridos de cadena larga. Sepsis. Nutrición parenteral.

Abstract

The nutritional support is essential in the treatment of the septic patient, but the optimal substrates, have not been well defined, although several studies advise the use of solutions with a high proportion of branched amino acids. The use of lipids in the Parenteral Nutrition (PN) of these patients is presently accepted by all authors, although there is no consensus of the composition of the mix to be used.

We have done a prospective, randomized study in a group of critical septic patients who received PN. All cases were used a solution with a high proportion of branched amino acids and glucose. 40 % of the non-protein calories were administered as lipids. Based on this, two groups were formed. Group I medium chain triglycerides and long chain triglycerides (MCT/LCT) in a ratio of 1:1, and Group II LCT.

After ten days, both groups showed an increase in hepatic cholestasis enzymes and an improvement of the parameters of protein anabolism and catabolism. Group I showed a significantly higher increase in the retinol binding protein and the improvement of the nitrogen balance. Besides this, the global analysis of all the parameters of protein anabolism and catabolism showed a more favorable evolution, with statistical significance, in those who received MCT/LCT.

Therefore, the MCT/LCT in the PN of the septic patient who is given a solution rich in branched amino acids, achieves a greater protein saving and a faster recovery of the markers of protein synthesis, than those with LCT. Both groups show an increase in cholestasis enzymes.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:47-53)

Key words: Medium chain triglycerides. Long chain triglycerides. Septicemia. Parenteral nutrition

Correspondencia: José Garnacho Montero.
Marqués del Nervión, 101 B, 4.º D.
41005. Sevilla.

Recibido: 20-IV-1995.
Aceptado: 15-X-1995.

Introducción

La nutrición parenteral (NP) es parte esencial del tratamiento de muchos pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y especialmente en el caso de enfermos sépticos. El aporte exclusivo de carbohidratos, además de no suministrar ácidos grasos esenciales, conlleva un empeoramiento de la hiperglucemia propia de toda situación de estrés y un exceso de producción de CO_2 que incrementa las necesidades de ventilación. Además, la sobrecarga de glúcidos desencadena una mayor lipogénesis hepática, lo cual se ha implicado en el desarrollo de un hígado graso¹.

Hoy en día es aceptado por la mayoría de los autores el empleo de lípidos en la NP² y muy especialmente en la sepsis donde parece que constituyen la principal fuente energética^{3, 4}.

Las emulsiones lipídicas tradicionalmente empleadas están constituidas por triglicéridos de cadena larga (TCL) los cuales están formados por ácidos grasos de más de 16 átomos de carbono. Estos ácidos grasos son aclarados lentamente, solo una pequeña fracción en torno al 30 % se oxida requiriendo para su entrada en la mitocondria L-carnitina siendo el resto almacenado⁵. Por ello, esta fuente grasa no parece ser la idónea para la obtención rápida de energía, como se requiere en la sepsis.

Como alternativa existe el empleo de triglicéridos de cadena media (TCM), formados por ácidos grasos entre 6-12 átomos de carbono. Debido a sus características físico-químicas son rápidamente aclarados del torrente sanguíneo, no precisan transportador para entrar en la mitocondria y sufren una rápida y casi completa oxidación con la consiguiente obtención de energía^{5, 6}. Dado que no aportan los ácidos grasos esenciales se emplean siempre junto a TCL.

En los últimos años se han realizado diversas investigaciones que han permitido conocer el metabolismo de los lípidos y su comportamiento en determinadas situaciones patológicas. De igual modo se han llevado a cabo estudios referentes a las repercusiones clínicas del empleo de los TCM en la NP. No obstante, pocos de estos trabajos se han centrado exclusivamente en pacientes con sepsis que debido a sus peculiaridades características constituyen un grupo muy especial, por lo que hoy en día no están claramente establecidas las ventajas de utilizar TCM/TCL en la NP de dichos enfermos.

Además, si bien existe controversia sobre los componentes ideales en el soporte metabólico del paciente séptico, numerosos estudios experimentales y clínicos han puesto de manifiesto las ventajas de utilizar soluciones con alta proporción de aminoácidos ramificados (AARR) las cuales consiguen una disminución del catabolismo y una más rápida recuperación de la síntesis proteica⁷⁻⁹.

Por todo ello, con el presente estudio queremos

valorar la tolerancia a esta nueva emulsión grasa y muy especialmente comprobar si induce una menor disfunción hepática. Además, pretendemos comprobar si la modificación de la fuente grasa en enfermos hipercatabólicos por cuadro séptico que reciben AARR tienen repercusión sobre el estado nutricional, tanto parámetros del anabolismo como del catabolismo proteico.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio prospectivo y aleatorio en pacientes ingresados en la UCI del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Se estableció el diagnóstico de sepsis siguiendo los criterios de Jacobs y Bone¹⁰ y para valorar la gravedad se empleó la escala Apache II¹¹ y el grado de sepsis según Elebute-Stoner¹². La edad de los enfermos debía estar comprendida entre los catorce y ochenta años.

En todos los casos se empleó exclusivamente NP y durante al menos diez días. Se excluyeron del estudio:

- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con antecedentes conocidos de hiperlipemia.
- Cirrosis hepática diagnosticada al menos en base a clínica y parámetros bioquímicos.
- Insuficiencia renal crónica o aguda si la creatinina sérica era superior a 2,5 mg/dl.

Como criterios de abandono del estudio se fijaron los siguientes:

- Aparición de manifestaciones alérgicas que pudieran ser atribuidas a la NP.
- Desarrollo de insuficiencia renal si la creatinina sérica era superior a 2,5 mg/dl.
- Hipertrigliceridemia por encima de 250 mg/dl.
- Hiperglucemia superior a 250 mg/dl a pesar de tratamiento con insulina, lo cual hacía necesario el cambio de la fuente hidrocarbonada.
- Recibir nutrición por vía enteral.

A todos los pacientes se les implantó un catéter venoso central en vena cava superior. El aporte proteico fue de $1,4 \pm 0,2$ g de aminoácidos/kg/día. Se empleó siempre una solución de aminoácidos con alta proporción (45 %) de AARR (Freemine HBC®, Farmiberia).

Como calorías no proteicas se administraron hidratos de carbono y lípidos. La relación g de nitrógeno/calorías no proteicas fue de 1/130, siendo un 60 % de carbono y un 40 % lípidos. La fuente de hidratos de carbono fue la glucosa. Desde el primer día se añadían lípidos en la NP.

El estudio se dividió en dos grupos. El grupo I recibió una emulsión grasa al 10 % de TCM/TCL (Lipofundina®, B. Braun Medical). Esta solución contiene TCM/TCL en proporción 50:50 y en mezcla física.

Todos los datos fueron medidos basalmente y al

décimo día. Las enzimas hepáticas se determinaron en un autoanalizador Hitachi 747 (Boehringer Mannheim). Como parámetros del anabolismo proteico se cuantificó la albúmina, transferrina, prealbúmina (todas mediante nefelometría cinética) y proteína ligada al retinol (por inmunodifusión radial)¹³.

Para evaluar el catabolismo proteico, se recolectó orina de veinticuatro horas en la cual se determinó creatinina y urea (en autoanalizador Hitachi 747) para el cálculo del Índice Creatinina-altura (ICA) y el Balance de Nitrógeno (BN) respectivamente y la excreción de 3-metilhistidina (3MH)¹⁴. Para el ICA se consideró el valor teórico según las tablas de Alastrúe Vidal¹⁵. El BN se calculó aplicando la ecuación de Lee modificada¹⁶.

La 3MH se determinó en un autonalizador de aminoácidos Beckman (sistema 6300). Inmediatamente después de recogida la orina y antes de su análisis, se procedía a desproteinizar una alícuota de 10 cc con la misma cantidad de un buffer de litio (pH = 3). Esta mezcla se centrifuga y el sobrenadante obtenido es inyectado en el cromatógrafo.

La elección del método estadístico y el proceso de los datos fueron realizados por el Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de Sevilla. La estadística descriptiva para comparar la evolución de cada uno de los parámetros en cada uno de los grupos se realizó mediante la t-Student para datos apareados utilizando el programa estadístico BMDP. Para estudiar el comportamiento evolutivo en el tiempo de los enfermos de un mismo grupo se aplicó el test multivariante T² de Hotelling mediante el paquete estadístico BMDP empleando el programa P3D versión 1987 (Los Angeles, California)¹⁷. El nivel de significación escogido para todas las pruebas fue el de $p < 0,05$.

Resultados

El período de estudio ha sido el comprendido entre el 1 de marzo de 1990 y el 31 de enero de 1993. Se incluyeron en total 72 pacientes, siendo en todos los casos sepsis de origen abdominal. Sin embargo, solo 52 (26 en cada grupo) recibieron al menos los diez días de NP y son los que empleamos para el análisis de los resultados (tabla I). Se apartaron del es-

tudio, por tanto, 20 pacientes: 9 en el grupo I (2 por hipertrigliceridemia, 2 por fracaso renal y 5 por inicio de dieta enteral); 11 en el grupo II (2 por hiper glucemia, 4 por fracaso renal y 5 por inicio de dieta enteral).

Los resultados de los parámetros estudiados se muestran en las tablas II y III.

Al comparar la evolución de las enzimas hepáticas, destaca que las transaminasas (ALT y AST) prácticamente no se modificaron. La colinesterasa (Colines) subió ligeramente ($p = 0,04$) en los que recibieron TCM/TCL.

Las enzimas de colestasis, es decir, fosfatasa alcalina (FA) y γ -glutamyltranspeptidasa (GGT) partían de cifras dentro de la normalidad y ascendieron muy significativamente en ambos grupos.

En los parámetros de síntesis proteica, se aprecia en ambos grupos una elevación, estadísticamente significativa, de las proteínas viscerales. Se parte de unos BN muy negativos y una alta excreción de 3MH en orina. Al final del estudio se ha producido una significativa mejoría del BN ($p = 0,00001$ en ambos grupos) y una reducción en la eliminación de 3MH ($p = 0,00001$). El ICA se encuentra en cifras inferiores al 60 %, sin modificarse.

Con vistas a valorar específicamente la evolución de los indicadores nutricionales de anabolismo y catabolismo (excluyendo el ICA que tiene escasa utilidad en estos enfermos¹⁸) y comprobar si existía una más favorable evolución en uno de los grupos realizamos la T² de Hotelling de las diferencias de albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína ligada al retinol, BN y 3MH. Comprobamos que el ascenso de la proteína ligada al retinol es significativamente mayor en el grupo I ($p = 0,0007$) así como la mejoría del BN ($p = 0,01$), sin alcanzar valor estadístico los restantes parámetros. Al realizar un análisis multivariante de todos estos parámetros, se consigue una mejoría global más significativa ($p = 0,002$) en el grupo al que se aportó TCM/TCL (tabla IV).

Discusión

Según nuestros datos, el empleo de TCM/TCL en la NP del enfermo séptico es bien tolerado y proporciona, en pacientes que reciben alta proporción de AARR, una mejoría significativa de los indicadores del anabolismo, con reducción del catabolismo proteico cuando se compara con la tradicional fuente lipídica.

Los sustratos óptimos en el soporte nutricional del paciente séptico continúan sin estar determinados¹⁹. En este sentido, está por definir la emulsión lipídica óptima que debe cumplir, entre otras características, la de ser rápidamente utilizada, tener un escaso depósito hístico y con los menores efectos adversos.

La NP provoca complicaciones hepáticas morfoló-

Tabla I

Grupos de estudio

	Grupo I	Grupo II
Número	26	26
Edad	51,5 $\pm$ 18	49,5 $\pm$ 18,1
Apache II	16,5 $\pm$ 2,8	16,9 $\pm$ 2,7
Elebute-S	16,9 $\pm$ 2,6	15,9 $\pm$ 2,9
Exitus	4 (15,38 %)	5 (19,23 %)

Tabla II
Resultados del grupo I

	<i>Basal</i> <i>X ± SD</i>	<i>Final</i> <i>X ± SD</i>	<i>p</i>
ALT (mU/ml)	23,95 ± 30,45	43,54 ± 39,41	NS
AST (mU/ml)	40,83 ± 84,16	31,95 ± 22,10	NS
FA (mU/ml)	181,29 ± 77,98	336,70 ± 175,19	0,0001
γ-GT (mU/ml)	55,74 ± 55,44	154,79 ± 117,17	0,0003
Colines (mU/ml)	2.329,79 ± 1.268,10	2.957,79 ± 1.588,46	0,04
Bil total (mg/ml)	2,34 ± 2,88	2,40 ± 3,44	NS
Bil directa (mg/ml)	1,43 ± 2,27	1,59 ± 2,61	NS
Albúmina (g/l)	2,80 ± 0,53	3,34 ± 0,58	0,0001
Transferrina (mg/dl)	110,03 ± 34,14	145,17 ± 37,77	0,0001
Prealbúmina (mg/ml)	9,89 ± 3,30	17,44 ± 6,13	0,00001
PL retinol (mg/ml)	1,65 ± 0,94	3,44 ± 1,51	0,00001
ICA (%)	45,65 ± 21,55	49,93 ± 26,65	NS
BN (g/día)	- 14,05 ± 3,29	0,15 ± 2,27	0,00001
3-MTH μmol/día	649,81 ± 423,32	271,57 ± 151,45	0,0004

Tabla III
Resultados del grupo II

	<i>Basal</i> <i>X ± SD</i>	<i>Final</i> <i>X ± SD</i>	<i>p</i>
ALT (mU/ml)	23,87 ± 27,91	39,41 ± 29,48	NS
AST (mU/ml)	32,16 ± 20,61	38,45 ± 26,08	NS
FA (mU/ml)	182,45 ± 92,38	308,91 ± 234,18	0,0004
γ-GT (mU/ml)	55,21 ± 62,00	158,60 ± 160,75	0,0006
Colines (mU/ml)	2.801,09 ± 1.464,61	2.982,00 ± 1.464,24	NS
Bil total (mg/ml)	1,94 ± 2,70	1,94 ± 2,71	NS
Bil directa (mg/ml)	1,25 ± 2,03	1,43 ± 2,27	NS
Albúmina (g/l)	2,46 ± 0,45	3,25 ± 0,67	0,0001
Transferrina (mg/dl)	120,17 ± 53,03	141,21 ± 54,14	0,06
Prealbúmina (mg/ml)	10,45 ± 5,08	17,02 ± 6,31	0,00001
PL retinol (mg/ml)	1,33 ± 0,45	2,19 ± 1,14	0,0001
ICA (%)	42,44 ± 19,80	41,32 ± 30,66	NS
BN (g/día)	- 13,54 ± 3,02	- 1,84 ± 3,57	0,00001
3-MTH μmol/día	510,28 ± 295,74	275,10 ± 130,52	0,0005

Tabla IV
Diferencias de parámetros nutricionales

	<i>T² de Hotelling</i> <i>p = 0,002</i>		
	<i>Grupo I</i> <i>M DiF X = SD DiF</i>	<i>Grupo II</i> <i>M DiF ± SD DiF</i>	<i>p</i>
Albúmina	0,53 ± 0,51	0,78 ± 0,61	NS
Transferrina	35,13 ± 35,18	21,00 ± 34,21	NS
Prealbúmina	7,54 ± 6,47	6,57 ± 5,27	NS
P. L. retinol	1,78 ± 1,03	0,86 ± 0,67	0,0007
Balance nitrog.	14,19 ± 2,95	11,68 ± 3,98	0,01
3-MTH	- 378,24 ± 330,07	- 235,19 ± 291,15	NS

gica y bioquímicamente. Se ha comprobado que puede inducir esteatosis hepática y elevación de enzimas, especialmente los indicadores de colestasis²⁰. La sustitución de los TCL por TCM/TCL se ha postulado como beneficiosa en cuanto a una menor producción de disfunción hepática lo que se ha comprobado en pacientes que reciben NP domiciliaria²¹. Ello se atribuye a que los ácidos grasos de cadena media (AGCM) son rápidamente oxidados con mínimo depósito, a la utilización por el hepatocito de los cuerpos cetónicos producidos y a la menor alteración en la composición de la bilis al tener las emulsiones de TCM/TCL una menor capacidad para adquirir y transportar ésteres de colesterol²².

Varios estudios han evaluado la disfunción hepática con estas dos mezclas grasas, con resultados contradictorios. Jaurieta y cols.²³, en pacientes postquirúrgicos que reciben NP con una de estas dos emulsiones lipídicas, encuentran a los diez días un aumento de la GGT en ambos grupos pero mucho más marcado cuando reciben TCL y la FA aumenta solo en éstos. Por su parte, Dennison y cols.²⁴, en 15 pacientes no sépticos durante diez días, no encuentran cambios en la FA y transaminasas, no analizando la GGT. Por contra, Bach y cols.²⁵, en pacientes sépticos, encuentran una elevación de la FA solo en los que reciben TCM/TCL y de la GGT en ambos grupos.

En nuestra serie se produce incremento de la colestasis, sin citolisis, pero no hallamos que se encuentre influenciada por los lípidos. Factores como la sepsis y la solución de aminoácidos empleada pueden justificar la colestasis que presentan nuestros enfermos y dificultan conocer el papel de la emulsión grasa^{26, 27}.

En el análisis evolutivo, los parámetros de síntesis proteica e incrementan en ambos grupos. El ascenso de la proteína ligada al retinol es significativamente mayor en los que reciben TCM/TCL. El BN se equilibra en ambos grupos si bien la mejoría del mismo es significativamente mayor en aquellos a los que se les aporta TCM/TCL siendo asimismo mayor la reducción de la eliminación de la 3MH, si bien no alcanzan valor estadístico. En el análisis multivariante de estas cuatro proteínas junto con dos parámetros del catabolismo proteico (BN y 3MH urinaria) muestra una mejoría global muy superior en aquellos a los que se les administró TCM/TCL.

Diversos autores^{24, 28, 29} han evaluado el comportamiento de los marcadores de anabolismo en enfermos postquirúrgicos no sépticos. En ellos no se aprecia una mejoría significativa de las proteínas viscerales estudiadas, si bien en el estudio de Zanea-Wrangler y cols.³⁰ se aprecia una elevación casi significativa de la albúmina, prealbúmina y transferrina en el grupo que recibió TCM/TCL respecto al de TCL.

Dos estudios que se realizaron en sepsis muestran resultados dispares. Bach y cols.²⁵ presentan un gru-

po de 20 enfermos en los que la transferrina, prealbúmina y proteína ligada al retinol se incrementan con el tiempo pero sin que existan diferencias entre los grupos. Por contra, Planas y cols.³¹ hallan en 17 enfermos que la proteína ligada al retinol se eleva más con significancia estadística con TCM/TCL.

Calon y cols.³², en 24 pacientes con traumatismo craneo encefálico severo, encuentran que al décimo día se elevan en ambos grupos las dos proteínas nutricionales de vida media más corta. Las cifras alcanzan mejores niveles en el grupo con TCM/TCL aunque sin significancia estadística. Acha y cols.³³ comprueban, en 20 pacientes politraumatizados, que a la semana hay una mejoría significativa de prealbúmina y proteína ligada al retinol en los que reciben TCM/TCL.

En cuanto al BN, no encuentran diferencias al emplear TCM/CLT o TCL Crowe y cols.³⁴ (pacientes postquirúrgicos), Bach y cols.²⁵ (sepsis) o Calon y cols.³² (traumatismos craneo-encefálicos severos). Clarke y cols.³⁵ no parecían un mayor ahorro proteico expresado por el BN según recibían una u otra fuente lipídica al analizar un grupo numeroso (71 enfermos) pero heterogéneo ya que la mayoría reciben NP por enfermedad inflamatoria intestinal pero existen pacientes sépticos y traumatizados.

Por contra, otros autores han confirmado la hipótesis de la mejoría del BN cuando se emplea en pacientes postquirúrgicos^{24, 29, 36, 37} o los estudios en enfermos sépticos^{38, 39}.

Bach y cols.²⁵ analizan en enfermos sépticos el comportamiento de a 3MH y al décimo día no difiere entre los dos grupos. Sin embargo, la relación 3MH/creatinina en orina es menor y con significancia estadística en el grupo de TCM/TCL, lo que les sugiere que el catabolismo muscular se frena y es menor en los pacientes que reciben esta emulsión grasa.

El mecanismo por el que se obtiene este ahorro de nitrógeno y la ganancia proteica neta con los TCM/TCL no está bien aclarado. Se cree que puede estar relacionado con una más rápida oxidación de los AGCM a nivel de los diversos tejidos de la economía, incluido el músculo, así como por la utilización de los cuerpos cetónicos producidos en la metabolización de los AGCM como fuente energética por parte del miocito y otras células de nuestro organismo. En este sentido es muy interesante la reciente experiencia de Zhu-ming Jiang y cols.⁴⁰ que han demostrado, en pacientes postquirúrgicos, la mayor extracción del torrente sanguíneo de los AGCM por parte del músculo esquelético al medir las diferencias arterio-venosas de los ácidos grasos a nivel del brazo. Además, cuando se realiza este estudio de aclaramiento, los niveles de cetonas son más elevados (si bien dentro de rangos normales) en aquellos a los que se les infundía TCM/TCL lo cual habla a favor de que este abandono del plasma se traduce en una rápida oxidación.

No es bien entendido como mejora la síntesis proteica hepática los MCT. Sin duda debe estar en relación con su alta y veloz tasa de oxidación a nivel hepático así como su mínimo depósito. Esta peculiaridad trae como consecuencia la obtención rápida de energía que se empleará en los mecanismos reparadores de nuestro organismo⁴¹.

Este trabajo tiene como novedades importantes el haber estudiado un grupo homogéneo de pacientes críticos sépticos y el empleo conjunto de TCM/TCL con un aporte proteico con alta proporción de AARR. Los resultados nos parecen muy interesantes dada la importancia de un adecuado soporte nutricional en estos enfermos hipercatabólicos.

Como conclusión final podemos manifestar que la emulsión de TCM/TCL es una alternativa válida para el empleo en el soporte nutricional del enfermo séptico ya que consigue una disminución del catabolismo proteico y una más rápida recuperación de la síntesis proteica.

Bibliografía

- Grant JP: Septic and metabolic complications: recognition and management. En: Handbook of Total Parenteral Nutrition. JP Grant. WB Saunders Compnay. Philadelphia, 1992: 239-274.
- DeBiase MA y Wilmoere DW: What is optimal nutritional support? *New Horizons*, 1994, 2:122-130.
- García de Lorenzo A y Culebras JM: Nutritional and metabolic support: converging concepts. *Nutrition*, 1991, 7:163-167.
- Nanni G, Slegel J, Coleman B, Fader P y Castiglione R: Increased lipid fuel dependence in critically ill septic patients. *J Trauma*, 1984, 24:14-30.
- García de Lorenzo A: Triglicéridos de cadena media (MCT) en Nutrición Parenteral. *Nutr Hosp*, 1989, 4:167-172.
- Bach AC y Babayan VK: Medium chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr*, 1982, 36:950-952.
- Freund H, Gimmon Z y Fischer JE: Nitrogen sparing effects and mechanism of branched chain amino acids in injured rat. *Clin Nutr*, 1982, 1:137-146.
- Bower RH, Muggia-Sullam M, Vallgren S, Hurst JM, Kerm KA, Lfrance R y Fisher JE: Branched chain amino acid enriched-solutions in septic patient. *Ann Surg*, 1986, 203:13-20.
- Jiménez Jiménez FJ, Ortiz Leyba C, Morales Méndez S, Barros Pérez M y Muñoz García J: Prospective study on the efficacy of granced-chain amino acids in septic patients. *JPEN*, 1991, 15:252-261.
- Jacobs ER y Bone RC: Clinical indications in sepsis. *Med Clin North Am*, 1986, 70:921-931.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DF y Zimmermann JE: Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13:818-829.
- Elebute EA y Stoner HB: The grading of sepsis. *Br J Surg*, 1983, 70:27-31.
- Spierkrman AM: Proteins used in nutritional assessment. *Clinics in Laboratory Medicine*, 1993, 13:353-369.
- Smith LC y Mullen J: Nutritional assessment and indications for nutritional support. *Surg Clin North Am*, 1991, 3:449-457.
- Alastrue A, Sitges A y Jaurrieta E: Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med Clin*, 1982, 78:407-415.
- Lee HA: Monitoring intravenous feeding. En: Practical nutritional support. SJ Karran, KG Alberti. *Pitman Medical Kent*, 1980: 252-260.
- WJ Dixon: BMDP statistical software. University of California Press. Berkeley. 1990.
- Garnacho Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ y Gayoso F: Comportamiento y utilidad de 3-metilhistidina, excreción de urea urinaria e índice creatinina-altura en el paciente con sepsis. *Nutr Hosp*, 1994, 9:311-315.
- Carpentier YA: Are present fat emulsion appropriate? En: Metabolic support of the critically ill patients n.º 17. DW Wilmore, YA Carpentier. Springer-Verlag. Berlin, 1993, 157-174.
- Sax HC y Bower RH: Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN*, 1988, 12:615-618.
- Carpentier YA, Diderova J, Bruyns J y Rubin M: Long-term TPN and liver dysfunction. *Clin Nutr*, 1988, 8:S31.
- Carpentier YA, Richelle M, Haumont D y Deckelbaum RJ: New developments in fat emulsions. Proceedings of Nutrition Society, 1990, 49:375-380.
- Jaurrieta E, Biondo S, Raferas P y cols.: Estudio comparativo de la colestasis hepática entre la infusión de triglicéridos de cadena larga y mezcla de triglicéridos de cadena media y larga. *Nutr Hosp*, 1991, 3:152-155.
- Dennison AR, Ball M, Hands J, Crowe PJ, Watkins RM y Kettlewell M: Total parenteral nutrition using conventional and medium chain triglycerides: Effect on liver functions test, complement and nitrogen balance. *JPEN*, 1988, 12:15-19.
- Bach AC, Guirnaud M, Gibault JP, Schirardin H, Frey A y Bouletreau P: Medium chain triglycerides in septic patients on total parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 1988, 7:157-163.
- Jiménez Jiménez FJ: Nutrición parenteral con alta proporción de aminoácidos de cadena ramificada en pacientes sépticos-hipercatabólicos. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 1988.
- Hawker F: Liver dysfunction in critically illness. *Anesth Intens Care*, 1991, 19:165-181.
- Lünstedt B, Deltz F, Kähler M y Bruhn A: Randomisterte studie zum vergleich zwischen laugkettigen triglyzeriden als kalorietrager nach kolo-chirtgschen emgriffen. *Infusionstherapie*, 1986, 13:23.
- Löhlein D: Experiencias clínicas en nutrición parenteral con una emulsión de MCT(LCT). *Nutr Hosp*, 1988, 3:1-9.
- Zenea-Wrangler E y Troild H: Vergleichende studie zur komplementten parrenteralen Ernährung mit MCT bzw LCT bei abdominalchirurgischen patienten. En: Fett in der parenteralen Ernährung 3. J Eckart, G Wolfram. *Zuckschwerdt Verlag*. München, 1985:141-145.
- Planas M, Farriol M, Porta I, Latorre F, Padró JB y Schwartz S: Metabolic effects of long chain triglycerides and medium chain triglycerides vs long chain triblycerides in patient with sepsis. *J Clin Nutr and Gastroenterol*, 1991, 6:69-73.
- Calon B, Pottecher T, Frey A, Ravanello J, Otteni JC y Bach AC: Long-chain versus medium and long-chain triblyceride-based fat emulsion in parenteral nutrition of severe head trauma patients. *Infusionstherapie*, 1990, 17:246-248.
- Acha F, Martínez P, Playan J, Alberro R, Elósegui L y Celaya S: Efecto de dos emulsiones lipídicas en la evolución de las proteínas de vida media corta en politraumatizados. *Nutr Hosp*, 1991, 4(S):40.
- Crowe PJ, Dennison AR y Royce GT: Intravenous emulsion containing medium chain triglyceride: Studies of its metabolic effects in the perioperative period compared with a conventional long chain triglyceride emulsion. *JPEN*, 1985, 9:720-724.
- Clarke P, Ball M, Hands L y cols.: Use of a lipid containing medium chain triglycerides in patients reciving TPN: a randomized prospective trials. *Br J Surg*, 1987, 4:701-704.
- Raymond FM, Dawes MA, Royle GT, Dennison AR, Crowe PH y Ball M: Studies of the metabolism of medium chain triglycerides in perioperative total parenteral nutrition. *World J Surg*, 1986, 10:38-46.
- Dennison AR, Ball M, Crowe PJ, hands L, Watkins RM y Kettlewell M: The metabolic consequences of infusing emul-

- sions containing medium chain triglycerides for parenteral nutrition: a comparative study with a conventional long chain triglyceride emulsion. *Annals of Royal Coll of Surg of Engl*, 1986, 68:119-121.
38. Eckart J, Adolph M, Muhlen V y Naab V: Fat emulsions containing medium chain triglycerides in parenteral nutrition of intensive care patients. *JPEN*, 1980, 4:360-366.
39. Ball MJ: Parenteral nutrition in the critically ill: use of medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med*, 1993, 19:89-95.
40. Jiang Z, Zhang S, Wang X, Yang N, Zhu Y y Wilmore D: A comparison of medium-chain and long-chain triglycerides in surgical patients. *Ann Surg*, 1993, 217:175-184.
41. Bach AC, Storck D y Meraihi Z: Medium chain triglycerides-based fat emulsion: an alternative energy supply in stress and sepsis. *JPEN*, 1988, 12:82S-88S.

Influencia de la ingesta energética y del índice de masa corporal en la incidencia de cáncer de mama. Estudio caso-control en una muestra procedente de tres poblaciones hospitalarias españolas*

G. Varela, A. Carbajal, C. Núñez, S. Belmonte y O. Moreiras

Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España.

Resumen

Se ha realizado un diseño caso-control para analizar el posible papel de la ingesta energética y la obesidad, juzgada por el índice de masa corporal, en la incidencia de cáncer de mama en un grupo de 275 mujeres (139 casos y 136 controles) procedentes de tres poblaciones hospitalarias (Madrid, Mérida y Santiago de Compostela). No se observan diferencias significativas en la ingesta energética de casos y controles que, además, no parece estar asociada de manera significativa con el riesgo de cáncer de mama. Por el contrario, el peso y el índice de masa corporal de las mujeres con cáncer de mama es significativamente superior al de los controles. El cálculo del odds ratio, como medida de riesgo relativo de cáncer de mama, muestra que un elevado índice de masa corporal se comporta como factor de riesgo ($OR = 2,49$; 95 % IC = 1,33-4,67, $Chi^2 = 8,30$), tendencia que se mantiene al ajustar para energía. Al considerar el estado pre o postmenopáusico se observa que un índice de masa corporal superior a 29, ajustado para ingesta energética, se comporta como factor de riesgo solamente en el grupo de mujeres postmenopáusicas ($OR = 2,28$; 95 % IC = 0,95-5,46, $Chi^2 = 3,41$).

(*Nutr Hosp* 1996, 11:54-58)

Palabras Clave: Cáncer de mama. Ingesta energética. Índice de masa corporal. Menopausia.

INFLUENCE OF ENERGETIC INTAKE AND BODY MASS RATE ON BREAST CANCER INCIDENCE. CASE-CONTROL STUDY ON THREE HOSPITABLE SPANISH POPULATIONS

Abstract

A case-control study has been designed to analyze the possible role of the energy intake and obesity, judged by the body mass index, on the incidence of breast cancer in a group of 275 women (139 cases and 136 controls), coming from three hospital populations (Madrid, Mérida, and Santiago de Compostela). There are no significant differences in the of cases and controls, which, additionally, does not seem to be significantly related to the risk of breast cancer. On the other hand, the weight and the body mas index of women with breast cancer is significantly higher than that of the controls. The oods ratio, as a measure of the relative risk for breast cancer, shows that a high body mass index behaves as a risk factor ($OR = 2.49$; 95 % IC, = 1.33-4.67, $Chi^2 = 8.30$), a trend which remains after adjusting for energy. When considering the pre or post menopausal status, it is observed that a body mass index higher than 29, adjusted for energy intake, behaves as a risk factor only in the post-menopausal women ($OR = 2.28$; 95 % IC = 0.95-5.46 $Chi^2 = 3.41$).

(*Nutr Hosp* 1996, 11:54-58)

Key words: Breast cancer. Energy intake. Body mass index. Menopause.

(*) Estudio realizado en colaboración con:

- Servicio de Ginecología (M Escudero). Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Madrid.
- Servicio de Ginecología (A Novo y M Macía). Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela.
- Servicio de Medicina Interna (F Díaz, A Cabanillas, A Sanz y J Vergara). Hospital General del Insalud. Mérida.

Trabajo realizado con una ayuda de la Fundación Banco Exterior.

Correspondencia: Gregorio Varela.
Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid.
28040 Madrid. Tel.: (91) 394 1809.

Recibido: 5-IV-1995.

Aceptado: 10-V-1995.

Introducción

El cáncer de mama (CM) es la causa más importante de muerte por neoplasia en las mujeres del mundo occidental^{1,2}, existiendo grandes diferencias en su incidencia en los distintos países³. Aunque se ha investigado ampliamente sobre su etiología, ninguno de los factores descritos hasta ahora puede predecir aisladamente la frecuencia de su aparición⁴. Junto con los factores genéticos (mayor incidencia en mujeres con familiares afectadas) y fisiológicos (menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, etc.)⁵ cabe destacar la importancia de los fac-

tores dietéticos, entre ellos, un elevado aporte energético⁶⁻⁹ y su consecuencia más inmediata, la obesidad², siendo difícil separar el efecto conjunto de ambos.

Además, hay que tener en cuenta que la dieta no sólo es, en sí misma, un sistema muy complejo y difícil de medir, sino que forma parte de una extensa lista de factores medioambientales que pueden actuar sobre la enfermedad. Muchos de ellos —dietéticos y no dietéticos— son convergentes por lo que no es fácil evaluar cualitativamente la influencia aislada de cada uno¹⁰.

Según La Vecchia¹¹, el riesgo relativo de padecer CM en una persona obesa es un 30-50 % mayor que el de aquellas con índice de masa corporal adecuado, uno de los mejores indicadores de grasa corporal total^{12, 13}. Otros estudios, sin embargo, sólo asocian obesidad y CM en mujeres postmenopáusicas^{14, 15} mientras que en premenopáusicas se relaciona con un menor riesgo¹⁶ o no encuentran ninguna asociación entre medidas antropométricas y CM¹⁷.

En el presente trabajo, utilizando la técnica caso-control se analiza la relación entre ingesta energética y obesidad, juzgada por el índice de masa corporal, y la incidencia de CM en una muestra formada por mujeres procedentes de tres poblaciones hospitalarias diferentes: Madrid, Santiago de Compostela y Mérida.

Metodología

El trabajo se ha realizado siguiendo un diseño caso-control¹⁸. La muestra total estaba formada por 275 mujeres, 139 casos y 136 controles de edades comprendidas entre 21 y 89 años. Los casos (25 premenopáusicas y 98 postmenopáusicas), con una media

de edad de 57 ± 12 años, fueron seleccionados entre mujeres con diagnóstico confirmado de CM a quienes se les había practicado una mastectomía al menos seis meses antes del estudio y sin estar sometidas a tratamiento de quimioterapia o radioterapia en el momento del mismo. Procedían de los servicios de Ginecología y Medicina Interna de tres hospitales: Hospital Clínico Universitario de San Carlos (Madrid), Hospital General de Galicia (Santiago de Compostela), Hospital General del Insalud (Mérida).

Los controles (57 premenopáusicas y 73 postmenopáusicas) de 52 ± 12 años se seleccionaron entre mujeres que cumplían los requisitos de edad (± 2 años) y residencia pero sin historia previa de CM. En su mayoría eran mujeres que acudían a dichos hospitales por otras patologías menores (traumatismos, ortopedias, etc.).

Estudio antropométrico. Se tomaron medidas de peso y talla de acuerdo con las normas de las OMS¹⁹ y a partir de ellas se calculó el índice de masa corporal (IMC) [peso(kg)/talla² (m)]. Se ha considerado como adecuado un IMC igual a 25, sobrepeso entre 25 y 30 y obesidad IMC superior a 30²⁰.

Estudio dietético. Se ha utilizado una historia dietética modificada²¹ que permite estudiar retrospectivamente los hábitos dietéticos de la muestra. Consta de una frecuencia de consumo y un registro de tres días. A partir de ella se determina el consumo de alimentos y empleando nuestra base de datos DIETECA²² se calcula la ingesta de energía.

La toma de datos primarios fue realizada en cada uno de los hospitales por el mismo equipo investigador perteneciente al Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia (UCM) en colaboración con

Tabla I
Ingesta de energía (kcal/día)

	$X \pm DS$	P_5	P_{25}	P_{50}	P_{75}	P_{95}	Máx.-mín.
Casos	2.447 ± 827	1.286	1.810	2.338	2.936	4.180	4.646-997
Controles	2.411 ± 816	1.268	1.823	2.237	2.806	4.051	4.705-1.049

Tabla II
Asociación entre ingesta energética (kcal/día) y cáncer de mama

Energía	Casos	Controles	OR	95 % IC	Chi ²
< 1.965	45	45	1,00		
1.965-2.655	45	46	0,98	0,55-1,75	0,01
> 2.655	49	45	1,09	0,61-1,94	0,08
Tendencia			1,03	0,68-1,56	0,02

Tabla III

Parámetros antropométricos ($X \pm DS$)

	Casos	Controles
Peso (kg)	69 $\pm$ 13	64 $\pm$ 11**
Talla (cm)	156 $\pm$ 7,0	157 $\pm$ 6,2
IMC ¹	28,5 $\pm$ 5,7	26,5 $\pm$ 5,0**

¹ IMC = Índice de masa corporal [peso (kg)/talla² (m)].

** p < 0,001; * p < 0,05.

los correspondientes servicios de los mencionados hospitales.

Estudio estadístico. Se han calculado media y desviación standard ($X \pm DS$), percentiles (P_5 , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{95}), tipo de distribución (homogénea y no homogénea); para analizar las diferencias entre casos y controles se ha utilizado el test de la «t» de Student para variables homogéneas y el de Mann-Whitney para distribuciones no homogéneas; «odds ratio» (OR), χ^2 y 95 % intervalo de confianza (IC). Para el estudio del OR se ha dividido la muestra en ter-

ciles utilizando como referencia el inferior. El ajuste para la ingesta energética se ha realizado usando el P_{50} como criterio para dividir la muestra.

Resultados y discusión

En la tabla I quedan resumidos los percentiles y valores medios de ingesta de energía para casos y controles. No se observan diferencias significativas en la ingesta energética destacando la gran dispersión de resultados ($P_5 = 1.286$ y 1.268 kcal; $P_{95} = 4.180$ y 4.051 kcal, en casos y controles respectivamente) como es habitual en este tipo de estudios²³⁻²⁵.

El consumo de energía no parece estar asociado de manera significativa con el riesgo de CM (tabla II) y únicamente parece existir un incremento de riesgo para ingestas energéticas superiores a 2.655 kcal (OR = 1,09; 95 % IC = 0,61-1,94; $\chi^2 = 0,08$). Aunque algunos autores observan una asociación entre la incidencia de CM y una elevada ingesta energética^{7, 26}, para otros esta relación es debida a una excesiva ingesta de macronutrientes como proteína o grasa, principalmente²⁷. De cualquier manera, los re-

Tabla IV

Distribución del índice de masa corporal [peso (kg)/talla² (m)]

	P_5	P_{25}	P_{50}	P_{75}	P_{95}	Máx-Mín
Controles	19,8	23,1	25,4	29,2	35,5	42,2-17,7
Casos	20,0	23,6	28,4	32,5	37,6	46,5-17,1

Tabla V

Asociación entre índice de masa corporal (IMC) (peso (kg)/talla²(m)) y cáncer de mama

IMC	Casos	Controles	OR	95 % IC	χ^2
< 24	30	48	1,00		
24-29	30	47	1,02	0,54-1,95	0,00
> 29	53	34	2,49	1,33-4,67	8,30
			1,62	1,04-2,52	4,54

Ajustado para ingesta energética total

		Casos	Controles	OR	95 % IC	χ^2
> 2.338 kcal	E + (24-29)	17	22			
	E - (< 24)	33	24	0,56	0,25-1,28	1,90
< 2.338 kcal	E + (24-29)	13	25			
	E - (< 24)	20	10	0,26	0,09-0,72	7,07
Tendencia				0,41	0,78-0,22	7,59
> 2.338 kcal	E + (> 29)	18	11			
	E - (< 24)	33	24	1,19	0,48-2,97	0,14
< 2.338 kcal	E + (> 29)	12	37			
	E - (< 24)	20	10	0,16	0,06-0,44	13,7
Tendencia				0,48	0,89-0,26	5,38

E +: Exposición positiva; E -: Exposición negativa.

Tabla VI

Asociación entre índice de masa corporal (IMC) [peso (kg)/talla² (m)] y cáncer de mama ajustado para ingesta energética y estado menopáusico

		Casos	Controles	OR	95 % IC	Chi ²
<i>Post*</i>						
> 2.338 kcal	E + (24-29)	13	14			
	E - (< 24)	7	4	0,53	0,13-2,24	0,75
< 2.338 kcal	E + (24-29)	9	13			
	E - (< 24)	6	14	1,62 0,99	0,45-5,81 2,52-0,38	0,54 0,00
<i>Post</i>						
> 2.338 kcal	E + (> 29)	25	17			
	E - (< 24)	7	4	0,84	0,21-3,32	0,06
< 2.338 kcal	E + (> 29)	17	7			
	E - (< 24)	6	14	5,67 2,28	1,55-20,8 0,95-5,46	7,29 3,41
<i>Pre**</i>						
> 2.338 kcal	E + (24-29)	2	8			
	E - (< 24)	7	7	0,25	0,04-1,62	2,24
< 2.338 kcal	E + (24-29)	2	11			
	E - (< 24)	4	21	0,96 0,48	0,15-6,06 1,73-0,14	0,00 1,25
<i>Pre</i>						
> 2.338 kcal	E + (> 29)	6	6			
	E - (< 24)	7	7	1,00	0,21-4,67	0,00
< 2.338 kcal	E + (> 29)	3	2			
	E - (< 24)	4	1	0,38 0,79	0,02-6,35 3,11-0,20	0,48 0,11

* *Post*: Postmenopáusicas. ** *Pre*: Premenopáusicas. E +: Exposición positiva. E -: Exposición negativa.

sultados son contradictorios²⁸ pues existen trabajos en los que se encuentra una asociación inversa con el consumo calórico⁸.

En la tabla III figuran las características antropométricas de la muestra. Existen diferencias significativas en peso e IMC, ambos mayores en las mujeres con CM ($p < 0,001$), diferencias no observadas por otros autores⁸. La distribución en percentiles (tabla IV) indica que más de la mitad de la muestra, tanto casos ($P_{50} = 28,4 \text{ kg/m}^2$) como controles ($P_{50} = 25,4 \text{ kg/m}^2$), presentan sobrepeso y un 25 % de mujeres con CM ($P_{75} = 32,5 \text{ kg/m}^2$) y controles ($P_{75} = 29,2 \text{ kg/m}^2$) superan el límite de 30 indicativo de obesidad.

Al analizar el riesgo de CM (tabla V) se observa que un elevado IMC se comporta como factor de riesgo con un OR de 2,49 (95 % IC = 1,33-4,67; $\text{Chi}^2 = 8,30$, $p < 0,001$) coincidiendo con otros autores^{15, 29}. Cuando se realizan los oportunos ajustes para la ingesta energética total se observa una tendencia inversa para un IMC > 29 (OR = 0,48; 95 % IC = 0,09-0,26; $\text{Chi}^2 = 5,38$, $p < 0,025$).

Al considerar el estado pre o postmenopáusico (tabla VI) se observa que un IMC superior a 29, ajustado para ingesta energética, se comporta como factor de riesgo solamente en el grupo de mujeres post-

menopáusicas (OR = 2,28; 95 % IC = 0,95-5,46; $\text{Chi}^2 = 3,41$), hecho también puesto de manifiesto en diversos estudios^{14, 25}. En la postmenopausia el riesgo de CM estaría asociado con la obesidad por un mecanismo de alteración de la homeostasis hormonal debido a un incremento en los niveles de estrógenos, consecuencia de la aromatización cíclica de andrógenos en el tejido adiposo^{29,30}. En la premenopausia podría, sin embargo, estar relacionado con desequilibrios endocrinos de hormonas ováricas³⁰.

Los resultados obtenidos confirman la necesidad de tener en cuenta la obesidad e incluso el incremento de peso como uno de los factores más importantes en la posible relación dieta-CM, especialmente en mujeres postmenopáusicas.

Bibliografía

1. López Abente G, Pollán M, Ruiz M, Jiménez M y Vázquez F: La mortalidad por cáncer en España, 1952-1986. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte. Centro Nacional de Epidemiología (ed.). Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. 1992.
2. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E y Levi F: Patterns and trends in mortality from selected cancers in Mediterranean countries. En: Epidemiology of diet and cancer. MJ Hill, A

- Giacosa, CPJ Caygill (eds.). Ellis Horwood Ltd. pp:169-187. Londres. 1994.
3. Hill MJ y Caygill CPJ: Epidemiology of cancer in Europe: the national level. En: Epidemiology of diet and cancer. MJ Hill, A Giacosa, CPJ Caygill (eds.). Ellis Horwood Ltd. pp:95-119. Londres. 1994.
 4. De Waard F: Diet and breast cancer. En: Public education on diet and cancer. E Benito, A Giacosa, MJ Hill (eds.). Kluwer Academic Publishers. pp:69-75. Londres. 1992.
 5. Apter D, Reinila M y Vikho R: Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. *Int J Cancer*, 1989, 44:783-787.
 6. Willett W: The search of the causes of breast and colon cancer. *Nature*, 1989, 338:389-394.
 7. Meyer F, Verreault R, Brisson J y Tennina S: Alimentation et risque de cancer du sein. En: Dietetics in the 90s. Role of the dietitian/nutritionist. MF Moyal. John Libbey Eurotex Ltd (eds). pp:47-50. París. 1988.
 8. Knekt P, Albanes D, Seppanen R y cols.: Dietary fat and risk of breast cancer. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52:903-908.
 9. Hill MJ: General background of diet and cancer. En: Epidemiology of diet and cancer. MJ Hill, A Giacosa, CPJ Caygill (eds). Ellis Horwood Ltd. pp:1-14. Londres. 1994.
 10. Varela G. Mediterranean diet and cancer: a spanish perspective. En: Epidemiology of diet and cancer. MJ Hill, A Giacosa, CPJ Caygill (eds.). Ellis Horwood Ltd. pp:237-247. Londres. 1994.
 11. La Vecchia C: Dietary fat, obesity and cancer. En: Epidemiology of diet and cancer. MJ Hill, A Giacosa, CPJ Caygill (eds.) Ellis Horwood Ltd. pp: 277-288. Londres. 1994.
 12. Roche AF, Siervogel RM, Chumlea WC y Webb P: Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr*, 1981, 34:2831-2838.
 13. Deurenberg P, Van Der Kooy K, Hulshof T y Evers P: Body mass index as a measure of body fatness in the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 1989, 43:231-236.
 14. Talamini R, La Vecchia C, Decarli A y cols.: Social factors, diet and breast cancer in a northern italian population. *Br J Cancer*, 1984, 49/6:723-729.
 15. La Vecchia C, Decarli A, Negri E y cols.: Epidemiological aspects of diet and cancer: a summary review of case-control studies from Northern Italy. *Oncology*, 1988; 45:364-370.
 16. Rosenberg L, Palmer J, Miller D, Clarke E y Shapiro S: A case-control study of alcoholic beverage consumption and breast cancer. *Am J Epidemiol*, 1990, 131:6-14.
 17. Kolonel LN, Nomura AM, Lee J y Hirohata T: Anthropometric indicators of breast cancer risk in postmenopausal women in Hawaii. *Nutr Cancer*, 1986, 8:247-256.
 18. Schlesselman JF: A case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University Press. 1982.
 19. OMS: Measuring obesity classification and description of anthropometric data. Report on a WHO consultation on the epidemiology of obesity. Nutrition Unit Document. EUR/ICP/NUT 125. Copenhagen. 1987.
 20. Gray B: Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am*, 1989, 73:1-14.
 21. Bingham SA: The dietary assessment of individuals: methods, accuracy, new techniques and recommendations. *Nutr Abstr Rev*, 1987, 57:705-742.
 22. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L: Tablas de composición de alimentos. Edición Pirámide, S.A. Madrid 1995.
 23. Holmberg L, Ohlander EM, Byers T y cols.: Diet and breast cancer risk. Results from a population-based case-control study in Sweden. *Arch Intern Med*, 1994, 154/16:1805-1811.
 24. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA y cols.: A comparison of prospective and retrospective assessments of diet in the study of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 1993, 137:502-511.
 25. Toniolo P, Riboli E, Protta F, Charrel M y Cappa A: Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1989, 81:278-286.
 26. National Research Council: Diet and health: implication for reducing chronic disease risk. Report of the Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission of Life Sciences. National Academy Press. Washington DC. 1989.
 27. Van't Veer P, Kok FJ, Brants HA, Ockhizen T, Sturmans F y Hermus, RJ: Dietary fat and the risk of breast cancer. *Int J Epidemiol*, 1990, 19/1:12-8.
 28. Potter JD: Diet and cancer. En: Epidemiology of diet and cancer. MJ Hill, A Giacosa, CPJ Caygill (eds.). Ellis Horwood Ltd. pp: 65-85. Londres. 1994.
 29. La Vecchia C y Negri E: Public education on diet and cancer: calories, weight and exercise. En: Public education on diet and cancer. E Benito, A Giacosa, MJ Hill (eds.). Kluwer Academic Publishers. pp: 91-99. Londres. 1992.
 30. Miller AB: Nutritional and the epidemiology of breast cancer. *Macronutrients and Cancer*, 1986, 1:67-76.

Influencia del reposo del tubo digestivo en el vaciado gástrico. Comparación de dos modalidades nutricionales: enteral y parenteral total glucídica

J. J. Aznar, E. Martí-Bonmatí, I. Perkins, J. Varo, F. Solana, A. Vázquez y F. Villalba

Centro de Investigación. Hospital General de Valencia. Valencia. España.

Resumen

La motilidad gastrointestinal se halla modificada en diversas situaciones clínicas en las que está indicada la nutrición parenteral total (NPT). No obstante, son poco conocidos los posibles efectos de la NPT sobre la mortalidad.

En este trabajo se utilizaron ratas Wistar (250-280 g) repartidas en dos grupos definidos según la vía de administración de los nutrientes: grupo A (con NPT: 100 % de las calorías totales no proteicas administradas en forma de glucosa) y grupo B (nutrición enteral sólida, pero con infusión de suero fisiológico en las mismas condiciones que en el grupo anterior). En cada grupo se emplearon tres tiempos de infusión distintos: veinticuatro horas, tres días y cinco días postintervención, tras lo cual se midió el vaciado gástrico mediante el test del rojo fenol. La NPT retrasó el vaciado en todos los tiempos con respecto al grupo B, aunque sólo se alcanzaron diferencias significativas a partir de los tres días de infusión.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:59-62)

Palabras clave: Vaciado gástrico. Nutrición parenteral total. Nutrición enteral. Motilidad gastrointestinal.

Introducción

Tras la introducción de la nutrición parenteral total (NPT) en la clínica, se llevaron a cabo estudios que relacionaron la infusión intravenosa de nutrientes durante largos períodos de tiempo con cambios en la estructura y función del tracto gastrointestinal. Así, en humanos, se vio que la NPT disminuye la secreción intestinal, y en la rata causa una reducción en el contenido enzimático de las vellosidades¹. Exis-

INFLUENCE OF DIGESTIVE DUCT REST ON GASTRIC EMPTYING. COMPARING TWO NUTRITIONAL WAYS: TOTAL GLUCIDIC ENTERAL AND PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Gastrointestinal motility is altered in several clinical situations in which Total Parenteral Nutrition (TPN) is indicated. Nevertheless, the effects of TPN on motility are not well known.

In this study, Wistar rats (250-280 g) were divided into two groups were defined according to the route of administration of the nutrients: Group A (with TPN: 100 % of the total non-protein calories administered as glucose), and Group B (solid enteral nutrition, but with the infusion of normal saline under the same conditions as in the previous group). Each group was subjected to three different infusion times: 24 hours, 3 days, and 5 days post-intervention, after which the gastric emptying was measured by means of the phenol red test. TPN delayed emptying in all the times with respect to group B, although significant differences were only found after 3 days of infusion.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:59-62)

Key words: Gastric emptying. Total parenteral nutrition. Enteral nutrition. Gastrointestinal motility.

te una influencia demostrada sobre la mucosa gastrointestinal; sin embargo, se ha prestado mucha menor atención al efecto de la NPT sobre la función motora del estómago e intestino.

Diversos autores estudiaron el tránsito intestinal en la rata² y la actividad mioeléctrica intestinal en el perro³. Observaron como la motilidad, incluso después de la falta prolongada de alimento, no se modificaba por la infusión de NPT.

En cuanto al vaciado gástrico (VG), parece estar íntimamente relacionado con las características fisiocóquimas (osmolaridad, volumen y viscosidad) del contenido duodenal y con la cantidad de calorías que pasan del estómago al duodeno, cualquiera que sea el origen de las mismas^{4,6}.

En el presente trabajo, pretendemos evaluar el efecto directo del reposo del tubo digestivo utilizando la NPT, sobre el VG en rata.

Correspondencia: Ira Perkins.
Centro de Investigaciones Biotecnológicas.
Hospital General Universitario.
Tres Cruces, s/n.
46014 Valencia.

Recibido: 2-II-1995.
Aceptado: 12-V-1995.

Material y métodos

Se utilizaron ratas Wistar (250-280 g) seleccionadas al azar y mantenidas bajo condiciones controladas de estabulación (25 °C, 60-70 % de humedad relativa y ciclos de 12 h de luz-oscuridad), con alimentación oral sólida en forma de pellets (A04, Panlab, S. L., Barcelona) y agua «ad libitum» antes de la experiencia.

Técnica quirúrgica

En el presente trabajo todas las ratas fueron intervenidas por el mismo par de investigadores.

Los animales se mantuvieron en ayunas veinticuatro horas antes de la intervención, en la que fueron anestesiados con pentobarbital sódico i.p. (30 mg/kg).

Se canalizó la vena yugular izquierda con catéter de silicona siguiendo la técnica original de Steiger y cols., con algunas modificaciones^{7, 8}.

El dispositivo de infusión fue protegido por un aparato giratorio o «swivel» monocanal para fluidos (#050-0020) fijado al animal mediante una chaqueta protectora para rata (ambos de Alice King Chatham Medical Arts®, CA USA) (fig. 1). Dicho swivel constituye el componente principal del sistema de infusión y consta de dos piezas interrotatorias y un muelle hueco o solenoide de acero por el que se introduce el catéter. De esta forma, el catéter se halla protegido frente a la acción agresiva del animal. Su base (botón cónico) se inserta en el interior de la chaqueta, la cual se ata y se cierra a continuación. El swivel emerge de la jaula de metabolismo y se fija a la estantería de alojamiento de las jaulas a la estantería; esto no impide el libre movimiento del animal, dado que es capaz de girar sobre sí mismo y el solenoide de acero es flexible.

El catéter que recorre el interior del solenoide se une a la parte inferior giratoria del swivel, al cual se le conecta a su vez a una sonda acoplada a una jeringa con la solución a infundir (fig. 1).

Los animales tuvieron un período de recuperación de cuarenta y ocho horas antes de la experiencia, infundiendo suero glucosalino al 20 %.

Grupos experimentales

Se establecieron dos grupos en función de la modalidad nutricional utilizada:

— Grupo A: Nutrición parenteral total, en la que el 100 % de las calorías totales no proteicas se administraron en forma de glucosa (glucosa 50 % de Viaflex®, Baxter, S. A., Valencia; aminoácidos Synthamin® 14, Baxter, S. A., Valencia) (tablas I-III).

— Grupo B (control): Nutrición enteral sólida estándar en forma de pellets (A04, Panlab, S. L., Bar-

Tabla I

Parámetros nutricionales de la NPT

Kcal/l:	1.015
Kcal/N:	143
Aminoácidos:	44,15 g/l
G Nitrógeno:	7,1 g/l
Glucosa:	253,8 g/l

Tabla II

Composición de electrolitos y vitaminas de la NPT administrada

Na ⁺	30,88	mEq/l
K ⁺	25,31	mEq/l
Ca ²⁺	6,60	mEq/l
Mg ²⁺	4,23	mEq/l
PO ₄ H ₂ ⁻	12,69	mmol/l
Cl ⁻	29,61	mEq/l
Multivitamins*		
Oligoelements**		

* Soluvit y Vitalipid® (Farmacia Iberia, España). ** Addamel® N (Farmacia Iberia, España).

Tabla III

Composición por gramo de la dieta enteral (169 kcal/kg-día; 1,3 gN₂/kg-día) (Panlab, S. L., Barcelona)

Proteína bruta	0,176 g
Nitrógeno	0,028 g
Materias grasas brutas	0,025
Celulosa bruta	0,040 g
Cenizas brutas	0,044 g
Almidón	0,043
Calcio	0,007 g
Fósforo	0,005 g
Sodio	0,001 g
Humedad	0,105 g
Vitamina A	75 UI
Vitamina D	15 UI
Vitamina E	0,15 mg
Lisina	0,0085 g

celona) e infusión intravenosa de suero fisiológico (tabla III).

Infusión intravenosa

Se diseñaron tres series experimentales correspondientes a tres tiempos de infusión diferentes (veinticuatro horas, tres días y cinco días); en cada serie se determinó el VG en animales de ambos grupos nutricionales (A y B), empleando un mínimo de 10 ratas en cada grupo. Esto representa un total acumulado de 20 animales por cada tiempo de infusión como mínimo. La infusión continua se llevó a cabo

con una bomba Harvard Apparatus (modelo 2265) para jeringas de 50 ml y con una velocidad de 2 ml/hora.

Los animales fueron pesados antes y después de la infusión. El balance nitrogenado y la diuresis fueron determinados cada veinticuatro horas como seguimiento de las condiciones de experimentación. El balance nitrogenado fue estimado en términos de excreción de urea en orina con respecto al nitrógeno administrado o bien en la NPT o bien por la cantidad ingerida diaria de alimento sólido⁹.

Medición del vaciado gástrico

El procedimiento seguido fue descrito por Scarpignato¹⁰ y se basa en una solución de 50 mg de rojo fenol en 100 ml de carboximetilcelulosa acuosa (1,5 %). Se administraron 1,5 ml de la solución de rojo fenol por vía oral mediante una cánula orogástrica. Los animales se sacrificaron por dislocación cervical veinte minutos tras la administración del colorante. El estómago se expuso por laparatomía, clampando rápidamente a nivel del píloro y cardias y se homogeneizó junto con su contenido en 50 ml de NaOH 0,1 N durante cinco minutos. Se añadió 1 ml de ácido tricloroacético al 20 % a una muestra de 10 ml del homogeneizado anterior, precipitando así el contenido proteico. Posteriormente centrifugamos a 5.000 r.p.m. durante diez minutos, y se extrajo el sobrenadante. Seguidamente tomamos una muestra de 5 ml a la que se le añadió el mismo volumen de tampón borato (pH 10) para volver al pH de la solución al rango de color del rojo fenol (el medio

había sido acidificado por la adición del ácido tricloroacético). Finalmente, se midió por espectrofotometría el contenido de rojo fenol a 560 nm (Syva® S-III). El resultado del VG expresa el porcentaje de marcador vaciado al cabo de 20 min. con respecto a la cantidad administrada a tiempo cero.

Análisis estadístico

De los parámetros estudiados se obtuvo la media $\pm$ E.S. realizando un test t-Student para la comparación de ambos grupos. Para las determinaciones analíticas practicadas diariamente (urea y volumen de orina), los grupos se compararon por un test t-Student para datos apareados. Todos los datos seguían una distribución normal. En todos los casos el nivel de significación se estableció para un $\alpha = 0,05$.

Resultados

Los resultados evidenciaron una disminución del VG en los animales sometidos a NPT (grupo A) con respecto a los nutridos oralmente (grupo B) (tabla IV). Por consiguiente, la ausencia de estímulos químicos o mecánicos intragástricos, debido a la ausencia de ingesta de comida, produce en sí un retraso en el vaciado.

El valor medio del VG en los grupos controles, excluyendo el grupo de veinticuatro horas (postoperatorio) fue de $77,5 \pm 6,3$ %, mientras que en los grupos sometidos a nutrición parenteral, sólo vació el $54,9 \pm 5,7$ %. En términos porcentuales, el VG se retrasó, con respecto al grupo B un 41 %, siendo el

Tabla IV

Valores medios $\pm$ ES del VG en ratas sometidas a NPT (grupo A: 162 kcal/kg-día; 1,15 gN₂/kg-día) y nutrición enteral sólida estándar (grupo B: 169 kcal/kg-día; 1,3 gN₂/kg-día)

Grupo	VG (%)		
	24 horas	3 días	5 días
A	49,8 $\pm$ 6,8	53,1 $\pm$ 5,3*	56,8 $\pm$ 6,1*
B (control)	64,2 $\pm$ 6,0	75,3 $\pm$ 8,1	79,7 $\pm$ 4,6

* Diferencia significativa ($p < 0,05$).

Tabla V

Valores medios $\pm$ ES de incremento de peso; diuresis y balance nitrogenado en ratas sometidas a NPT (grupo A: 162 kcal/kg-día; 1,15 gN₂/kg-día) y nutrición enteral sólida estándar (grupo B: 169 kcal/kg-día; 1,3 gN₂/kg-día)

	24 horas		3 días		5 días	
	A	B	A	B	A	B
Incr. peso	11,1 $\pm$ 1,2	12,0 $\pm$ 1,4	12,3 $\pm$ 1,6	14,4 $\pm$ 1,9	16,2 $\pm$ 2,1	19 $\pm$ 2,3
Diuresis	26,2 $\pm$ 1,9	26,1 $\pm$ 1,3	30,8 $\pm$ 2,2	28,6 $\pm$ 1,7	27,3 $\pm$ 2,3	28,2 $\pm$ 1,5
BN*	0,2 $\pm$ 2,4	0,2 $\pm$ 1,7	0,1 $\pm$ 1,8	0,2 $\pm$ 2,6	0,2 $\pm$ 1,0	0,2 $\pm$ 2,1

* Error estándar $\times$ 100.

retraso estadísticamente significativo en los grupos nutridos durante tres y cinco días.

Los datos muestran que se produce un ligero aumento en el peso de los animales durante la experiencia (tabla V), si bien no aparecen diferencias significativas entre el inicio y la finalización del período de infusión dentro de cada grupo nutricional, ni siquiera al final del mismo entre ambos grupos; esto indica que el régimen calórico aportado era adecuado.

No se produjeron modificaciones significativas en el balance nitrogenado de ambos grupos (tabla V).

La diuresis se encontraba elevada comparada con la de ratas normales sin infusión, lo que se atribuye al elevado volumen requerido en la nutrición parenteral de la rata (48 ml/día) para cubrir las necesidades nutricionales; este volumen era igualado en el grupo B con infusión de fisiológico para que éste no actuara como factor determinante (tabla V).

Discusión

Se ha visto como el efecto del reposo del tubo digestivo, reduce el vaciado gástrico de forma significativa. Este efecto parece estar relacionado con el propio reposo y no con el estrés que acompaña a la técnica experimental, por cuanto los grupos comparados estaban sometidos a la misma técnica quirúrgica de implantación a infusión de una solución a través del catéter central, con la única diferencia que el grupo de referencia se nutrió por vía oral con comida sólida. La exclusión de ácidos grasos esenciales, tampoco puede implicarse como factor responsable, puesto que en períodos de tiempo cortos, no se presentan deficiencias en la rata¹¹.

No tenemos conocimiento de otros estudios que hayan evaluado el efecto directo del reposo del tubo digestivo sobre el VG. En lo concerniente a otras funciones relacionadas, sí que se dispone de información, no obstante.

Así, en niños sometidos a NPT se produce una disminución de las secreciones de ácido y pepsina¹², aunque no en adultos¹³. En animales de experimentación y en humanos, alimentados exclusivamente por vía parenteral¹⁴, se atrofia la masa muscular.

Parte de estos efectos han sido atribuidos a modificaciones en la síntesis de hormonas como la secretina, colecistoquinina y gastrina, con acciones a nivel gástrico. En concreto los niveles de gastrina disminuyen un 50 % tras treinta días de nutrición parenteral en ratas¹⁴. La ausencia de la estimulación de receptores locales químicos o mecánicos por la comida, reduciría la liberación de factores neurohormonales y paracinos intermediarios en el estímulo de funciones tanto secretoras como motoras¹⁴⁻¹⁷. Ello podría explicar el retraso en el VG observado en el grupo de animales nutrido parenteralmente.

La relevancia clínica de la pérdida de capacidad

de VG asociada al reposo del tubo digestivo es difícil de establecer. En concreto, este componente puede contribuir a las conocidas complicaciones de aspiración gástrica y reflujo esofágico asociada a la modalidad de nutrición enteral¹⁸ durante la transición de nutrición parenteral a nutrición enteral, especialmente en situaciones concomitantes de patología motora gástrica previa como puede ser la diabetes mellitus y el íleo paralítico.

Bibliografía

1. Castro GA, Copeland EM, Dudrick SJ y Johnson LR: Intestinal disaccharidase and peroxidase activities in parenterally nourished rats. *J Nutr*, 1975, 105:776-779.
2. Vanderweele, DA, Novin D, Rezek M y Danderson JD: Duodenal or hepatic portal glucose perfusion. Evidence for duodenally based satiety. *Physiol Behav*, 1974, 12:467-470.
3. Weisbrodt NW, Copeland EM, Thor PJ y Dudrick SJ: The myoelectrical activity of the small intestine of the dog during total parenteral nutrition. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1976, 153:121-124.
4. Burt ME, Arbeit J y Brenan MF: Chronic arterial and venous access in the unrestrained rat. *Am J Physiol*, 1980, 238:599-603.
5. Hunt JN y Knox MT: The slowing of gastric emptying by nine acids. *J Physiol*, 1972, 201:161-179.
6. Meyer JH: Motility of the stomach and gastroduodenal junction. En: Physiology of the gastrointestinal tract (2.ª ed.). Johnson LR (ed.). Raven Press New York, 1987, 1:613-629.
7. Giner M y Meguid MM: Effect of intravenous or intragastric nutrients on food intake in rats. *J Surg Res*, 1991, 51:259-266.
8. Steiger E, Vars HM y Dudrick SJ: A technique for long-term intravenous feeding in unrestrained rats. *Arch Surg*, 1972, 104:330-332.
9. Fawcett JK y Scott JE: A rapid and precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol*, 1960, 13:156-159.
10. Scarpignato C, Coruzzi C y Bertaccini G: Effect of histamine and related compounds on gastric emptying of the conscious rat. *Pharmacology*, 1981, 23:185-188.
11. Ordovas JP, González J, Tarazona M, Moriel MC, Peña M, Catalá R y González S: Formulación de una dieta sin grasa para ratas de experimentación. *Nutr Hosp*, 1993, 8 (supl. 1):90.
12. De Angelis GL, Poitervin C, Cezard JP, Vatié J, Foucaud P y Navarro J: Gastric and acid secretion during total parenteral nutrition and constant-rate enteral nutrition in infancy. *JPEN* 1988, 12:505-508.
13. Levine GM, Mullen JL y O'Neill F: Effect of total parenteral nutrition on gastric acid secretion. *Diges Dis Sci*, 1980, 25:284-290.
14. Johnson LR, Copeland EM, Dudrick JJ, Lichtenberger LM y Castro GA: Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology*, 1975a, 68:1177-1183.
15. Levine GM, Deren JJ, Steiger E y Zinno R: Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharidase activity. *Gastroenterology*, 1974, 67:975-982.
16. Johnson LR, Lichtenberger LM, Copeland EM, Dudrick SJ y Castro GA: Action of gastrin on gastrointestinal structure and function. *Gastroenterology*, 1975b, 68:1184-1192.
17. Eatswood GL: Small bowel morphology and epithelial proliferation in intravenously alimented rabbits. *Surgery*, 1977, 82:613-620.
18. Silk DBA y Payne-James JJ: Complications of enteral nutrition. En: Rombeau JL, Caldwell MD. (eds.): Enteral and tube feeding. Clinical nutrition (2.ª ed.). WB Saunders Co Philadelphia 1990, 510-515.

Incidencia de flebitis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sometidos a nutrición parenteral periférica

J. A. Romero Roger*, G. C. Ibáñez**, M. Correa Ballester** y E. Martí Bonmatí**

* Diplomado en Enfermería. Enfermero Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Valencia.

** Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Valencia. España.

Resumen

El objetivo de este trabajo es estudiar la incidencia de flebitis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con nutrición parenteral (700 mOsm/ml) a través de una vena periférica y actitud ante la misma con la finalidad de instaurar un protocolo normalizado. Se evaluaron 30 pacientes canalizados por el personal de enfermería. Diariamente se valoró la incidencia de flebitis estableciendo cinco estadios distintos que varían entre ausencia de signos y formación de trombosis. El 86,6 % de los pacientes se les administró la nutrición con una cánula de teflón G-20. La vía de inserción mayoritaria fue la basilica. La aparición de signos de flebitis fue proporcional al tiempo de perfusión. En el 33 % de los casos no se cambió la vía a pesar de la presencia de signos flebíticos.

(Nutr Hosp 1996, 11:63-65)

Palabras clave: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Flebitis. Nutrición parenteral.*

Introducción

Se entiende por flebitis post-perfusión a la inflamación de una pared venosa asociada a la perfusión de soluciones, fármacos o productos por vía intravenosa¹. Entre los factores que pueden provocar una flebitis post-perfusión cabe recordar el traumatismo venoso por la inserción del catéter, el uso de una vena demasiado pequeña o de un calibre demasiado grande, el mantenimiento del mismo punto de perfusión durante más de setenta y dos horas y la perfusión intravenosa de líquidos con un pH o una elevada osmolaridad.

Entre los riesgos que podría provocar un tratamiento endovenoso, la flebitis ocupa un lugar preponderante, es por ello que merecen especial men-

INCIDENCE OF PHLEBITIS ON INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASE PATIENTS SUBJECTED TO PERIPHERAL PARENTERAL NUTRITION

Abstract

The aim of this study is to evaluate the incidence of phlebitis in patients with inflammatory bowel disease under parenteral nutrition treatment (700 mOsm/ml) via peripheral vein. Results will be used to develop a standard protocol. 30 patients were sampled and the cannulation was performed by nursery personnel. Daily, incidence of phlebitis was evaluated with a gradual scale ranging in 5 possible degrees from absence of signs to thrombophlebitis. 86,6 % of the patients received the feeding through a Teflon catheter with a fine bore of 20 gauge. Cannulas were mostly situated in the basilic vein. Development of phlebotic signs was proportional to the duration of infusion. When phlebotic signs appeared, via of cannulation was not changed in 33 % of those patients.

(Nutr Hosp 1996, 11:63-65)

Key words: *Inflammatory bowel disease. Phlebitis. Parenteral nutrition.*

ción aquellos factores relacionados con esta complicación, entre los que se encontraría la administración de una nutrición parenteral periférica (NPP).

En cuanto a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), es un proceso patológico que remite con reposo del tracto gastrointestinal. El término EII incluye la enfermedad de Crohn (enteritis granulomatosa) y la colitis ulcerosa. En ambas enfermedades existe inflamación y ulceración de la mucosa con diferentes patrones y gravedad. En nuestro centro está protocolizado la administración de NPP estandarizando su administración junto a otras terapéuticas coadyuvantes. Por otro lado, la administración de nutrición parenteral a través de una vía periférica es de elección cuando se prevee que el soporte nutricional no será necesario durante un tiempo superior a 10 días, si el paciente tiene unas venas periféricas adecuadas y la osmolaridad de la mezcla nutriente no es mayor a 900-1000 mOsm/ml.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la incidencia de flebitis en pacientes con EII sometidos a NPP y la actitud ante la misma con la finalidad de instaurar un protocolo normalizado.

Correspondencia: Juan Antonio Romero Roger.
Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario de Valencia.
Avda. Tres Cruces, s/n.
46014 Valencia.
Tel.: (96) 386 29 00. Ext.: 5783.
Fax: (96) 379 83 06.
Recibido: 30-VII-1995.
Aceptado: 30-IX-1995.

Material y métodos

Fueron evaluados 30 pacientes con cuadro de EII ingresados en el Servicio de Patología Digestiva durante el año 1.994 y que estaban en tratamiento con NPP.

La NPP administrada reunía las siguientes características:

- Aporte calórico: 1755 kcal.
- Hidratos de carbono: 200 g.
- Lípidos: 100 g.
- Nitrógeno: 8,3 g.
- Relación kcal/N: 213.
- Volumen: 3.073 ml.
- Ritmo infusión: 128 ml/h.
- Osmolaridad: 700 mosm/l.

A la mezcla nutriente también se le adicionaron electrolitos, vitaminas y elementos traza. Asimismo se aditivaron a todas las nutriciones 2.500 unidades de heparina con el fin de reducir la incidencia de flebitis.

Los pacientes fueron canalizados por el personal de enfermería, con la técnica habitual de implantación del catéter de dicha Unidad Hospitalaria consistente en la limpieza de la piel con alcohol 70°, posterior inserción de la cánula y sujeción de la línea y cánula con esparadrapo a la piel.

Las cánulas utilizadas fueron de teflón de diferentes diámetros G-18, G-20 y G-21. Las cánulas se insertaron en diferentes venas: dorsal, basílica, radial, safena y cefálica. La elección de la cánula y vía de inserción dependía del estado de las venas de los pacientes y según criterio del enfermero/a de la sala de enfermería.

Se diseñó una hoja de recogida de datos y diariamente, personal ajeno a la Unidad asistencial evaluó la incidencia de flebitis estableciendo cinco estadios distintos, que se relacionan a continuación:

1. Ausencia de cualquier signo..
2. Sensibilidad dolorosa en el lugar de punción.
3. Dolor en el punto de acceso con eritema, hinchazón o ambas cosas.

4. Dolor, hinchazón, eritema, rubefacción y cordón venoso palpable.

5. Flebitis (trombosis).

Los resultados fueron tratados mediante el programa estadístico Statgraphics v. 92.

Resultados y discusión

En la tabla I se detallan el porcentaje de utilización de cada tipo de cánula y el porcentaje de cada vena seleccionada para la inserción de la cánula. La cánula más utilizada fue la de teflón G-20, en el 86,6 % de los pacientes, se consideró como la que producía menor traumatismo en las paredes venosas. La vena basílica fue la vía de inserción más frecuente, dado que es la de mayor calibre, mejor acceso y que produce menor inmovilidad y, por lo tanto, supone menor incomodidad en los pacientes.

La duración media de la vía de administración fue de $3,5 \pm 1,2$ días. La aparición de signos de flebitis fue proporcional al tiempo de perfusión con una incidencia de 3 % a las 24 h, de un 27 % a las 48 h, de un 32 % a las 72 h y de un 93 % y 100 % a los 4-5 días respectivamente.

Al aumentar el tiempo de perfusión aumenta significativamente ($p < 0,05$) la severidad de la flebitis.

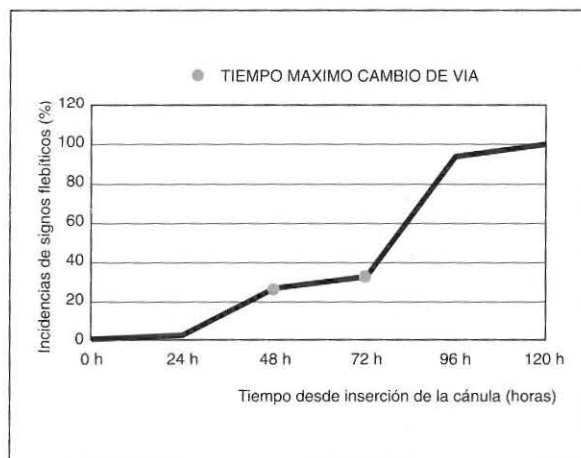


Fig. 1.—Aparición de signos flebiticos en función del tiempo de mantenimiento de la cánula.

Tabla I

Relación porcentual del tipo de cánula empleada para la administración de la NPP y vena seleccionada para su inserción

Cánula		Vena	
G-20	86,6 %	Basílica	33,3 %
G-18	10 %	Radial	26,6 %
G-21	3,3 %	Dorsal	20 %
		Cefálica	16,6 %
		Safena	3,3 %

En el 33 % de los casos no se cambió la vía a pesar de la presencia de signos flebíticos.

En la figura 1 se puede apreciar como aparece un incremento de aparición de signos flebíticos del 27 % a las 48 h, que se mantiene prácticamente hasta las 72 h (32 %). Por lo que consideramos, éste, como intervalo de tiempo máximo de mantenimiento de una cánula con la perfusión de la NPP.

El desarrollo de flebitis en venas periféricas puede ser debido a muchos factores^{2, 3, 4}. Uno de los más importantes es la osmolaridad del fluido perfundido, pero son también importantes el ritmo de infusión, el diámetro de la cánula a través de la que se perfunde la nutrición y el material de que está compuesta la cánula. Las venas periféricas pequeñas también muestran mayor incidencia en contraste con las venas periféricas de mayor calibre. Por supuesto, la adición de heparina puede prevenir la aparición de tromboflebitis^{5, 6}.

En este estudio la unidad nutriente tenía una osmolaridad de 700 mOsmol/ml, la cual es aceptable para ser perfundida a través de una vía periférica, la osmolaridad podría disminuirse añadiendo lípidos y eliminando hidratos de carbono y electrolitos que son los reponsables del incremento de la osmolaridad, pero sería en detrimento del valor nutricional de la alimentación. La velocidad de infusión fue siempre la misma de 128 ml/h, todas las cánulas eran de teflón y dado que la cánula G-20 fue la más utilizada no podemos extraer conclusiones sobre una posible relación entre la aparición de flebitis y el diámetro de la cánula.

Para concluir, podríamos decir:

1. La técnica de inserción de catéter debe ser objeto prioritario de protocolización en todas sus fases.
2. Se debe de especificar en el protocolo la vía

de administración, evitando las venas dorsal y radial (47 % del total utilizado).

3. El cambio de la vía se debe efectuar según la osmolaridad de la nutrición parenteral periférica. Los puntos críticos son entre las cuarenta y ocho y las setenta y dos horas.

4. Se debe protocolizar la revisión diaria para evitar el mantenimiento de una vía con signo de flebitis.

Bibliografía

1. Fabián Rodríguez S: Conocimientos que posee el personal de enfermería sobre flebitis post-perfusión. *Enfermería Integral*, 1995, 33:30-36.
2. Everitt NJ, Madan M, Alexander DJ y McMahon MJ: Fine bore silicone rubber and poliurethane catheters for the delivery of complete intravenous nutrition via peripheral vein. *Clin Nutr*, 1993, 12:261-265.
3. Kohldart SR y Smith RC: Fine bore silicone catheters for peripheal intravenous nutrition in adults. *BMJ*, 1989, 299:1380-81.
4. Madan M, Alexander DJ y McMahon MJ: Influence of catheter type on occurrence of thrombophlebitis during intravenous nutrition. *Lancet*, 1992, 339:101-103.
5. Messing B, Lefevre X, Rigaud D y cols.: Peripheal venous complications of a hyperosmolar nutritive mixture: the effect of heparin and hydrocortisone. A multicenter double-blind random study in 98 patients. *Clin Nutr*, 1986, 5:57-61.
6. Tanner WA, Delaney PV y Hennessey TP: The influence of heparin on intravenous infusions: a prospective study. *Br J Surg*, 1980, 67:311-312.
7. Powell C, Kudsk KA, Kulich PA y cols.: Effect of frequent Guidewire changes on triple-lumen catheter sepsis. *JPEN*, 1988, vol. 12, 5:462-464.
8. Rossi F, Testa S, Sfarzo A y cols.: Le complicanze settiche delle cannulazioni venose. *Minerva Cardioangiologica*, 1982, 30:671-675.
9. Welch GW, McKeel DW, Silverstein P y cols.: The role of catheter composition in the development of thrombophlebitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 138:421-424.

Critica de libros

Les oligoelements en nutrition et en therapeutique

Los oligoelementos en nutrición y en terapéutica

P. Chappuis y A. Favier
Lavoisier Tec & Doc, París, Fran-
cia, 1995.
ISBN: 285206-924-5

Bajo el patrocinio de la Sociedad Francófona para el Estudio e Investigación de los Elementos Traza Esenciales, se ha editado este libro, en el que colaboran 40 científicos.

Con una orientación eminentemente práctica, el libro se enfoca desde un punto nutricional hacia la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con los elementos traza.

Está dividido en tres partes: la primera dedicada a los aspectos nutricionales de los oligoelementos, aportes alimentarios y posibilidades de suplementación terapéutica. La segunda parte aborda la prevención de enfermedades relacionadas con los oligoelementos, tratando temas actuales de las sociedades desarrolladas, envejecimiento, demencia, cáncer, etc. La tercera parte se refiere a los aspectos terapéuticos propiamente dichos. El libro consta de 466 páginas y todos los capítulos contienen una bibliografía extensa.

J. Culebras y A. García de
Lorenzo

Folate in health and disease

Folato en la salud y en la enfermedad

Lynn B Bayley
Marcel Decker Inc, New York,
USA, 1995
ISBN: 0-8247-9280-7

Conscientes de la importancia del folato en nutrición humana hicimos una amplia revisión hace tres años¹. Hoy nos place comentar este libro en el que, de la mano de Bailey, más de una veintena de científicos

norteamericanos e ingleses hacen una puesta al día del tema.

El libro proporciona una revisión en profundidad de diversas áreas de interés clínico, relacionadas con el metabolismo de los folatos. A lo largo de 26 capítulos se revisan los conocimientos actuales sobre los mecanismos mediante los cuales el folato es utilizado por el cuerpo humano y de que forma son regulados sus niveles. Las bases bioquímicas de la deficiencia de folatos y su efecto sobre la división celular y sobre los procesos de metilación son analizados en el segundo capítulo. La bioquímica de la homocisteína, los factores de riesgo de la aterosclerosis, y las recomendaciones dietéticas sobre folatos son analizadas en los siguientes capítulos. La absorción, transporte, metabolismo y excreción de folatos son tratados a continuación, así como las interrelaciones con vitamina B₁₂ y el metabolismo del cinc. Los últimos capítulos del libro se refieren a la relación de los folatos con el alcoholismo, los defectos congénitos del tubo neural y el desarrollo de cáncer.

El libro hace mención detallada de intervenciones a gran escala sobre los niveles de folatos en mujeres embarazadas y su efecto ventajoso sobre la incidencia de alteraciones del tubo neural.

La relación entre folatos y cáncer colorrectal es también discutida extensamente.

Finalmente, el efecto de los antagonistas de folatos como agentes terapéuticos, no solo en enfermedades cancerosas sino en otras de tipo autoinmune son motivo de amplia discusión. El último capítulo pone de manifiesto que los niveles de folato son importantes en la función mental, independientemente de que las deficiencias de folato sean primarias o secundarias a los defectos psiquiátricos.

¹ Zarazaga A, A García de Lorenzo, P. Montañes y Culebras JM: Folatos en nutrición humana. Diferentes situaciones en las que existe déficit de folatos. *Nutr Hosp.* 1991, 6:207-226.

Jesús Culebras

Nutrition for teachers

Nutrición para educadores

J. Mataix Verdu y E. Carazo Marín
Díaz de Santos, S. A., Madrid,
1995
ISBN: 84-7978-209-9

Se trata de un libro fundamentalmente docente escrito en plan esquemático, con muy abundantes tablas y figuras multicolores.

Prologado por el profesor Federico Mayor Zaragoza, aparece dividido en 18 capítulos. Al final hay unas tablas completas de alimentos y un glosario de términos médicos dirigido al público en general, no relacionado con la Medicina.

La edición bien cuidada de Díaz de Santos nos lo ofrece con tapas duras en un volumen que ocupa 453 páginas.

En opinión de sus autores, el libro pretende poner a disposición de los enseñantes una documentación básica y actualizada, así como difundir, entre el público más amplio, interesantes informaciones referentes a la nutrición humana.

Jesús Culebras

Theoretical and practical basis on nutrition and dietetics

Fundamentos teórico prácticos de nutrición y dietética

J. Alfredo Martínez
Eunate, Navarra, 1994
ISBN: 84-7768-031-0

Se trata de un manual encuadrado en rústica dividido en dos partes, la primera dedicada a los fundamentos de nutrición y dietética, y la segunda a sus aspectos prácticos. Esta segunda parte está distribuida en 40 prácticas en las que se estudia y se practica desde la determinación del consumo de oxígeno en el metabolismo celular hasta la enseñanza asistida por ordenador, pasando por un sinfín de modelos experimentales y prácticos. Nos llama la

atención que en el libro no hay ni prólogo ni introducción y no se indica su objetivo concreto, aunque el aspecto clarísimamente muestra que se corresponde con un manual de un curso de nutrición impartido, probablemente, en la Universidad de Navarra. Del autor que figura en la portada, J. Alfredo Martínez, solo sabemos que trabaja en el departamento de Fisiología y Nutrición de la Universidad de Navarra y, junto él, en el índice de autores aparecen otros 40 profesores, la mayoría de la Universidad de Navarra, y otros cuatro o cinco de la Universidad del País Vasco.

Jesús Culebras

Child feed

Alimentación infantil

M. Hernández

Ed. Díaz de Santos, S. A., Madrid, 1993

ISBN: 84-7978-090-8

La segunda edición del libro Alimentación infantil viene prologada por el recientemente desaparecido Francisco Grande Cobián quien no escatima elogios al trabajo de Hernández por colocar al alcance de los pediatras españoles los conocimientos científicos que actualmente poseemos acerca de la nutrición infantil y por poner de relieve el papel de la alimentación en el mantenimiento de la salud del niño y en el tratamiento de las enfermedades de la infancia.

El libro, distribuido en cuatro partes y un apéndice, trata de manera

sucesiva los principios básicos de nutrición infantil, la alimentación del niño sano, la alimentación del niño en algunas situaciones patológicas y las fórmulas y técnicas especiales de alimentación. Al final hay un apéndice muy amplio con parámetros antropométricos, dietas especiales, normas de preparación de dietas, información sobre algunos productos dietéticos y tablas de composición de alimentos.

La obra está escrita con precisión, claridad y sencillez. Los autores han conseguido evitar el peligro de desorientar al lector abrumándole con información superflua y contradictoria y han sabido poner de manifiesto en cada momento la justificación científica de las normas de alimentación que preconizan.

Jesús Culebras