NUTR. HOSP. (1996) XI (4) 213-214
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

HOSPITAL GENERAL PRINCESA SOFIA-LEON
LIBRERIA
BIBLIOTECA

Editorial

La octreótida en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales

F. Jorquera Plaza y J. M. Culebras Fernández

Unidad de Investigación. Hospital de León. España.

Desde que en 1973 se publicó tanto la estructura molecular como el efecto inhibidor de la somatostatina en la liberación de la hormona del crecimiento, muchos han sido los efectos fisiológicos descubiertos y numerosas las indicaciones en lo que se refiere a su utilidad clínica. El mayor inconveniente encontrado fue su muy corta vida media plasmática (1,1 minutos), lo cual hacía necesaria la infusión intravenosa continua para su correcta aplicación. En 1982 se avanzó considerablemente con la síntesis de un octapéptido cíclico semejante a la somatostatina, conocido técnicamente como análogo SMS 201-995 y llamado posteriormente octreótida. Este principio activo conservaba la actividad biológica de la somatostatina a la vez que alargaba suficientemente la vida media (113 minutos) como para permitir su administración intermitente por vía subcutánea. El éxito de las experiencias utilizando la vía parenteral retardada, la nasal o la oral sugieren que pronto estarán en el mercado dichas formulaciones.

El espectro de las indicaciones de la octreótida en los desórdenes gastrointestinales es muy amplio ya que aquéllas están relacionadas generalmente con sus características como péptido inhibidor gastrointestinal, afectando tanto a las secreciones endocrinas como a las exocrinas y disminuyendo también la motilidad y el flujo venoso esplácnico. Algo sorprendente cuando se prescribe la octreótida es la buena tolerancia que presenta, tanto en tratamientos cortos como largos. Se ha descrito, aunque no con frecuencia, dolor en el lugar de la inyección, gastritis, diarrea; y la colelitiasis únicamente en tratamientos a largo plazo. Se utiliza con éxito en diarreas secretoras como las producidas en el síndrome carcinoide y en el VIPoma, debido a que aumenta la absorción intestinal de agua, invierte la secreción de cloro por su absorción y prolonga el tiempo de tránsito en intestino delgado[1]. Otras diarreas de mecanismos patogénicos distintos o más complejos, como la diarrea secretora idiopática, diarrea asociada a ileostomía, la asociada al SIDA[2] (con o sin infección añadida por *Cryptosporidium*), la diarrea diabética o la que acompaña al síndrome del intestino corto, también han mostrado buena evolución al ser tratadas con octreótida[3]. Además, hay comunicaciones aisladas sobre el beneficio clínico en la diarrea asociada a la enfermedad de «injerto contra el huésped», a la amiloidosis, al gastrinoma y a la asociada a quimioterapia e, incluso, en el colon irritable. Los efectos de la octreótida en los tumores neuroendocrinos no se limitan a la mejoría de la diarrea sino que, en general, mejoran otros síntomas debido a la inhibición, al menos parcial, del crecimiento de dichos tumores por el fármaco. Una indicación interesante, por la incomodidad de los problemas clínicos que presenta, y en la que también ha mostrado utilidad, es el tratamiento del síndrome de dumping, tanto en su variante precoz como tardía. La octreótida es eficaz al retrasar el vaciamiento gástrico rápido, disminuir el flujo sanguíneo e inhibir la liberación de hormonas gastrointestinales como VIP y neurotensina, factores todos ellos implicados en la patogenia del síndrome[3]. Los efectos inhibitorios sobre la secreción pancreática exocrina, tanto basal como estimulada, han conducido a la evaluación del fármaco en la patología pancreática. Así, las fístulas pancreáticas, tanto internas como externas, han encontrado en la octreótida un arma terapéutica útil en su manejo. Sin embargo, igual que ocurría con la somatostatina, no hay estudios que demuestren su eficacia en las pancreatitis agudas[3], aunque es posible que, como en aquéllas, tenga utilidad en la prevención de las pancreatitis post-CPRE[4]. Lo que sí se ha visto es que su utilización en cirugía pancreática mayor reduce el número de complicaciones como fístulas, abscesos, sepsis y pancreatitis postoperatorias[5]. Los efectos sobre el flujo venoso esplácnico han propiciado su utilización en la hemorragia digestiva alta. En las hemorragias de origen no varicoso no se ha encontrado ningún beneficio. Sin embargo, en las de origen varicoso se ha podido comprobar que la octreótida es tan eficaz como el taponamiento con balón para la detención de la hemorragia pero, afortunadamente, con muchos menos efectos secundarios. La razón de esta eficacia se encuentra en que la octreótida es capaz de reducir el flujo sanguíneo hepático total entre un 20 y un 35 %, según los estudios, y el gradiente portohepático en un 30 %, sin efectos sobre la hemodinámica sistémica[6]. El efecto de la octreótida sobre el control del sangrado

Correspondencia: Dr. F. Jorquera.
Valcarce, 3.
24010 León.

Recibido: 10-XII-1995.
Aceptado: 31-XII-1995.

es temporal, por lo que su uso debe de complementarse con otras medidas que protejan contra la recidiva hemorrágica.

En las fístulas enterocutáneas, relacionadas generalmente con la cirugía abdominal, no sólo se ha demostrado que disminuye su flujo rápidamente con la octreótida, cuando se utiliza junto con soporte nutritivo, sino que se acelera el cierre espontáneo, evitando así la cirugía. En este sentido, Nubiola y cols.[7] y Sitges-Serra y cols.[8] han sido pioneros en demostrar su eficacia. Los autores consideran que el mecanismo por el que se produce este efecto es doble: la disminución de las secreciones gastrointestinales, biliares y pancreáticas por un lado y, por otro, la relajación de la musculatura lisa intestinal, que provocaría una acumulación de las secreciones en la luz intestinal. No queda claro, sin embargo, si la octreótida aumenta el porcentaje de cierres espontáneos ni si sirve para todo tipo de fístulas, aunque sí se sabe que los máximos beneficios se obtienen en fístulas de alto débito. La reducción de la mortalidad que se aprecia en algunos estudios puede que tenga que ver más con las medidas complementarias, como el soporte nutritivo y el control de las infecciones, que con el propio efecto de la octreótida. Hacen falta estudios controlados con un suficiente número de pacientes que permitan solventar estas cuestiones. En este número de NUTRICION HOSPITALARIA, Hernández Aranda y cols.[9] avanzan en la línea anteriormente comentada y, en un estudio controlado con 99 pacientes, no encuentran diferencias ni en la mortalidad ni en el cierre espontáneo de la fístula. Sin embargo, los beneficios del tratamiento con la octreótida quedan patentes al precisar los pacientes tratados con la misma un 30 % menos de tiempo para cerrar la fístula y un 25 % menos de tiempo con soporte nutritivo. La estancia hospitaaria, aunque es menor, no llega a alcanzar diferencias significativas, lo que ensombrece en parte los resultados al no completar las variables que demuestran una reducción en el coste hospitalario por paciente.

Una utilidad de reciente aplicación es aprovechar la presencia de receptores para la octreótida en tumores neuroendocrinos y así poder localizarlos mediante la inyección de octreótida marcada con ^{123}I o, mejor, con ^{111}In-DTPA-D-Phe-octreótida que tiene una vida media mayor, abriendo la posibilidad de ser utilizada como vehículo terapéutico transportando hasta las células tumorales quimioterápicos o irradiación ß. Esta técnica ha demostrado gran utilidad en la localización de múltiples tumores del sistema APUD, tanto en su localización primitiva como en la de sus metástasis: tumores carcinoides, insulinomas, glucagomas, somatostatinomas, feocromocitomas, VIPomas, gastrinomas, tumores del glomus, paragangliomas, carcinomas medulares de tiroides, carcinomas microcíticos pulmonares y adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes. También los linfomas y algunas enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis pueden ser detectadas mediante esta técnica escintigráfica[10]. Todo lo dicho anteriormente pone de manifiesto el amplio campo de posibilidades que la octreótida tiene abierto en la medicina actual. Será preciso, por tanto, seguir con atención las nuevas líneas de investigación, sobre todo en el diagnóstico y la terapéutica oncológica, para comprobar si se cumplen las expectativas que se apuntan en una molécula tan apasionante.

Bibliografía

1. Grosman I y Simon D: Potencial gastrointestinal uses of somatostatin and its synthetic analogue octreotide. *Am J Gastroenterol,* 1990, 85:1061-1072.
2. Kotler DP: Octreotide therapy for human immunodeficiency virus-associated diarrhea: pitfalls in drug development. *Gastroenterology,* 1995, 108:1939-1941.
3. Harris AG: Octreotide in treatment of disorders of the gastrointestinal system. *Drug Investigation,* 1992, 4 (suppl. 3):1-54.
4. Bordas JM y Toledo V: Prevention of pancreatic reactions by bolus somatostatin administration in patients undergoing endoscopic retrogade cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy. *Horm Res,* 1988, 29:106-108.
5. Büchler M y Friess H: Prevention of postoperative complications following pancreatic surgery. *Digestion,* 1993, 54 (suppl. I):41-46.
6. Cello JP y Chan MF: Octreotide therapy for variceal hemorrage. *Digestion,*1993, 54 (suppl. I):20-26.
7. Nubiola P, Badía JM, Martínez-Ródenas F, Gil MJ, Segura M, Sancho J y Sitges-Serra A: Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg,* 1989, 210:56-58.
8. Sitges-Serra A, Guirao X, Pereira JA y Nubiola P: Treatment of gastrointestinal fistulas with sandostatin®. *Digestion,* 1993, 54 (suppl. I):38-40.
9. Hernández JC, Gallo B, Flores LA, Avalos R, Magos FJ y Ramírez EJ: Tratamiento de las fístulas enterocutáneas con o sin octreótida y nutrición parenteral. *Nutr Hosp,* 1996, 11:226-229.
10. Krenning EP, Kwekkebom DJ, Reubi JC, Van Hagen PM, Van Eijck CHJ, Oei HY y Lambers SWJ: 111In-octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion,* 1993, 54 (suppl. I):84-87.

NUTR. HOSP. (1996) XI (4) 215-225
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

Revisión

Papel metabólico de la glutamina y su importancia en la terapia nutricional

M.ª D. Fraga Fuentes*, P. de Juana Velasco** y R. Pintor Recuenco*

* *Licenciada en Farmacia. Residente.* ** *Licenciada en Farmacia. FEA. Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Madrid. España.*

Resumen

Los avances en el campo del soporte nutricional han puesto de relevancia ciertos nutrientes, que si bien eran conocidos desde tiempo atrás, actualmente representan un capítulo importante en la nutrición, entrando en lo que se conoce como «farmacología nutricional». Entre dichos nutrientes se encuentra la glutamina, aminoácido clasificado como no esencial, pero en ciertas situaciones puede pasar a considerarse un «nutriente esencial». En la presente revisión se analiza su papel metabólico, síntesis y degradación, vías y funciones metabólicas en situación normal, así como en determinadas situaciones críticas.

Se sabe que la glutamina estimula la síntesis e inhibe la degradación proteica, es un importante vehículo para el transporte de nitrógeno y carbono entre los tejidos, estimula la síntesis de glucógeno hepático, es fuente energética para la replicación celular, para el crecimiento de diversas células de replicación rápida como los enterocitos, colonocitos y fibroblastos, así como para otras células del sistema inmunitario como linfocitos y macrófagos. De aquí su papel en el mantenimiento de la estructura, metabolismo y función de la mucosa intestinal, y en disfunciones del sistema inmune.

En nutrición parenteral no se dispone hoy día de los preparados que la incluyan dado los problemas de estabilidad que presenta, aunque éstos se han tratado de resolver usando distintas posibilidades como los dipéptidos. Sin embargo, en nutrición enteral, las dietas suelen incluirla aunque en pequeña proporción. No obstante, reconocido su papel beneficioso en cierto tipo de enfermos, actualmente se dispone de dietas que contienen glutamina en dosis superiores al objeto de intentar cubrir las elevadas demandas de glutamina que van a producirse en dichas situaciones.

La inclusión de la glutamina en la terapia nutricional está avalada por múltiples estudios en los que se refleja el efecto beneficioso de este nutriente, tanto en nutrición enteral como parenteral.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:215-225)

Palabras clave: *Glutamina. Papel metabólico. Situaciones críticas. Nutrición.*

Correspondencia: M.ª Dolores Fraga Fuentes.
Servicio de Farmacia.
Hospital Severo Ochoa.
Avda. Orellana, s/n.
28911 Leganés (Madrid).

Recibido: 14-XII-1995.
Aceptado: 20-I-1996.

METABOLIC ROLE OF GLUTAMINE AND ITS IMPORTANCE IN NUTRITIONAL THERAPY

Abstract

The advances in the field of nutritional support have made certain nutrients very relevant, which, although they have been known for a long time, at present represent an important chapter in nutrition, entering into what is known as «nutritional pharmacology». Among these nutrients is glutamine, an amino acid classified as non-essential, but which in certain circumstances may become to be considered as an «essential nutrient». In the present review, a review is made of its metabolic role, synthesis and degradation, metabolic routes and functions under normal conditions as well as under critical conditions.

It is known that glutamine stimulates the synthesis and inhibits the degradation of proteins, it is an important vehicle for the transport of nitrogen and carbon within the tissues, it stimulates the synthesis of hepatic glycogen, it is an energy source for cell division, for the growth of different cells of rapid replication, such as enterocytes, colonocytes, and fibroblasts, as well as for other cells of the immune system, such as lymphocytes and macrophages. Thus its role in the maintenance of structure, in metabolism and function of the intestinal mucosa, and in dysfunctions of the immune system.

In parenteral nutrition, at present there are no preparations which include it, given the stability problems which it presents, although attempts have been made to resolve this, using different possibilities, such as di-peptides. However, in enteral nutrition, the diets tend to include it, although in a small proportion. Nevertheless, having recognized its beneficial role in a certain type of patients, at present there are diets which contain glutamine in higher doses, with the object of attempting to cover the increased demands of glutamine which shall arise in these situations.

The inclusion of glutamine in nutritional therapy is supported by multiple studies which reflect the beneficial effect of this nutrient, both in enteral nutrition as in parenteral nutrition.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:215-225)

Key words: ***Glutamine. Metabolic role. Critical situations. Nutrition.***

Introducción

Desde mediados del siglo XIX, cuando Robert Graves modificó los esquemas terapéuticos hasta entonces inamovibles, se inicia la andadura de una nueva terapia, «la nutrición»[1].

A partir de los años treinta se considera la nutrición parenteral como una práctica clínica habitual y ya en los sesenta entra como una nueva savia la nutrición enteral; aunque estaba experimentándose, un hecho histórico la dio a conocer triunfalmente, Armstrong, Collins y Aldrin, en su viaje a la Luna, se alimentaron con dietas enterales[2].

Desde entonces el avance en el campo del soporte nutricional es continuo, aparecen nuevas técnicas y nutrientes conocidos desde hace mucho tiempo adquieren en esta última década gran significación. Esta constante búsqueda en la clínica nutricional ha dado lugar a la «farmacología nutricional», que es la utilización de ciertos macronutrientes a dosis farmacológicas. Recientes investigaciones hablan del positivo papel que algunos de estos macronutrientes pueden tener en ciertos estados patológicos —cirugía, estrés, cáncer, sepsis— corrigiendo la deplección proteica, modulando la respuesta inflamatoria y el sistema inmune. Entre ellos destacan la glutamina, la arginina, y los ácidos grasos omega-3[3-5].

Esta revisión pretende recordar el papel metabólico de la glutamina y su importancia en la terapia nutricional.

Papel metabólico de la glutamina

La mayoría de los aminoácidos (aa) corporales se hallan presentes en forma de proteínas (6.000 g). Sólo una pequeña parte está en forma libre dentro de las células (87 g), en el compartimento extracelular (8 g) o en el plasma (1 g)[6].

La glutamina (Gln) es el aa libre más abundante en el plasma y en los tejidos orgánicos. Su elevada concentración en el torrente circulatorio (0,5-0,9 mmol/l) la convierte en un importante vehículo para la transferencia de carbono y nitrógeno entre los tejidos corporales (7). En condiciones basales, está clasificada como aa «no esencial» porque puede sintetizarse endógenamente por la mayoría de los tejidos. Pero en ciertas situaciones metabólicas la Gln estaría en el grupo de «indispensabilidad adquirida» o «condicionalmente esencial», según la clasificación práctica de los aa propuesta a partir de 1984[8,9]. En el músculo esquelético, la Gln representa el 61 % del conjunto total de aa libres, lo que supone más del 50 % de los aa libres del organismo[10-12]. En el plasma y en el hígado constituye el 20 y el 15 %, respectivamente, del total de aa libres. Sin embargo, sólo representa el 6,6 % del contenido de proteína en el músculo.

Estructuralmente la Gln se diferencia de otros aa porque tiene dos cadenas laterales con grupos nitrógeno: un grupo primario alfa-amino y un grupo amida adicional. A pH fisiológico el grupo carboxilo terminal está cargado negativamente, mientras que el grupo amino lo está positivamente (fig. 1).

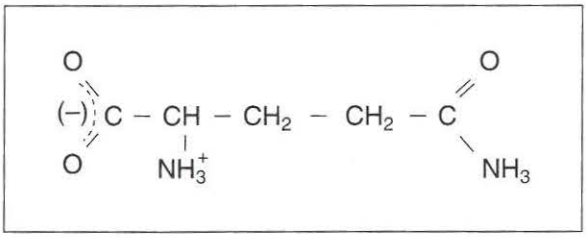

Fig. 1.—Estructura de la Gln a pH fisiológico. Tomada de Souba WW[7].

Síntesis y degradación

Las dos enzimas claves en la síntesis y degradación de Gln son la glutamino-sintetasa y la glutaminasa, repectivamente (fig. 2). Estas dos enzimas están distribuidas heterogéneamente entre los distintos tejidos corporales, y dependiendo de las cantidades presentes, los tejidos se convierten en «productores» o «consumidores» de Gln.

La Gln se sintetiza a partir de sus dos precursores, glutamato y amonio, en una reacción que requiere ATP, la participación de un catión divalente (Mg^{2+}, Mn^{2+}) y la enzima glutamino-sintetasa. Los precursores pueden obtenerse de las reservas de alanina y glutamato, del aporte exógeno de aa de cadena ramificada y de la proteólisis endógena del músculo.

La glutaminasa fosfato-dependiente, cataliza la hidrólisis de Gln a glutamato y amonio. Este paso metabólico de la degradación de la Gln es fundamental en el intercambio de nitrógeno de todo el organismo. El glutamato puede ser utilizado para la síntesis proteica o puede ser desaminado a alfa-cetoglutarato, que entra en el ciclo de Krebs y se convierte en un precursor

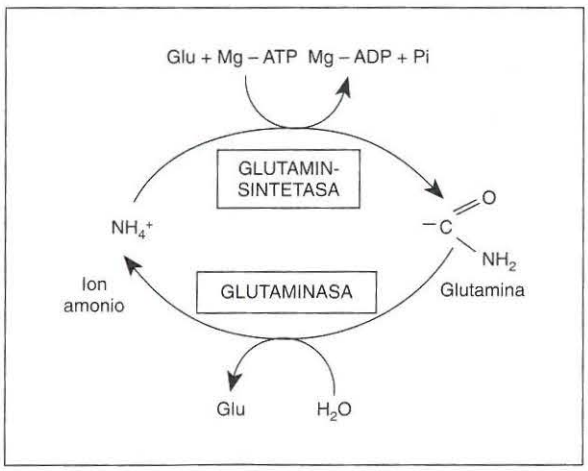

Fig. 2.—Degradación y síntesis de Gln. Glu, glutamato. Tomada de Rodwell VW[13].

para la producción de glucosa. El amonio producido neutraliza los productos ácidos del metabolismo, aceptando iones hidrógeno. Este último proceso tiene una marcada importancia en la inanición para neutralizar los cetoácidos generados, siendo también un mecanismo importante para la regulación del equilibrio ácido-base y la conservación de los cationes en los túbulos renales[13].

Al estudiar los distintos tejidos del organismo encontramos como principal fuente de Gln al músculo esquelético[10]; otros tejidos «productores» serían el pulmón[14] y el cerebro, aunque este último en menor proporción[15]. El intestino delgado se presenta como el principal consumidor[10]; el riñón exhibe un consumo neto de Gln que se aprecia principalmente durante la acidosis cuando la Gln circulante es necesaria para soportar la amoniogénesis renal (fig. 3)[10, 16, 17]. El hígado al poseer las dos enzimas puede funcionar como un regulador, en donde el consumo o liberación de Gln pueden ser modulados para ayudar en las demandas globales motivadas por los distintos estados metabólicos. Los hepatocitos periportales tiene elevada actividad glutaminásica y en ellos tiene lugar la síntesis de la urea (uno de los sistemas de detoxificación del amonio). Los hepatocitos perivenosos sólo presentan actividad glutamino-sintetásica, siendo la formación de glutamina el segundo sistema que presenta el hígado para la transformación del exceso de amonio en compuestos no tóxicos[18, 19].

Vías y funciones metabólicas

La Gln, además de ser un precursor para la síntesis de proteínas, es un intermediario importante en un amplio número de vías metabólicas en diversos tipos de células. En todas las células es un precursor que cede átomos de nitrógeno para la síntesis de purinas, pirimidinas y amino-azúcares. En el riñón desempeña un papel en el balance ácido-básico como el más importante sustrato para la amoniogénesis. En el hígado puede actuar como sustrato gluconeogénico y es un importante producto final en la captación de amonio[7, 10].

La Gln tiene importantes funciones metabólicas[11, 20-27]:

— Estimula la síntesis e inhibe la degradación de proteínas.

— Es un importante vehículo para el transporte de nitrógeno y carbono entre los tejidos.

— Estimula la síntesis de glucógeno hepático.

— Fuente energética para la replicación celular.

— Regulador del turnover proteico del músculo esquelético.

— Es necesaria para el crecimiento de diversas células de división rápida: enterocitos, colonocitos y fibroblastos.

— Fuente energética para la mucosa intestinal, células pancreáticas acinares, células renales tubulares, células malignas, fibroblastos y células endoteliales.

— Sustrato energético para las células del sistema inmunitario, principalmente linfocitos y macrófagos.

— Componente esencial para el mantenimiento de la estructura, metabolismo y función de la mucosa intestinal.

— Principal precursor de los dos neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central: glutamato (neuroexcitador) y ácido gammaaminobutírico (metabolito y neuroinhibidor del glutamato).

Las concentraciones de Gln, aunque son muy elevadas, también son muy lábiles en ciertas situaciones

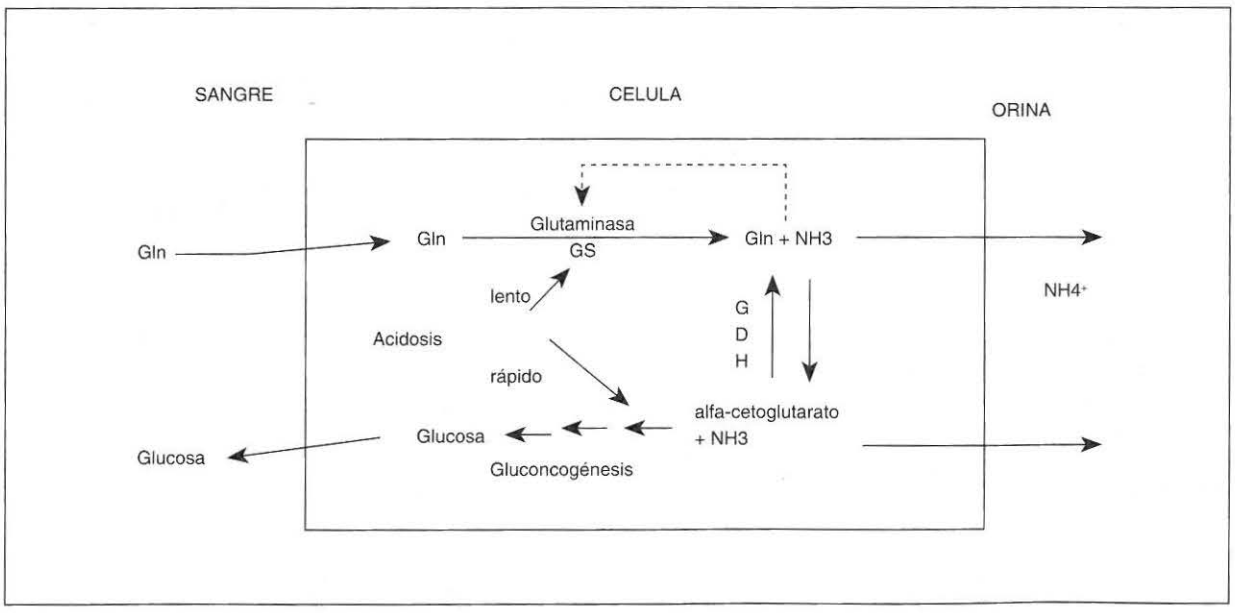

Fig. 3.—Mecanismo para el control de la producción de amonio y gluconeogénesis por el riñón. GS, síntesis de glutaminasa, GDH, glutamato deshidrogenasa. Tomada de Crim MC[16].

patológicas (trauma, cirugía mayor, sepsis, inanición), produciéndose disminuciones del 20-30 % a nivel plasmático que llegan a ser del 50 % en el músculo, ya que éste triplica su liberación debido a la demanda incrementada de Gln por otros tejidos[6, 15, 24, 28]. En estas situaciones, la homeostasis de Gln está amenazada y su metabolismo alterado; las fuentes endógenas no son suficientes para cubrir la elevada demanda de Gln y se desarrolla una deficiencia que conduce a una proteólisis muscular, a un balance nitrogenado negativo y a una pérdida muscular. En tales condiciones, y debido a las importantes funciones y vías metabólicas en que está implicada, la Gln puede considerarse como un «nutriente condicionalmente esencial»[23, 29].

Metabolismo intestinal de glutamina en condiciones normales

El tracto gastrointestinal es un órgano de absorción y digestión de nutrientes, siendo el hígado un estrecho colaborador en el manejo y procesamiento de los nutrientes. Ambos órganos son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. El intestino además desempeña un importante papel de barrera que impide la invasión del huésped por microorganismos o sus toxinas. Uno de los sustratos fundamentales para su actividad y funcionamiento, es la Gln[30-34].

El tracto intestinal está compuesto por una gran variedad de células de proliferación rápida, que tienen requerimientos energéticos elevados. El intestino delgado es el principal órgano consumidor de Gln. De las células intestinales, los enterocitos del yeyuno tienen la más alta actividad glutaminasa; esta actividad y el consumo de Gln es menor en el íleon, y los colonocitos aunque utilizan como sustrato principal el butirato, también consumen Gln y cetoácidos[15, 30].

El intestino utiliza la Gln como un sustrato respiratorio, ahorrando glucosa que es menos efectiva como fuente de energía, ya que la mayor parte de la glucosa se metaboliza en los enterocitos a piruvato mientras que el 60 % del carbono de la Gln se oxida completamente a CO_2. El nitrógeno se convierte en amonio (38 %), citrulina (28 %), alanina (24 %), y prolina (7 %)[26]. La Gln puede convertirse en alfa-cetoglutarato por desaminación y transaminación, y así entrar en el ciclo del ácido cítrico. El intestino está preparado para metabolizar la Gln, ya que el amonio producido cuando la Gln es hidrolizada por las glutaminasas mitocondriales se libera a la vena porta y es extraído por el hígado antes de que alcance la circulación sistémica. Este amonio portal se utiliza de forma preferente para la síntesis de Gln. La alanina es utilizada por el hígado para la gluconeogénesis y los riñones utilizan una parte de la citrulina para la biosíntesis de arginina[12]. Todo este ciclo pone de manifiesto la importante función metabólica de la Gln. Su oxidación en las células epiteliales intestinales, proporciona una fuente energética para la mucosa y procesa el nitrógeno y el carbono de la dieta y otros tejidos, en precursores para la ureagénesis y gluconeogénesis[10, 21].

En el estado postabsortivo, la Gln se libera del músculo esquelético y los pulmones para ser consumida en su mayoría a nivel intestinal (fig. 4). A pesar de la gran captación de Gln por las células de la mucosa intestinal, la concentración intracelular es baja, debido a la elevada actividad de la glutaminasa intestinal[26].

Esta capacidad del intestino para metabolizar Gln, adquiere gran relevancia durante determinados estados catabólicos, sepsis, estrés, cirugía, cáncer, quemados cuando la depleción de Gln puede ser muy severa y la nutrición oral puede estar interrumpida debido a la gravedad de la enfermedad. Estudios recientes, ponen de manifiesto la necesidad de Gln para el mantenimiento del metabolismo, estructura y función de la mucosa intestinal durante la agresión y el estrés[21].

Glutamina y situaciones críticas

El ciclo interorgánico de Gln se ve afectado por distintos estados patológicos. La recuperación de la homeostasis de Gln dependerá entre otros factores de la gravedad de la enfermedad (quemados, oncológicos, trauma quirúrgico), de la asociación de varias patologías y del estado nutricional del paciente[35-39].

Los cambios principales ocurren a nivel hepático y muscular, produciéndose aumento de la proteólisis y de la producción de urea por el catabolismo de los aa, lo que da lugar a una gran pérdida muscular y que las reservas proteicas sean insuficientes para atender todas las demandas[40]. Todo ello conduce a complicaciones como anergia, fracaso en la cicatrización de heridas, disminución de la resistencia inmunológica, debilidad muscular y alteraciones respiratoria[6, 36]. Estas respuestas pueden ser más críticas si existe un estado previo de desnutrición.

Si consideramos las distintas situaciones fisiopatológicas conoceremos mejor todo el ciclo interorgánico de la Gln. En la tabla I se recoge la posible significación clínica de un aumento en el consumo de Gln.

El ayuno prolongado está acompañado por cambios en el metabolismo intestinal de la Gln. La actividad glutaminasa disminuye en 48 horas y el consumo intestinal de Gln disminuye a medida que se desarrolla cetosis, porque los cuerpos cetónicos actúan como una fuente alternativa y economizan Gln para soportar la amoniogénesis renal; los riñones se convierten en un importante órgano gluconeogénico en estados de inanición (a partir de treinta días) y contribuyen a la mitad de los requerimientos de glucosa corporales[12, 26]. Estudios en perros y ratas muestran que en estados de ayuno, el hígado pasa de ser un órgano consumidor a uno productor de Gln y contribuye a mantener los niveles sanguíneos de Gln[41, 42].

En la acidosis metabólica se produce una alteración en la magnitud y la dirección del flujo interórganico de Gln; en esta situación se activa la glutamino-sintetasa

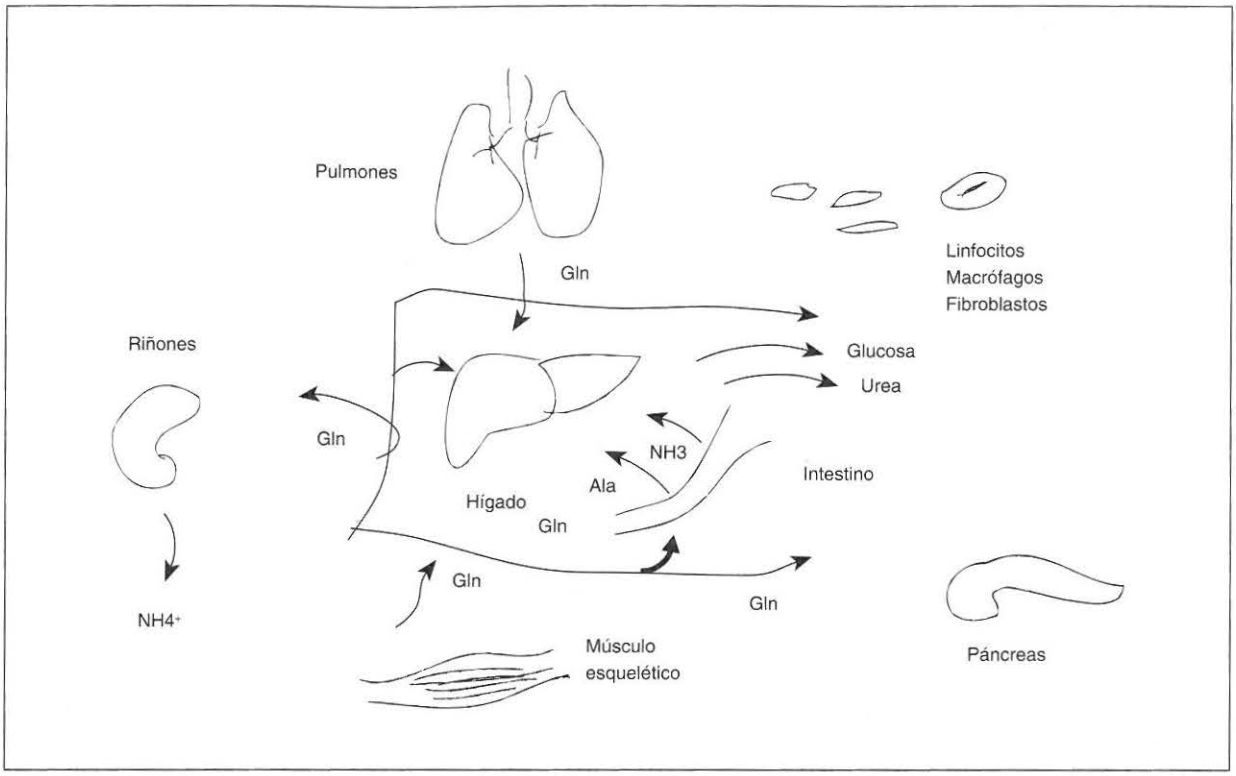

Fig. 4.—Flujo interorgánico de Gln en período postabsortivo. Ala, Alanina. Tomada de Drudrick P[20].

hepática, por lo que el hígado resulta tan importante como el músculo esquelético para la liberación de Gln. De este modo se cubren las demandas incrementadas de Gln para soportar la amoniogénesis renal[17, 26, 43].

En el estrés quirúrgico, se produce una acelerada proteólisis muscular y una traslocación de aa desde el músculo a los tejidos esplácnicos, liberándose principalmente Gln y alanina. A pesar de la acelerada liberación de Gln por el músculo, las concentraciones circulantes están generalmente disminuidas, lo que indica que existe un consumo incrementado para cubrir los requerimientos (intestinales, renales, de los linfocitos, macrófagos, para cicatrizar heridas) de energía y nitrógeno en el momento en que la ingesta oral-enteral está interrumpida[21, 26]. La disminución de las concentraciones de Gln intramusculares es proporcional a la severidad de la enfermedad[44-46]. Concomitantemente con el acelerado consumo de Gln intestinal se produce una disminución en el consumo de glucosa circulante. Los glucocorticoides contribuyen a este ahorro de glucosa, ya que transforman el intestino en un órgano de liberación lenta de glucosa; esta adaptación ahorra glucosa para los obligados consumidores de glucosa (fig. 5)[12, 26]. Durante el estrés quirúrgico se produce un aumento en el metabolismo intestinal de la Gln, mediado por el glucagón y las hormonas glucocorticoides. Los glucocorticoides incrementan la captación de Gln circulante y la actividad glutaminásica de la mucosa intestinal[47, 48]. Aunque el estrés quirúrgico está caracterizado por un metabolismo anormal de la Gln a nivel intestinal, estas anormalidades son transitorias y a medida que los pacientes se recuperan, el metabolismo de la Gln vuelve a la normalidad[49].

Tabla I

Posible significación clínica de un mayor consumo de Gln. Tomada de Souba WW[7]

Aumento del consumo de Gln	*Posible significación clínica*
Enterocitos	Disfunción gastrointestinal
Células tubulares renales	Insuficiencia renal
Linfocitos	Infección severa
Fibroblastos	Curación de heridas
Células malignas	Pacientes con cáncer

La función inmune del intestino es una combinación de procesos no inmunológicos (acidez gástrica, motilidad, enzimas digestivos y flora intestinal) e inmunológicos locales. Estos factores inmunológicos incluyen la secreción de IgA secretora (S-IgA) y la función de macrófagos y linfocitos en las placas de Peyer, nódulos linfáticos y lámina propia. Esta colección de células se conoce como GALT (tejido linfoide asociado al intestino). El mantenimiento de la barrera mucosa intestinal requiere un epitelio intacto y un mecanismo inmune normal, en ambas funciones participa la Gln[25, 50, 51].

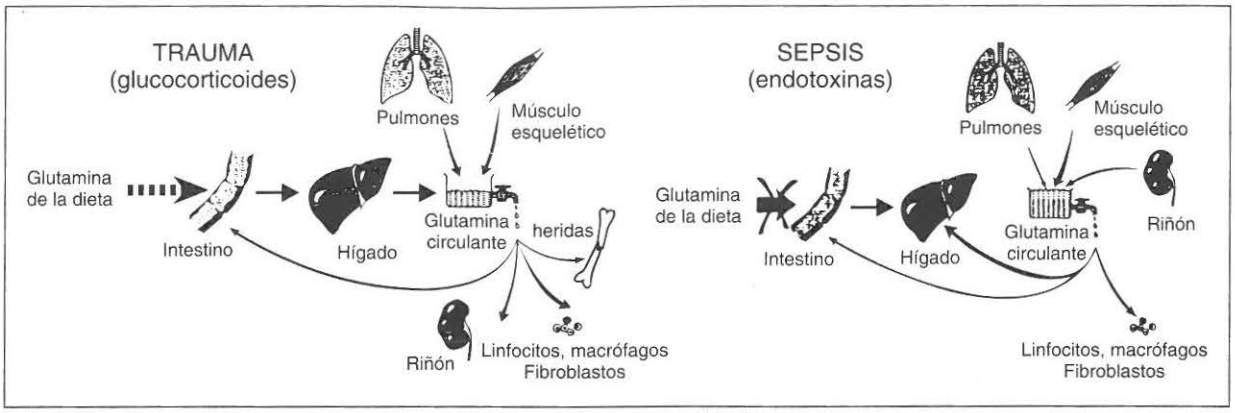

Fig. 5.—Diferencia en el flujo interorgánico de la Gln después de trauma quirúrgico y durante la sepsis en ratas. Tomada de Souba WW[35].

Generalmente existen tres procesos que promueven la traslocacion bacteriana[30]:

1. Alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal por shock hemorrágico, sepsis, heridas traumáticas.
2. Disminución de las defensas del huésped por administración de glucocorticoides, inmunosupresores o por depleción proteica.
3. Incremento del número de bacterias intestinales por sobrecrecimiento bacteriano, estasis intestinal.

En estas situaciones las alteraciones en el ciclo interorgánico de Gln tienen una mayor significación clínica. La infección severa está asociada con un estado hipercatabólico, que produce una importante depleción muscular de Gln de larga duración, motivada principalmente porque la mayoría de pacientes en estas situaciones están previamente malnutridos y con depleción de Gln.

En el paciente séptico, el consumo intestinal de Gln está disminuido, a pesar de los elevados niveles sanguíneos. La reducción en la extracción de Gln por el intestino, parece estar causada por una disminución en la actividad específica de la glutaminasa de la mucosa intestinal y en el número de transportadores activos de Gln; se deteriora más la ruptura de la barrera mucosa intestinal y se favorece el desarrollo de traslocación bacteriana. La concentración de Gln circulante sirve para cubrir las necesidades hepáticas, y de macrófagos y linfocitos, en los que existe una elevada glucólisis y glutaminólisis[24, 32, 35]. El músculo, el pulmón y los riñones actúan conjuntamente para mantener los niveles de Gln circulante (fig. 5)[16, 26, 35].

Las bacterias y sus endotoxinas estimulan a los macrófagos que liberan citoquinas, las cuales activan el eje adrenal/pituitario. La liberación de cortisol acelera la proteólisis muscular y la liberación de Gln muscular y pulmonar. Al principio el riñón también libera Gln, pero en situación crítica se produce daño renal, por lo que vuelve a convertirse en consumidor. La Gln sirve para reparar la mucosa y para la proliferación de linfocitos y macrófagos; pero si la situación persiste y no hay aporte extra, la Gln endógena se hace insuficiente y se agrava el cuadro (fig. 6)[21, 31, 33].

El pulmón exporta grandes cantidades de Gln en el paciente séptico. Si se produce síndrome de distrés respiratorio, el pulmón no aumenta la liberación de Gln[14].

Las células tumorales son grandes consumidoras de Gln y compiten con el huésped por la Gln circulante. Como consecuencia se producen marcados cambios en el metabolismo interórgano de la Gln; aunque existe un incremento en la liberación de Gln por el músculo, con aumento dc la actividad glutamino-sintetasa, el elevado uso por el tumor produce una disminución en los niveles sanguíneos, lo que supone una deple-

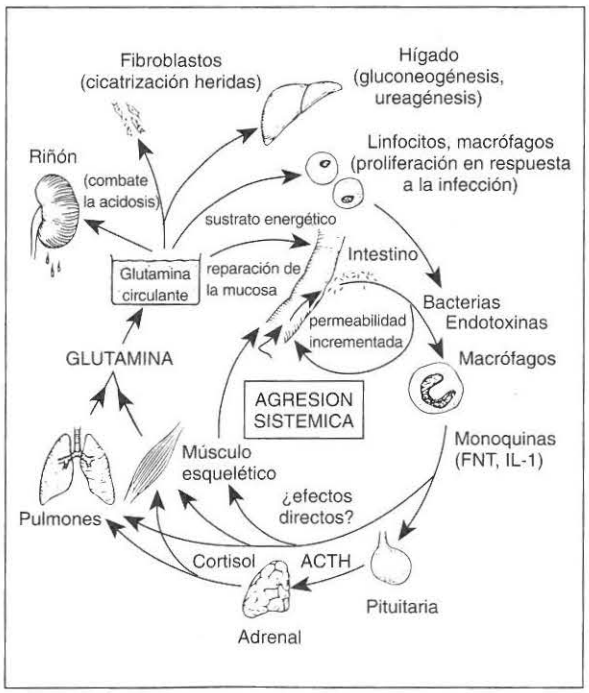

Fig. 6.—Ciclo interorgánico de la Gln durante la agresión sistémica. Tomada de Souba WW[49].

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
HOSPITALARIO
BIBLIOTECA INSALUD

ción de Gln en el huésped con el crecimiento del tumor[52, 53].

La extracción de Gln por el tumor puede ser un 45 % mayor que la extraída por cualquier órgano en estado sano. El elevado porcentaje de glutaminólisis intracelular se hace evidente por la enorme cantidad de amonio y glutamato a nivel plasmático[6, 52]. Las distintas terapias antineoplásicas contribuyen también a la depleción de Gln.

La disminución en la extracción de Gln intestinal está asociada con una menor actividad de la glutaminasa intestinal, lo que produce atrofia vellosa y se favorece la traslocación bacteriana a medida que el tumor crece, sugiriendo un defecto en la barrera de la mucosa intestinal o en la función inmune[26,52]. El riñón no responde como en los estados de acidosis y libera cierta cantidad de Gln, por lo que en estados de caquexia precipita el fallo renal[53]. El hígado en tumores pequeños es un órgano de liberación, pero a medida que se desarrolla el tumor se transforma en un consumidor, el músculo trata de cubrir todas las necesidades y finalmente la depleción proteica y de Gln se hace más severa[52].

Terapia nutricional y glutamina

El interés suscitado por la Gln en los últimos años culminó en diferentes estudios que ponen de manifiesto su importante papel en situaciones críticas y la necesidad de adicionarla a las diferentes dietas enterales y parenterales, ya que contribuye a mantener la integridad y evitar la atrofia intestinal, y prevenir determinadas alteraciones en shock, sepsis, trauma, cáncer, quemados. Tras estos resultados se recomendó su utilización en nutrición enteral y parenteral[33, 34, 54-57]. Podemos considerarla en determinados estados catabólicos como un nutriente esencial[23, 29].

La Gln puede aportarse de diferentes formas[15]:

- Añadir Gln a los aa.
- Utilizar dipéptidos: alanina-Gln o glicina-Gln.
- Utilizar análogos de Gln: ornitina α-cetoglutarato o α-cetoglutarato.
- Aportar soluciones de aa ricas en aa ramificados.

La Gln en solución acuosa presenta relativa inestabilidad (se rompe espontáneamente dando lugar a amonio y ácido piroglutámico) y tiene una vida media corta comparada con otros aa. Por todos estos motivos, y a diferencia de las dietas enterales está ausente de las soluciones de aa a emplear en NP[10, 49].

Los dipéptidos de Gln se utilizaron porque evitan los problemas de estabilidad de la Gln en la NP. El único factor limitante para su uso es en caso de fallo renal, ya que el riñón es el lugar de aclaramiento de estos dipéptidos[54]. La ornitina-alfa-cetoglutarato como fuente de Gln también presentó resultados satisfactorios[45]. Se realizaron diferentes estudios de seguridad de la Gln, con suplementos orales, infusiones de corta y larga duración comprobando que no se producen elevaciones importantes de amonio y glutámico, por lo que se garantiza su seguridad y su utilidad en ciertas situaciones como trasplante, tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales y en trauma[56, 58].

Recientemente se ha comprobado la que mezclas de Gln con soluciones de NPT, cuando se encuentra a una concentración de 1 a 1,5 % peso/volumen y a 4 °C, son estables durante veintidós días[59].

Las diferentes nutriciones enterales comerciales, aunque no estén suplementadas con Gln, la aportan en bajas cantidades a partir de los sustratos que componen el aporte proteico en la nutrición (caseína, lactoglobina, lactoalbúmina, proteína de soja). Sin embargo, recientemente se dispone de dietas más específicas enriquecidas en Gln.

Los múltiples estudios sobre el beneficio de suplementar Gln en las dietas nutricionales sugieren que, aunque la provisión de las calorías adecuadas es necesaria para la recuperación durante las enfermedades críticas, la ruta de alimentación puede influir en la respuesta a la lesión o a la infección[60]. Diferentes estudios comprobaron los beneficios de la nutrición enteral y parenteral. La NP en los años setenta supuso una innovación en el campo de la nutrición clínica. En los años posteriores comenzaron a conocerse sus complicaciones, entre ellas la atrofia vellosa y el aumento de la permeabilidad intestinal[61]. La adición de Gln permite resolver estas complicaciones[62]. También se ha demostrado la eficacia de la NP con Gln en trasplante de médula ósea[63, 64], en cirugía mayor[65] y en estrés[66]. Sin embargo, otros estudios realizados en pacientes sometidos a radiación abdominal demuestran que la NPT con Gln no tiene eficacia a nivel intestinal, considerando la nutrición enteral como la alternativa[67]. La suplementación de Gln en dietas enterales se ha mostrado eficaz en enterocolitis preservando la integridad de la mucosa y mejorando el balance nitrogenado[68], en sepsis y endotoxemia[69].

La cantidad de Gln necesaria para evitar la depleción muscular varía en función de los diferentes estados patológicos. Después de un trauma quirúrgico no complicado son necesarias cantidades de 12-14 g/día[65]. En cirugía mayor o en pacientes estresados pueden ser necesarias cantidades de 40 g/día[66]. En general la cantidad aportada puede variar entre 0,142 a 0,570 g/kg/d (≃ 10-40 g/día para una persona de 70 kg)[45, 58, 63, 64].

Los distintos estudios y ensayos realizados demuestran que la alimentación con Gln tiene efectos anticatabólicos y anabólicos en el músculo y otros tejidos corporales. Desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la función, estructura y metabolismo intestinal, preserva el pool de glutamina intramuscular, disminuye la traslocación bacteriana, mejora el balance nitrogenado muscular, la síntesis proteica y la función inmune, e incrementa la producción renal de arginina[70-75].

Por otra parte, la adición de Gln a las dietas, tanto enterales como parenterales, parece estar exenta de toxicidad siempre que no se rebasen los requerimien-

tos normales (10-40 g/d). Si dichas cantidades se superan, pueden originar hiperamoniemia e incrementar los niveles de ácido glutámico y urea, por lo que estaría contraindicada en encefalopatía hepática e hiperamonemia[12, 15]. Asimismo también lo estaría en pacientes con insuficiencia hepática y renal[29]. Deben evaluarse los efectos a nivel cerebral, ya que algunos estudios sugieren que puede producirse una disminución de la síntesis proteica en el cerebro[7].

Ziegler y cols.[22] resumen las distintas patologías que pueden beneficiarse de la suplementación con Gln o sus análogos (tabla II).

Estudios de los beneficios de la nutrición suplementada con glutamina

Los estudios clínicos realizados en la última década han demostrado los efectos y beneficios que se pueden obtener con la suplementación de Gln en el soporte nutricional en diferentes patologías.

A nivel intestinal, Okabe y cols.[76] demuestran que la Gln tiene efecto protector en la úlcera gástrica inducida por aspirina. Después de la administración de glutaminasa en diferentes especies animales se desarrolla diarrea, atrofia de las vellosidades, ulceraciones de la mucosa, y necrosis intestinal[77].

Chen y cols.[33], en estudios en ratas endotoxémicas, evidencian que el aporte de Gln en la NP incrementa la actividad glutaminásica, la concentración de Gln sanguínea y el transporte, preserva la morfología de la mucosa yeyunal y disminuye la atrofia intestinal.

Allen y cols.[78] estudiaron la suplementación de NP con Gln (5 g en 200 ml) durante treinta y cinco días, en un niño con síndrome de intestino corto. Demostraron que promueve la recuperación de la mucosa intestinal y mejora la absorción intestinal. Se produce recuperación del peso y disminución de las pérdidas de grasa y carbohidratos con las deposiciones. Hay un aumento de amonio pero es transitorio.

Se han realizado múltiples estudios en pacientes oncológicos. El soporte nutricional es un problema a resolver ya que dos tercios de estos pacientes mueren por las complicaciones de la malnutrición[79]. En enfermedades malignas avanzadas es característica una marcada depleción de Gln a nivel muscular[52, 53] y una alteración en el metabolismo hepático de Gln que desempeña un importante papel en el balance nitrogenado negativo asociado con la caquexia del cáncer[80]. Austgen y cols.[81] han probado que la administración de Gln al 20 % en NPT puede ser beneficiosa para el huésped ya que mantiene los depósitos musculares de Gln y soporta los niveles de glutatión intestinal, sin que se produzca un aumento del tamaño ni del contenido de DNA del tumor.

La nutrición enteral enriquecida con Gln, administrada antes de la radiación intestinal, ejerce un efecto protector en la mucosa del intestino delgado, aumenta el número y la altura de las vellosidades y puede acelerar la curación de la lesión secundaria a la radiación[82, 83]. También parece reducir la traslocación bacteriana[84]. Otros trabajos publicados han demostrado que el aporte en dietas enterales mejora el estado nutricional y reduce la mortalidad y la bacteriemia asociada con la enterocolitis inducida por metotrexato y 5-fluorouracilo[68, 85].

En varios estudios clínicos se ha comprobado que la suplementación con Gln no sólo incrementa la tolerancia a los efectos adversos de los agentes citotóxicos sino que además aumenta la respuesta clínica[86, 87]. Contrariamente a estos estudios, Van Zaanen y cols.[88], en un ensayo doble-ciego frente a placebo, encontraron que la suplementación de NPT con dipéptidos, aunque es segura, no demostró eficacia clínica.

En pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, Ziegler y cols.[63] demostraron que la suplementación de NPT con Gln (0,57 g/kg/día) fue beneficiosa, mejoró el balance nitrogenado, disminuyó la incidencia de infecciones, se produjeron menores porcentajes de colonización y acortó la estancia hospitalaria. Otros estudios han comprobado que la suplementación con Gln en pacientes catabólicos, sometidos a radiación, quimioterapia o trasplante de médula ósea, disminuye la retención de líquidos y la expansión del compartimento extracelular, por atenuación de la invasión microbiana y de las infecciones asociadas[66, 89].

Bode y Souba[90] realizaron estudios en hepatomas, demostrando que poseen mayor actividad glutaminasa que los hepatocitos y que esta actividad en los hepatomas se realiza por una isoenzima renal, dirigida al metabolismo oxidativo y que la actividad del sistema de transporte está vinculado al estado de proliferación de las células. La inhibición de la proliferación celular atenúa el transporte y metabolismo de Gln, especialmente en tumores rápidos que responden mejor a los agentes citostáticos.

Tabla II

Grupos de pacientes que se pueden beneficiar de la suplementación con Gln o sus análogos. Tomada de Ziegler TR[22]

Situaciones de hipercatabolismo severo
Quemaduras/traumatismos/cirugía mayor
Infecciones agudas o crónicas
Trasplante de médula ósea
Otras enfermedades graves
Disfunción intestinal
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enteritis infecciosa
Síndrome de intestino corto
Daño de la mucosa (quimio y radioterapia, enfermedad grave)
Síndromes de inmunodeficiencia
SIDA
Disfunción del sistema inmune asociado a enfermedades severas

También se ha investigado sobre la hipótesis de que la administración de NPT enriquecida con Gln tiene efecto protector después de una agresión severa, porque preserva los almacenes tisulares de glutatión. La sobredosis de paracetamol causa necrosis hepática y produce depleción de glutatión. El glutatión es el principal agente antioxidante que protege a los tejidos de lesiones por radicales libres y un importante componente de las defensas del huésped. Se concluye que la nutrición suplementada con Gln mantiene los niveles hepáticos de glutatión, protege al hígado y mejora la supervivencia cuando se produce toxicidad por paracetamol. La Gln puede aumentar las defensas del huésped y ser de gran utilidad en enfermedades críticas, por el aumento de la protección antioxidante[91].

Frankel y cols.[92] estudiaron el efecto de la administración de Gln 2 %, durante catorce días, en ratas con trasplante de intestino delgado. Los resultados demostraron que la Gln mejora la estructura y la absorción de glucosa en el injerto, mantuvo la ultraestructura del enterocito e incrementó el área de la superficie vellosa. Estos resultados son alentadores en este tipo de trasplante, debido a que los pacientes requieren NPT y existe un riesgo incrementado de atrofia e hipofunción del intestino trasplantado.

La NPT está asociada con atrofia pancreática, disminución de la secreción exocrina pancreática, atrofia de la mucosa gastrointestinal, disfunción hepática y esteatosis hepática. Helton y cols.[93] demostraron en ratas, que la infusión de dietas parenterales enriquecidas con Gln al 2 % está asociada con una menor atrofia pancreática, un aumento del peso del páncreas y de su contenido enzimático, proteico y de DNA, tanto en animales con tracto gastrointestinal intacto como con resección intestinal. Concluyeron que la Gln puede favorecer la transición de alimentación parenteral a oral al preservar la función exocrina. Además puede aumentar la adaptación pancreática y mejorar la absorción y digestión intestinal en pacientes con insuficiencia exocrina o malabsorción secundaria a síndrome de intestino corto.

Inoue y cols.[73] estudiaron el beneficio de NPT suplementada con Gln en peritonitis experimental por *Escherichia coli* en ratas. Las soluciones de NPT incrementaron la supervivencia, aunque el mecanismo no está completamente determinado. Otros autores han comprobado que la Gln disminuye la atrofia intestinal y mantiene la integridad de la mucosa intestinal[33], este efecto podría estar mediado por la estimulación de la secreción de la S-IgA[71]. Resultados diferentes han obtenido Burrin y cols.[94], ya que la suplementación con dipéptidos no previene completamente la atrofia de la mucosa intestinal asociada a la NPT. Resultados parecidos han obtenido Spaeth y cols.[95] tras alimentar a un grupo de ratas con NPT suplementada con alanina-Gln y otro grupo control con NPT enriquecida con alanina. No apreciaron variación en la secreción de IgA, ni en el balance nitrogenado en ambos grupos. Por lo tanto consideran innecesaria la suplementación de la NPT con Gln, ya que no mejora la función da la barrera intestinal ni la inmunidad de la mucosa en ratas no estresadas.

En un estudio en ratas alimentadas con diferentes soluciones con y sin Gln, los autores observaron que la Gln no tenía ningún efecto preventivo en la esteatosis hepática[96]. Sin embargo, Li y cols.[97] encontraron una marcada reducción de la esteatosis hepática al administrar NPT enriquecida con Gln.

La suplementación con Gln ha sido estudiada a nivel de su posible efecto sobre el estado psicológico del paciente. Así, en trasplantados de médula ósea, se ha encontrado una influencia positiva que podría ser debida al aumento de los neurotransmisores del SNC o a la mejoría en el estado nutricional del paciente[98].

O'Riordain et cols.[99] han comprobado que la NPT con 0,18 g/k/d de Gln durante seis días, en pacientes a los que se les efectuó una resección colorrectal, produce un aumento en la síntesis de DNA de las células-T. Concluyen que la suplementación puede ser un buen método para aumentar la respuesta de las células-T en pacientes inmunodeprimidos antes de la cirugía mayor, para prevenir la sepsis postoperatoria. La capacidad de estas células para responder a los estímulos mitogénicos se correlaciona con la resistencia del huésped a la infección.

Bibliografía

1. Nutrición y respuesta metabólica frente a la agresión. *Lancet* (ed. esp.), 1989, 15:185-6.
2. Vázquez C: Los comienzos de la nutrición enteral. *Alim Nutri Salud*, 1994, 1(2):25-6.
3. Mattox TW, Bertch KE, Mirtallo JM, Strausberg KM, Cuddy PG: Recent advances: parenteral nutrition support. *Ann Pharmacotherapy*, 1995, 29:174-80.
4. Elia M: Changing concepts of nutrient requirements in disease: Implications for artificial nutritional support. *Lancet*, 1995, 345:1279-84.
5. Grant JP: Nutritional support in critically ill patients. *Ann Surg*, 1994, 220:610-6.
6. Roth E, Karner J y Ollenschlager G: Glutamine: an anabolic effector? *JPEN*, 1990, 14(suppl):130-6.
7. Souba WW, Herskowitz K, Austgen TR, Chen MK y Salloum RM: Glutamine nutrition: theoretical considerations and therapeutic impact. *JPEN*, 1990, 14(suppl):237-43.
8. Viseck, WJ: An update of concepts of essential amino acids. *Ann Rev Nutr*, 1984, 4:137-55.
9. Laidlaw SA y Kopple JD: News concepts of the indispensable amino acids. *Am J Clin Nutr*, 1987, 46:593-605.
10. O'Dwyer S, Smith RJ, Kripke SA, Settle RG y Rombeau JL: New fuels for the gut. En: Rombeau and Caldwell (eds.). *Clinical Nutrition: Enteral and tube feeding*. 2ª ed. Ed. W.B. Saunders Company. 540-53. Philadelphia, 1990.
11. Smith RJ: Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN*, 1990, 14(suppl):40-4.
12. Souba WW, Smith RJ y Wilmore DW: Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN*, 1985, 9:608-17.
13. Rodwell VW: Catabolismo del nitrógeno de los aminoácidos. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Bioquímica* de Harper. 11.ª ed. Ed Applenton y Lange. 268-77. México, 1988.
14. Souba WW, Herskowitz K y Plumpley DA: Lung glutamine metabolism. *JPEN*, 1990, 14(suppl):68-70.

15. Jimenéz FJ: Glutamina. *Presente y futuro de la nutrición parenteral y enteral.* Ed. Lucas Picazo. 81-106. IX Congreso SENPE, Cádiz 1992.
16. Crim MC y Munro HN: Proteins and amino acids. En: Maurice E. Shils, James A. Olson, Moshe Shike (eds.). *Modern Nutrition in health and disease.* Tomo I. 8th Ed. Lea and Febiger. 1207-40. Malvern, 1994.
17. Welbourne TC y Joshi S: Interorgan glutamine metabolism during acidosis. *JPEN,* 1990, 14(suppl):77-85.
18. Bode B, Tamarappoo BK, Mailliard M y Kilberg MS: Characteristics and regulation of hepatic glutamine transport. *JPEN,* 1990, 14(suppl):51-5.
19. Haussinger D: Liver glutamine metabolism. *JPEN,* 1990, 14(suppl):56-62.
20. Dudrick P y Souba WW: Special fuels in parenteral nutrition. Rombeau J and Cadwell M (eds.). *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition.* 2nd ed. WB Saunders. 209-22. Philadelphia, 1993.
21. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA y cols.: The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res,* 1990, 48:383-91.
22. Ziegler TR, Smith RJ, Burns TA y Wilmore DW: Potencial role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clin Nutr,* 1993, 12:582-90.
23. Smith RJ y Wilmore DW: Glutamine nutrition and requirements. *JPEN,* 1990, 14(suppl):94-9.
24. Newsholme EA y Parry-Billings M: Properties of glutamine release from muscle and its importance for the immune system. *JPEN,* 1990, 14(suppl):63-7.
25. Calder PC: Glutamine and the immune system. *Clin Nutr,* 1994, 13:2-8.
26. Souba WW, Herskowitz K, Salloum RM, Chen MK y Austgen TR: Gut glutamine metabolism. *JPEN,* 1990, 14(suppl):45-50.
27. Kinney JM: Clinical Biochemistry: implications for nutritional support. *JPEN,* 1990, 14 (suppl):148-56.
28. Editorial: Glutamine and the gut. *Gastroenterology,* 1994, 107:1885-6.
29. Lacy JM y Wilmore DW: Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev,* 1990, 48:297-309.
30. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST et al.: The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery,* 1988, 104:917-23.
31. Gianoti L, Alexander JW, Gennari R, Pyles T y Babcock GF: Oral glutamine decreases bacterial traslocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *JPEN,* 1995, 19:69-74.
32. Souba WW, Herskowitz K, Klimberg VS et al.: The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann Surg,* 1990, 211:543-51.
33. Chen K, Okuma T, Okamura K, Torigoe Y y Miyauchi Y: Glutamine-supplemented parenteral nutrition improves gut mucosa integrity and function in endotoxemic rats. *JPEN,* 1994, 18:167-71.
34. Higashiguchi T, Hasselgren P, Wargner K y Fischer JE: Effect of glutamine on protein synthesis in isolated intestinal epithelial cells. *JPEN,* 1993, 17:307-14.
35. Souba WW y Austgen T: Interorgan glutamine flow following surgery and infection. *JPEN,* 1990, 14(suppl):90-3.
36. Beal AL y Cerra FB: Multiple organ failure syndrome in the 1990s. *JAMA,* 1994, 271:226-33.
37. Gore DC y Jahoor F: Glutamine kinetics in burn patients. *Arch Surg,* 1994, 129:1318-23.
38. Fahr MJ, Kornbluth J, Blossom S, Schaeffer R y Klimberg VS: Glutamine enhances immunoregulation of tumor growth. *JPEN,* 1994, 18:471-6.
39. Vinnars E, Hammarqvist F, Von der Decken A y Wernerman J: Role of glutamine and its analogs in posttraumatic muscle protein and amino acid metabolism. *JPEN,* 1990, 14(suppl):125-9.
40. Petersson B, Hultman E, Andersson K y Wernerman J: Human skeletal muscle protein: effect of malnutrition, elective surgery and total parenteral nutrition. *Clin Sci,* 1995, 88:479-84.
41. Abumrad NN, Yazigi N, Cersosimo E et al.: Glutamine metabolism during starvation. *JPEN,* 1990, 14(suppl):71-6.
42. Espat NJ, Copeland EM y Souba WW: Influence of fasting on glutamine transport in rat liver. *JPEN,* 1993, 17:493-500.
43. Welbourne TC y Joshi S: Enteral glutamine spares endogenous glutamine in chronic acidosis. *JPEN,* 1994, 18:243-7.
44. Wusteman M, Tate H, Weaver L, Austin S, Neale G y Elia M: The effect of enteral glutamine deprivation and supplementation on the structure of rat small-intestine mucosa during a systemic injury response. *JPEN,* 1995, 19:22-7.
45. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, Von der Decken A y Vinnars E: Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surgery,* 1989, 209:455-61.
46 Petersson B, Waller S, Vinnars E y Wernerman J: Long-term effect of glycyl-glutamine after elective surgery on free amino acids in muscle. *JPEN,* 1994, 18:320-5.
47. Souba WW, Smith RJ y Wilmore DW: Effect of glucocorticoides on glutamine metabolism in visceral organs. *Metabolism,* 1985, 34:450-6.
48. Fox AD, Kripke SA, Berman JM et al.: Dexamethasone administration induces increased glutaminase specific activity in the jejunum and colon. *J Surg Res,* 1988, 44:391-6.
49. Souba WW y Wilmore DW: Diet and nutrition in the care of the patient with surgery, trauma, and sepsis. En: Maurice E. Shils, James A. Olson, Moshe Shike (eds.). *Modern Nutrition in health and disease.* Tomo II. 8ª Ed. Lea and Febiger. 1207-40. Malvern, 1994.
50. Ogle CK, Ogle JD, Mao J et al.: Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. *JPEN,* 1994, 18:128-33.
51. Dugan ME y McBurney MI: Luminal glutamine perfusion alters endotoxin-related changes in ileal permeability of the piglet. *JPEN,* 1995, 19:83-7.
52. Souba WW: Glutamine and cancer. *Ann Surg,* 1993, 218:715-28.
53. Chen MK, Espat NJ, Bland KI, Copeland EM y Souba WW: Influence of progressive tumor growth on glutamine metabolism in skeletal muscle and kidney. *Ann Surg,* 1993, 217:655-67.
54. Lochs H y Hubl MD: Metabolic basis for selecting glutamine-containing substrates for parenteral nutrition. *JPEN,* 1990, 14(suppl):114-7.
55. Darmaun D, Just B, Messing B y cols.: Glutamine metabolism in healthy adult men: response to enteral and intravenous feeding. *Am J Clin Nutr,* 1994, 59:1395-402.
56. Lowe DK, Benfell K, Smith RJ y cols.: Safety of glutamine-enriched parenteral nutrient solutions in humans. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:1101-6.
57. Fürst P, Albers S y Stehle P: Glutamine-containing dipeptides in parenteral nutrition. *JPEN,* 1990, 14(suppl):118-24.
58. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ et al.: Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN,* 1990, 14(suppl):137-46.
59. Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P, Klang M, Pearlstone D y Brennan MF: L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients: stability, safety, and effects on intestinal absorption. *JPEN,* 1994, 18:268-73.
60. Alexander JW: Immunoenhancement via enteral nutrition. *Arch Surg,* 1993, 128:1242-5.
61. Alverdy JC, Aoys E y Moss GS: Total parenteral nutrition prometes bacterial translocation from the gut. *Surgery,* 1988, 104:185-90.
62. Li J, Langkamp-Henken B, Suzuki K y Stahlgren LH: Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *JPEN,* 1994, 18:303-7.
63. Ziegler TR, Young LS, Benfell K y cols.: Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med,* 1992, 116:821-8.
64. Schloerb PR y Amare M: Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical appli-

cations (a randomized, double-blind study). *JPEN,* 1993, 17:407-13.
65. Stehle P, Zander J, Mertes N y cols.: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet,* 1989, 231-3.
66. Scheltinga MR, Young LS, Benfell K et al.: Glutamine- enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after a standard stress. *Ann Surg,* 1991, 214:385-93.
67. Scott TE y Moellman JR: Intravenous glutamine fails to improve gut morphology after radiation therapy. *JPEN,* 1992, 16:440-4.
68. Fox AD, Kripke SA, De Paula J, Berman JM, Settle RG y Rombeau JL: Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN,* 1988, 12:325-31.
69. Barber AE, Jones WG, Minei JP et al.: Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: impact on bacterial translocation, tissue composition, and response to endotoxin. *JPEN,* 1990, 14:335-43.
70. Van der Hulst RR, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF et al.: Glutamine and the preservation of gut integrity. *The Lancet,* 1993, 341:1363-5.
71. Alverdy JC: Effects of glutamine-supplemented diets on immunology of the gut. *JPEN,* 1990, 14(suppl):109-13.
72. Wusteman M y Elia M: Effect of glutamine infusions on glutamine concentration and protein synthetic rate in rat muscle. *JPEN,* 1991, 15:521-5.
73. Inoue Y, Grant JP y Snyder PJ: Effect of gutamine- supplemented intravenous nutrition on survival after escherichia coli-induced peritonitis. *JPEN,* 1993, 17:41-6.
74. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, Stehle P y Fürst P: Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology,* 1994, 107:1595-601.
75. Houdijk AP, Van Leeuwen PA, Teerlink T et al: Glutamine-enriched enteral diet increases renal arginine production. *JPEN,* 1994, 18:422-6.
76. Okabe S, Honda K, Takeuchi K et al.: Inhibitory effect of L-glutamine on gastric irritation and back diffusion of gastric acid in response to aspirin in the rat. *Digest Dis,* 1975, 20:626-32.
77. Baskerville A, Hambleton P y Benbough JE: Pathologic features of glutaminase toxicity. *Br J Exp Pathol,* 1980, 61:132-6.
78. Allen SJ, Piero A, Cope L et al.: Glutamine-supplemented parenteral nutrition in a child with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 1993, 17:329-32.
79. Fischer JE y Chance WT: Total parenteral nutrition, glutamine, and tumor growth. *JPEN,* 1990, 14(suppl):86-9.
80. Chen MK, Salloum RM, Austgen TR et al.: Tumor regulation of hepatic glutamine metabolism. *JPEN,* 1991, 15:159-64.
81. Austgen TR, Dudrick PS, Sitren H, Bland KI, Copeland E y Souba WW: The effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on tumor growth and host tissues. *Ann Surg,* 1992, 215:107-13.
82. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al.: Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer,* 1990, 66:62-8.
83. Souba WW, Klimberg VS y Copeland EM: Glutamine nutrition in the management of radiation enteritis. *JPEN,* 1990, 14(suppl):106-8.
84. Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD et al.: Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J Surg Res,* 1990, 48:1-5.
85. Rombeau JL. A review of the effects of glutamine-enriched diets on experimentally induced enterocolitis. *JPEN,* 1990, 14(suppl):100-5.
86. Klimberg VS, Pappas A, Nwokedi E et al.: Effect of supplemental dietary glutamine on methotrexate concentrations in tumors. *Arch Surg* 1992, 127:1317-20.
87. Klimberg VS, Nwokedi E, Hutchings LF et al.: Glutamine facilites chemotherapy while reducing toxicity. *JPEN,* 1992, 16:83-7.
88. Van Zaanen HC, Van der Lelie H, Timmer JG, Fürst P y Sauerwein HP: Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer,* 1994, 74:2879-84.
89. Souba WW: Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications. *JPEN,* 1993, 17:403.
90. Bode BP y Souba WW: Modulation of cellular proliferation alters glutamine transport and metabolism in human hepatoma cells. *Ann Surg,* 1994, 220:411-24.
91. Hong RW, Rounds JD, Helton WS, Robinson MK y Wilmore DW: Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. *Ann Surg,* 1992, 215:114-9.
92. Frankel WL, Zhang W, Afonso J, Bueno R, Smith RJ y Wilmore DW: Glutamine enhancement of structure and function in transplanted small intestine in the rat. *JPEN,* 1993, 17:47-55.
93. Helton WS, Jacobs DO, Bonner-Weir J et al.: Effects of glutamine-enriched parenteral nutrition on the exocrine pancreas. *JPEN,* 1990, 14:344-52.
94. Burrin DG, Shulman RJ, Langston C y Storm MC: Supplemental alanylglutamine, organ growth, and nitrogen metabolism in neonatal pigs fed by total parenteral nutrition. *JPEN,* 1994, 18:313-9.
95. Spaeth G, Gottwald T, Haas W y Holmer M: Glutamine peptide does not improve gut barrier function and mucosal immunity in total parenteral nutrition. *JPEN,* 1993, 17:317-3.
96. Yeh SL, Chen WJ y Huang PC: Effect of L-glutamine on hepatic lipids at different energy levels in rats receiving total parenteral nutrition. *JPEN,* 1994, 18:40-4.
97. Li S, Nussbaum MS, McFadden DW et al.: Addition of L-glutamine to total parenteral nutrition and its effects on portal insulin and glucagon and the development of hepatic steatosis in rats. *J Surg Res,* 1990, 48:421-6.
98. Young LS, Bye R, Scheltinga M, Ziegler TR, Jacobs DO y Wilmore DW: Patients receiving glutamine-suppemented intravenous feedings report an improvement in mood. *JPEN,* 1993, 17:422-6.
99. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA et al.: Glutamine- supplemented total parenteral nutrition enhances T- lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg,* 1994, 220:212-21.

Nutrición Hospitalaria

NUTR. HOSP. (1996) XI (4) 226-229
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Internacional

Tratamiento de las fístulas enterocutáneas con o sin octreótida y nutrición parenteral

J. C. Hernández-Aranda*, B. Gallo-Chico*, L. Arely Flores-Ramírez**, Ramiro Avalos-Huante**, F. J. Magos-Vázquez** y E. J. Ramírez-Barba**

** Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional León. Hospital de Especialidades. Servicio de Apoyo Nutricional. ** Universidad de Guanajuato. Facultad de Medicina de León. Laboratorio de Cirugía Experimental. México.*

Resumen

Objetivo: **Evaluar el uso de la octreótida aunada al manejo conservador en el tratamiento de los pacientes con fístulas gastrointestinales externas.**

Material y métodos: **Ensayo clínico en portadores de fístulas gastrointestinales posquirúrgicas atendidos en un período de 54 meses. Se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: el grupo A, tratados con manejo convencional, y el grupo B, tratados además con octreótida.**

Resultados: **Se trataron 44 mujeres y 55 hombres, con edad promedio de 50 ± 19 años. La tabla siguiente sumariza las variables resultado.**

Variables	*Grupo A (n = 45)*	*Grupo B (n = 40)*	*Significancia*
⇒ Cierre espontáneo de la fístula	30 (56 %)	30 (65 %)	Ninguna
⇒ Tiempo transcurrido para el cierre de la fístula en días (media ± DE)	27 ± 15	18 ± 11	p= 0,002 (t = 3,12, IC 3,26 - 14,74)
⇒ Tiempo de apoyo nutricio en días (media ± DE)	29 ± 17	22 ± 15	p = 0,04 (t = 2,0, IC 0,05 - 13,95)
⇒ Estancia hospitalaria en días (media ± DE)	35 ± 21	31 ± 19	Ninguna
⇒ Mortalidad	14 (31 %)	10 (25 %)	Ninguna

Conclusión: **La utilización de octreótida es recomendable, dado que fue útil para disminuir tanto el tiempo de cierre de la fístula como el tiempo que el enfermo requiere de soporte nutricional. La mortalidad continúa siendo muy alta (por sepsis), por lo que la frase *primum non nocere* toma sitio relevante dado que esta patología es en su mayoría prevenible.**

(*Nutr Hosp* 1996, 11:226-229)

Palabras clave: *Octreótida. Fístulas gastrointestinales. Nutrición parenteral.*

Correspondencia: Universidad de Guanajuato.
Facultad de Medicina de León.
Laboratorio de Cirugía Experimental.
Calle 20 de Enero, 929 Col. Obregón.
León 37320, Gto. México.
Tel. ++52 (47) 13 18 34. Fax (47) 13 54 03

Recibido: 27-X-1995.
Aceptado: 31-XII-1995.

TREATMENT OF ENTEROCUTANEOUS FISTULAE WITH OR WITHOUT OCTREOTIDE AND PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Objective: **To evaluate the use of octreotide together with the conservative handling in the treatment of patients with external gastrointestinal fistulae.**

Material and methods: **Clinical essay in postsurgical gastrointestinal fistulae carriers assisted during a 54-month period. They were randomly distributed in two groups: group A was treated with conventional handling and group B was additionally treated with octreotide.**

Results: **44 women and 55 men with an average age of 50 ± 19 years old were treated. The following table summarizes the result variables.**

Variables	Group A (n = 45)	Group B (n = 40)	Significance
⇒ Spontaneous healing of Fistula	30 (56 %)	30 (65 %)	None
⇒ Time elapsed for healing of fistula in days (media ± DE)	27 ± 15	18 ± 11	P = 0.002 (t = 3.12, IC 3.26 -14.74)
⇒ Time of nutritional support in days (media ± DE)	29 ± 17	22 ± 15	P = 0.04 (t = 2.0, IC 0.5 - 13.95)
⇒ Hospital sojourn in days (media ± DE)	35 ± 21	31 ± 19	None
⇒ Mortality	14 (31 %)	10 (25 %)	None

Conclusion: **The use of octreotide is recommendable, for it was useful in disminishing both the closing time of the fistula and the time the nutritional support the patient requires. Mortality still continues to be very increased (because of sepsis), by which the phrase «primum non nocere» takes a relevant place since this pathology is greatly preventable.**

(*Nutr Hosp* 1996, 11:226-229)

Key words: *Octreotide. Gastro-intestinal fistulae. Parenteral nutrition.*

Trabajo premiado con el primer lugar en la presentación de trabajos libres del VI Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Alimentación Enteral y Endovenosa en Puerto Vallarta, México, 30 de septiembre de 1995.

Introducción

Las fístulas gastrointestinales externas son una complicación grave de los procedimientos quirúrgicos del tubo digestivo, forman una entidad de manejo complejo dado que tienen una gran mortalidad, costos de atención muy altos y en cierta manera, son un fracaso del procedimiento quirúrgico que les dio origen.

Pueden ser originadas por lesión inadvertida del tubo digestivo o por lesión preexistente no reparada, mala calidad de los tejidos, desnutrición o errores en el criterio de la técnica quirúrgica[1]. Un número considerable de casos son debidos a reintervenciones o a cirugía de urgencia.

Por la magnitud de la pérdida se clasifican[2-4] en fístulas de alto gasto (drenaje mayor de 500 ml en 24 horas) y bajo gasto (drenaje menor de 500 ml en 24 horas). El desarrollo de fístulas gastrointestinales tenían una mortalidad mayor al 60 % en la mayoría de las series antes del advenimiento de la nutrición parenteral[3].

En 1981 se llevó a cabo la síntesis de la octreótida que se dio a conocer inicialmente como SMS-201-995, probándose el fármaco (1984) en acromegálicos y tumores endocrinos. Esta hormona presenta una actividad mayor que la hormona nativa (somatostatina), una estabilidad metabólica contra enzimas degradantes, duración de acción más larga, con una vida media de 130 minutos (por vía subcutánea) y 90 minutos (por vía intravenosa), finalmente tiene una síntesis más sencilla y un tamaño reducido[6-8]. Los efectos de la octreótida sobre el tracto gastrointestinal son los siguientes: inhibe la secreción de péptidos gastrointestinales, gastrina, glucagón, insulina, colecistoquinina, péptido inhibidor vasoactivo, la secreción exocrina gastrointestinal de ácido clorhídrico, enzimas pancreáticas, amilasa, lipasa, tripsina, disminuye el tránsito intestinal, estimulando, por último, la absorción de agua y electrólitos[7].

Debido a sus propiedades inhibitorias sobre las secreciones gastrointestinales en la actualidad se ha incorporado el uso de la octreótida en el manejo de las fístulas gastrointestinales externas, aunado a las medidas conservadoras y apoyo nutricional; encontrándose que un 78 % de los pacientes presentan cierre espontáneo de las fístulas en un tiempo más corto, en promedio de 4 a 6 días[7-8].

El objetivo del presente estudio fue evaluar si el uso de la octreótida aunada al manejo conservador habitual en el tratamiento de los pacientes con fístulas gastrointestinales externas lograba modificar el porcentaje de cierre espontáneo y si disminuía el tiempo de cierre y de apoyo nutricional.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorio, prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental y controlado en pacientes con fístulas gastrointestinales pquirúrgicas derivados a nuestro servicio de apoyo nutricional durante un período de 54 meses. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en dos grupos: el grupo A formado por pacientes tratados con «manejo conservador», y el grupo B tratados además con octreótida.

Se estableció como *manejo conservador* las siguientes medidas: restitución de líquidos y electrólitos, cuidado de la piel vecina a la fístula, apoyo nutricio y antibioticoterapia. La octreótida en el grupo B se administró a la dosis de 100 microgramos por vía subcutánea cada 8 horas. Se decidió intervenir quirúrgicamente a cualquier paciente de ambos grupos que presentara sepsis abdominal o la presencia de factores que perpetuaban la fístula (v. gr. obstrucción distal, falta de continuidad intestinal, epitelización del trayecto fistuloso o eversión de la mucosa).

Se consideraron como variables resultado: el cierre espontáneo de la fístula y el tiempo transcurrido para el cierre de la misma. Se cuantificó también los días de apoyo nutricio y de estancia hospitalaria, así como la mortalidad asociada al proceso fistuloso. Se utilizó un nivel de confianza del 95 % para las pruebas de inferencia estadística[8] (chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher, «t» de Student independiente, prueba de Z).

Resultados

Se trataron un total de 99 pacientes. Del grupo A (n = 53) fueron 26 mujeres y 27 hombres con edad promedio de 51 ± 17 años. En grupo B fueron 46 pacientes, 18 mujeres y 28 hombres con edad promedio de 49 ± 22 años.

Las enfermedades que requirieron el tratamiento quirúrgico inicial en nuestros pacientes se presentan en la tabla I.

Tabla I

Diagnósticos iniciales en 99 pacientes que desarrollaron fístulas enterocutáneas

Diagnósticos	*Grupo A*	*Grupo B*
Obstrucción intestinal por bridas	8	1
Colecistitis aguda	0	5
Ulcera gástrica sangrante	4	1
Herida por proyectil de arma de fuego	1	4
Cáncer gástrico	3	3
Hernia ventral complicada	3	3
Litiasis residual de colédoco	3	0
Ulcera duodenal perforada	0	3
Traumatismo abdominal	2	1
Ileostomía	2	1
Otros	27	24

Las cirugías que dieron origen a las fístulas se describen en la tabla II.

Tabla II

Cirugías precedentes al desarrollo de las fístulas enterocutáneas

Tipo de cirugía	*Grupo A*	*Grupo B*
Resección intestinal y anastomosis	7	11
Liberación de bridas	5	1
Resección intestinal y desfuncionalización	4	2
Derivación biliodigestiva	4	1
Colecistectomía	0	4
Gastrectomía total	2	3
Antrectomía y gastroyeyuno anastomosis	3	3
Cierre primario de úlcera perforada	1	2
Funduplicatura	2	1
Cierre primario de fístula	2	1
Otros	25	27

En la tabla III se sumarizan las características del sitio de la fístula así como de su gasto en ambos grupos:

Tabla III

Sitio y gasto de las fístulas enterocutáneas

Variable	*Grupo A (n = 53)*	*Grupo B (n = 46)*
Sitio de la fístula		
• Esofágicas	9	2
• Gástricas	7	3
• Duodenales	9	13
• Intestino delgado	28	28
Gasto de la fistula		
• Alto (≥ 500 ml/24 h)	47	37
• Bajo (< 500 ml/24 h)	6	9

Se excluyeron del análisis a 8/53 pacientes del grupo A y a 6/46 del grupo B por tener indicaciones para el cierre quirúrgico.

En la tabla IV se esquematizan las variables resultado en los dos grupos.

Las causas de muerte estuvieron relacionadas con sepsis y falla orgánica múltiple.

Discusión

Las fístulas gastrointestinales externas continúan siendo la primer causa de ingreso al servicio de apoyo nutricional, como consecuencia a procedimientos quirúrgicos de urgencia. Predominan las fístulas de intestino delgado (más del 50 %) y de alto gasto (más del 80 %). Su manejo es complejo y requieren de un equipo multidisciplinario. La tasa observada de cierre espontáneo en el grupo tratado con octreótida fue ligeramente superior (aún sin datos para rechazar la hipótesis de nulidad), sin embargo el tiempo de cierre fue en este grupo significativamente menor, haciéndose notar que en nuestro grupo no se lograron tiempos de cierre tan cortos como se refieren en la literatura, pensamos que quizá sea debido a que ellos incluyen fístulas de evolución larga con rebeldía al tratamiento y los nuestros son de evolución de la fístula corta al momento del tratamiento[9-11].

El tiempo de apoyo nutricional se logró disminuir de manera significativa en el grupo con octreótida. La estancia hospitalaria no mostró diferencias significativas entre los grupos, y el promedio de estancia fue el esperado para el tipo de lesiones asociadas que presentan estos pacientes.

La mortalidad fue la esperada en este tipo de enfermos y continúa siendo a nuestro pesar muy elevada, aun con los avances que se han logrado en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías. Las causas son la sepsis o la complicación secundaria a ella como es la falla orgánica múltiple.

Conclusiones

Demostramos en nuestra serie que la utilización de octreótida más el manejo conservador es reco-

Tabla IV

Resultados obtenidos en ambos grupos de manejo

Variables	*Grupo A (n = 45)*	*Grupo B (n = 40)*	*Significancia*
Cierre espontáneo de la fístula	30 (56 %)	30 (65 %)	NS
Tiempo transcurrido para el cierre de la fístula en días (media ± DE)	27 ± 15	18 ± 11	p = 0,002 (T = 3,12, IC 3,26 - 14,74)
Tiempo de apoyo nutricio en días (media ± DE)	29 ± 17	22 ± 15	p = 0,04 (t = 2,0, IC ,05 - 13,95)
Estancia hospitalaria en días (media ± DE)	35 ± 21	31 ± 19	NS
Mortalidad	14 (31 %)	10 (25 %)	NS

NS = Diferencia no significativa.

mendable, dado que fue útil para disminuir tanto el tiempo de cierre de la fístula, como el tiempo que el enfermo requiere de soporte nutricional, así como de los costos sociales y monetarios que lo anterior conlleva. La mortalidad en estos pacientes continúa siendo muy alta, por lo que la frase *primum non nocere* toma sitio relevante dado que esta patología es en su mayoría prevenible. Una vez causada la lesión, debe vigilarse de manera constante la aparición de sepsis y su manejo oportuno, dado que es la principal causa de muerte.

Bibliografía

1. Rubelowsky J y Machiedo GW: Cirugía de repetición en comparación con el tratamiento conservador de las fístulas gastrointestinales. *Surg Clin North Am,* 1991, 1:147-157.
2. Schein M y Decker G: Postoperative external alimentary tract fistulas. *Am J Surg,* 1991, 161:435-8.
3. Kurtz RS, Heiman TH y Aufses H: The management of intestinal fistulas. *Am J Gastroenterol,* 1981, 76:377-379.
4. Sitges SA, Jaurrieta E y Sitges CA: Management of postoperative enterocutaneas fistulas: the roles of parenteral nutrition and surgery. *Br J Surg,* 1982, 69:147-150.
5. Di Constanzo J, Cano N y Martin J: Somatostatin in persistent gastrointestinal fistula treated by total parenteral nutrition. *Lancet,* 1982, aug 7:338-9.
6. Grosman I y Simon D: Potential gastrointestinal uses of somatostatin and its synthetic analogue octreotide. *Am J Gastroenterol,* 1990, 85(9):1061-71.
7. Harris AG: Octreotide in the treatment of disorders of the gastrointestinal system. *Drug Invest,* 1992, 4 (supl. 3):1-54.
8. Ramírez BEJ: El ABC de la estadística: NCSS. manual en español (Number Cruncher Statistical System) Mexico: Universidad de Guanajuato Ed., 1994.
9. Nubiola P, Badia J, Martínez RF, Gil JM y cols.: Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin Analogue SMS 201-995. *Ann Surg,* 1989, 210 (1):56-8.
10. Planas M, Porta L y Angeles R: Somatostatina y/o nutrición parenteral total en el tratamiento de fístulas intestinales. *Rev Esp Enf Digest,* 1990, 78(6):345-7.
11. Castañón GJA, Miranda RR, Arias E, Fuentes PE y Zárate A: El análogo de somatostatina SMS (201-995) como tratamiento adyuvante en pacientes con fístulas externas del aparato digestivo. *Gac Med Mex,* 1992, 128(3):50.

Nutrición Hospitalaria

NUTR. HOSP. (1996) XI (4) 230-237
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Lipids and immune function

J. Garnacho Montero, J. Shou*, C. Ortiz Leyba, F. J. Jiménez Jiménez y J. M. Daly*

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.
** Surgical Immunology Laboratory. Department of Surgery. The New York Hospital-Cornell Medical Center. New York. USA.*

Abstract

Intravenous lipid emulsions as part of Total Parenteral Nutrition, are now standard in most centers. The most frequently used lipid formula contains predominantly long-chain triglycerides (LCT) of n-6 serie. Controversy and concern exist about the immunosupressive effects of this fuel source mainly based on experimental data because clinical studies are sparse. Some investigators have pointed out that this lipid emulsion impair monocyte, lymphocyte and neutrophil functions although these changes seem to be related to quantity and rate of lipid administration.

A new lipid emulsion that contains 50 % as medium chain triglycerides is available. The impact of this formula on immune function is unknown although some papers suggest that it produces less deleterious effects on immune response than the traditional lipid source.

Prostaglandins and leukotrienes have numerous effects on immune functions and mediate many of the hemodynamic aspects of the metabolic response to injury. The use of n-3 fatty acids that produce less immunosuprressive eicosanoids have been studied in experimental model with hopeful results.

Despite these conflicting data, almost all authors agree that there are no justification for withholding intravenous lipid theray because they are safe and effective providing essential fatty acids with a high caloric content. Future studies are needed to define the precise composition of lipid emulsions that may vary in the different pathologic situations.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:230-237)

Key words: *Lipids. Immune function. LCT. MCT. M-3 PUFA.*

LIPIDOS Y FUNCION INMUNE

Resumen

Las emulsiones de lípidos para administración intravenosa forman parte de la nutrición parenteral total consolidada en la mayoría de los centros sanitarios actuales. La fórmula lipídica más utilizada contiene básicamente triglicéridos de cadena larga (LGT) de la serie n-6. Existe cierta controversia y preocupación por los efectos inmunosupresores de esta fuente de sustratos, basada sobre todo en datos experimentales ya que los estudios clínicos son escasos. Algunos investigaciones han señalado que esta emulsión de lípidos altera la función de los monocitos, linfocitos y neutrófilos, si bien los cambios se relacionan, en principio, con la cantidad y velocidad de administración de la emulsión.

Actualmente se dispone de una nueva emulsión que contiene un 50 % de triglicéridos de cadena media. El impacto de esta fórmula sobre la función inmune no se conoce bien, pero según algunos trabajos produce menos efectos perjudiciales para la respuesta inmune que la fuente tradicional de lípidos.

Las prostaglandinas y los leucotrienos ejercen numerosos efectos sobre la función inmune e intervienen en muchos aspectos hemodinámicos de la respuesta metabólica a la lesión. El uso de ácidos grasos n-3 que producen un menor número de eicosanoides inmunosupresores se ha investigado en modelos experimentales, con resultados esperanzadores.

A pesar de estos datos conflictivos, casi todos los autores están de acuerdo en que no está justificada la retirada del tratamiento lipídico intravenoso, porque suministra ácidos grasos esenciales con un alto contenido calórico. Se requieren nuevos estudios para definir la composición precisa de las emulsiones lipídicas, que puede variar en las distintas situaciones patológicas.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:230-237)

Palabras clave: *Lípidos. Función inmune. LCT. MCT. Acidos grasos poliinsaturados M-3.*

Background

Lipid emulsions have been proved through clinical and metabolic studies to be a valid and prodigious source of non-protein calories during the administration of Total Parenteral Nutrition (TPN)[1,2]. The non-protein calories were originally given predominantly

Correspondencia: José Garnacho Montero.
Marqués del Nervión, 101-B, portal A, 4.° D.
41005 Sevilla.

Recibido: 5-XII-1995.
Aceptado: 26-IV-1996.

as glucose. Substitution of part of glucose calories with lipids reduces undesirable effects such as hyperglycemia, excesive CO_2 production or liver fatty infiltration[3]. Lipid emulsions provide essential fatty acids. Moreover, they supply energy with a high caloric content that allows for administration of only small volume to satisfy daily nutritional requirements and with an osmolarity near of the plasma. Likewise, critically ill septic patients show a decreased glucose metabolism and an increased lipid oxidation despite the infusion of high amounts of glucose[4, 5]. Thus, lipids seem to be a desirable source of energy in these stressed patients.

TPN produces immunosupresion

Although TPN has benefited innumerable patients since the late 1960s, a large body of evidence suggests that TPN may impair host immune function, increasing the rate of infections in certain types of patients.

Experimental studies have shown that TPN increases mortality in animals after hemorrhagic shock or septic challenge when it is compared to enteral feeding[6-8]. Recently, clinical trials have indicated that infectious complication rate was higher in surgical and trauma patients receiving TPN compared with those fed by enteral route. In a trial of 395 malnourished patients that underwent either laparotomy or thoracotomy for malignancies, the Veterans Affair TPN Cooperative Study Group[9] compared pre and postoperative TPN with usual oral diet preoperatively and dextrose and normal saline postoperatively. After monitoring these patients for 90 days, investigators found more infectious complications in TPN-fed patients than in the control group (14.1 % vs 6.4 %; $p = 0.03$) which were not related to catheters or surgical procedures. However, severely malnourished patients who received TPN had a lower rate of non-infectious complications (5 % vs 43 %) without an increase in infections. They concluded that TPN was only beneficial for severely malnourished patients and had no advatage in mildly or moderate malnutrition. Moore et al.[10] performed a metaanalysis with combined data of eight small prospective clinical trials in trauma and high risk surgical patients and reported similar results.

Two outstanding papers have come out in 1994. Brennan et al.[11] reported a prospective study in 117 patients who had undergone a major pancreatic resection. They were randomized postoperatively to receive or not TPN. No benefit could be demonstrated by the use of TPN and morbidity associated with infections was greater in the TPN group. Conversely, in another similar trial[12], 124 patients that underwent hepatectomy for liver carcinoma a reduction in overall postoperative complications with fewer septic complications (17 % vs 37 %) were found in those that received TPN. The main difference in this study is that TPN consisted of a solution enriched with branched-chain amino acids[13] and a lipid formula that contained a 50 % s medium- chain triglycerides.

The main infectious complications are pneumonia, abdominal abscesses and wound infections. In animal models, the adminsitration of TPN results in defective macrophage antimicrobial functions, including pulmonary macrophage, what may explain these clinical findings[14, 15].

All above data suggest that TPN could increase infectious complications in certain types of patients. This effect might be attributed to different factors such as the route of administration, the lack of certain nutrients on TPN (i.e. glutamine) or the action of some of the components of TPN such as lipid emulsions[16].

Many works have been done to determine the effects of parenteral lipid emulsions on host immune function. The aim of this paper is to review this controversial topic trying to extract some valid and helpful conclusions. It was done using MEDLINE database of the past 20 years.

Effects of the LCT-based lipid emulsions on the immune system

The use of lipid emulsions as a component of TPN is now standard in most centers[17]. The most frequently used lipid formula on TPN is Intralipid® that contains egg phospholipids, glycerol and soybean oil which contains predominantly long-chain triglycerides (LCT) of n-6 serie. Controversy and concern exist about the immunosupressive effects of this fuel source mainly based on experimental data and several clinical studies.

In 1982, Snydman et al[18] prospectively evaluated in 100 surgical patients, the factors that influenced the development of infections and they concluded that Intralipid may enhance the incidence of line infections by promoting bacterial growth in the intravenous catheter and their connectors. Freeman et al[19] reported that those critically ill neonates that were fed with intravenous fat solutions had a higher incidence (5.8 times) of coagulase negative staphyloccoci bacteriemia. These two papers promoted the idea that lipid could serve as a nutrient to the bacteria residing in the catheters.

Shek et al[20] reported in 1989 three infants with *Malassezia furfur* disseminated infections and intravenous lipid emulsions had been administered to all of them. Fanthermore, they reviewed the 37 cases that had been reported up to that year and, similarly, all those patients had received fat intravenously.

In contrast, Ota et al[21] compared two groups of 20 cancer patients and found no differences in the infection rate between those that received a lipid based-TPN and those who had not. Moreover, they found no differences in all the immunologic parameters evaluated: immunoglobulins, complement components (C_3 and C_4), lymphocyte subsets, lym-

phocyte proliferation as well as neutrophil chemotaxys and phagocytosis.

Although there are limited clinical data that convincently prove the relation between Intralipid and the development of infections, a large number of experimental studies have been done in order to evaluated its effects on the different components of the host defense.

Neutrophils

After a short-term infusion of Intralipid in human volunteers and *in vitro* experiences (see table I for further information) have shown that this emulsion inhibits chemotactic and random migration as well as phagocytosis of neutrophils[22-25] although Kohelet et al[26] only observed a decrease in stimulated motility but not in random locomotion. This effect was transient and the motility was completed restituted 22 horus postinfusion[23]. In one of these studies, they found a higher mortality after a septic challenge in those mice that had received Intralipid intraperitonealy[24].

English et al[27] found that neutrophil incubated with high concentration of lipids exhibited diminished chemotactic response as well as impairment in pagocytosis but when the fat emulsion was dialyzed with saline, approximating the enviroment of human serum, no decrease in chemotaxis, chemiluminescence or superoxide production was observed. They concluded that only high concentrations of Intralipid could inhibit neutrophil function and nonspecific factors such as pH or osmolarity and not the fatty acids cause the granulocytes's disturbances reported by others. Wheeler et al[28], Usmani et al[29] and Herson et al[30] that incubated neutrophils with Intralipid reported no impairment of oxidative chemotactic funcitons neither in neonatal nor adult neutrophils.

Some clinical trials have evaluated neutrophil functions with Intralipid based-TPN. Palmbland et al[31] found no change in bactericidal capacity and oxidative metabolism in four patients with Crohn's disease after up to 12 weeks of TPN as well as Herson et al[30] who studied these properties before and after a 16-hour infusion of 1 g/kg of Intralipid in 10 ill neonates. However, Robin et al[32] selected a group of malnourished patients who were receiving TPN without lipids and after an infusion of 500 ml of 10 % Intralipid they demonstrated a significant reduction in neutrophil chemiluminiscence which reflects bactericidal activity.

Monocytes and macrophages

Other authors have evaluated the effects of intravenous fats on monocyte, macrophage and cells of reticulo-endothelial system (RES). Impairment in chemotaxis, phagocytosis, production of comonent of the complement, antigen-presenting cell function and cytokine production have been reported using human monocytes and peritoneal macrophages of rodents[33-36] (tabla I). Some fo these investigators also injected Intralipid intraperitonealy and they observed abnormalitcs of macrophage functions[34, 36].

Recently, Vázquez et al[37] studied the *in vitro* capability tho release tumor necrosis factor (TNF) of peri-

Table I

In vitro studies with Intralipid

Investigator	*Concentration*	*Parameter*	*Result*
• *Monocyte/macrophage function*			
Kloski	19-39 mg/dl	C2 production	Inhibition
Loo	2.5-25 mg/ml	ADCC	Inhibition
Wiernik	20-100 mg/ml	Chemota/Phagocy	Enhanced
Strunk	9.5-38 mg/dl	C2 production	Inhibition
Nugent	40 % vol/vol	Phagocytosis	Inhibition
Vázquez	0-100 mg/dl	TNF production	Inhibition
• *Neutrophil function*			
Fischer	0-100 mg/ml	Chemotaxis	Inhibition
Wiernik	20-100 mg/ml	Chemotaxis	Inhibition
Kohelet	0-20 mg/dl	Random Motility	Unaffected
		Stimulated Motility	Decrease
English	0-80 mg/ml	Chemotaxis	Unaffected
Usmani	0-100 mg/ml	Chemota/Oxidat Metabol	Unaffected
Herson	0-100 mg/dl	Chemotaxis	Unaffected
• *Lymphocyte function*			
Ladisch	0-7.5 mg/ml	Proliferation	Unaffected
Loo	2.5-25 mg/ml	ADCC	Inhibition
Salo	0-20 mg/ml	Ig production	Inhibition

ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxicity.

toneal and alveolar rat macrophages incubated with Intralipid and primed with endotoxin. TNF production by both peritoneal and alveolar macrophages was donwregulated after 2 and 16 horus of incubation.

In contrast, Wiernik et al[25] found an increased monocyte metabolism after the infusion of Intralipid for 2 hours and an augmentation in chemotaxis and phagocytosis when these cells were incubated with this fat solution. Strunk et al[38], that had reported a dose-dependent decrease in C_2 production when macrophages were incubated with Intralipid, found and unaffected anion superoxide production after intraperitoneal injection of Intralipid in mice.

Clinically, contradictory observations have been communicated. Normal monocyte function measured by levels of complement and monocyte activation was found in infants even after long-term TPN (over a year)[34, 39].

Fraser et al[40] studied the effect of Intralipid on surgical patients and healthy humans. The monocyte chemotaxis was seriously perturbed but it could be attenuated by subcutaneous heparin. Sneider et al[41] evaluated the RES activity in a prospective study of eighteen patients. In ten of them, a lipid emulsion of LCT was given over 10 hours and in the other 10 patients, the same dose was maintained for three consecutive days. In the first group, no dysfunction of RES was observed (measured by the clearance rate of intravenous injected ^{99}Tc-sulfur colloid) but they noticed and impairment of the RED when the lipid infusion was kept for three days, suggesting a dose-response pattern.

Lymphocytes

An impaired activity of Natural Killer (NK) cell, lymphokine activated killer (LAK) cell as well as a decreased in lymphocyte proliferation, citotoxicity and Fc receptor activity have been communicated in animals and in humans[34, 42-45] (tabla I). Furthermore, Salo[46] reported a decreased immunoglobulin production when human B-cells were incubated with Intralipid. This observation clashes with the fact that no effects on serum immunoglobulin levels have been reported[47].

In contradiction to these results, four clinical trials have not shown lymphocyte abnormalites after infusion of TPN with Intralipid[21, 39, 40, 48]. They evaluated immunoglobulin production, lymphocyte subpopulations, cell proliferation and interleukin-2 (IL-2) production. Monson et al[48] even showed an immunoestimulant role of Intralipid with a rise in helper T cells, antibody dependent cellular cytotoxicity and IL-2 production after a week of lipid-based TPN.

LIPID ALTERNATIVES

Medium Chain Triglycerides (MCT)

MCT are triglycerides with 6-12 fatty acid chain and are mainly extracted from coconut oil. MCT do not require carnitine for being transport into mitochondria, where ß-oxidation takes place, while LCT are carnitine-dependent. After infusion, MCT are rapidly oxidized with minimun storage. Hence, MCT are a swift fuel source[49-51]. A physical mixture of MCT/LCT in a proportion of 50/50 is clinically available. LCT portion will provide essential fatty acids.

Several studies have compared MCT/LCT with the traditional fat emulsion. Sobrado et al[50] found that, in both healthy and burned guinea pigs, the administration of TPN in which LCT made up 75 % of the non-protein calories resulted in hepatomegaly, splenomegaly and reduced bacterial clearance by RES with a concomitant increase in lung sequestration. When LCT were replaced by MCT, splenic and hepatic uptake remained normal and a lower lung clerance of bacteria was observed. Similarly, Hamawy and coworkers[51], evaluated in rats the response to a septic challenge. Those animals that were receiving MCT/LCT were not bacteriemic three days later in contrast to those animals that were fed either with glucose or glucose plus LCT. Moreover, bacteria clearance by the liver was greater and lower by lungs in rats with MCT compared to the other two groups.

Sedman et al[43] evaluated the behavior of human lymphocytes with three lipid formulas (two with LCT and one MCT/LCT). They found that mitogen-stimulated and IL-2 activated human lymphocyte proliferation were inhibited in a dose-related manner as well as the generation of cytotoxic LAK cells. Nevertheless, these disappointing results were significantly reduced when MCT made up to 50 % of the fat source.

The same authors reported in 1991 a prospective randomized study in 33 surgical patients[44]. They compared three TPN regimens: amino acid-glucose, amino acid-glucose-LCT and amino acid-glucose-MCT/LCT. After seven days of TPN, NK and LAK activity was significantly increased after TPN with MCT/LCT and a significant reduction in LAK activity ocurred in the LCT group, probably because LCT interfere with the binding of IL-2 to its receptor.

Finally, two clinical trials undertaken in surgical and malnourished patients have reported a slight decrease in T-helper/T-suppresor ratio and an impairment of RES function when patients were given LCT compared to MCT-based TPN[44, 52].

N-3 Polyunsaturated fatty acid (PUFA)

Current nutritional formulations contain n-6 fatty acids as the primary fat source. Eicosanoids derived from dietary PUFA are the principal lipid-derived factors affecting the immune response and they can be synthesized by all cells of the immune system but especially by macrophage and monocytes. Linolenic acid (C18:2, n-6) is metabolized to arachidonic acid (C20:4, n-6) (AA). Which is released by phospholipase A_2 from the lipid membrane cells. AA gives rise to the 2-serie prostanoids (mostly PGE_2 and TXA_2) by

action of the enzyme ciclo-oxygenase and to 4-serie leukotrienes (LTB_4, LTC_4 and LTE_4) by lipoxygenase. Linolenic acid (C18:3, n-3), a fatty acid of n-3 serie, is converted to eicosapentanoic acid (C20:5, n-3) (EPA). It competes with AA for ciclo-oxigenase and produces the 3-serie prostanoids (PGE_3) and 5-serie leukotrienes[16, 53-54] (fig. 1).

The biological actions of these eicosanoids are quite different. Very low levels of PGE_2 induce lymphocyte to differentiate while high concentrations depress macrophage and T cell response (table II). LTB_4 is one of the most potent chemotactic agents whereas TXA_2, is a potent vasoconstrictor and platelet aggregator. LCT_4 and LTD_4 increase microvascular permeability. On the other hand, eicosanoids of 3-series and leukotrienes of 5-series show different qualities. LTB_5 is a weak chemotactic agent and TXA_3 is much less vasoconstrictor and does not have platelet aggregator activity[55, 56].

These properties are particulary interesting in sepsis and multiple organ failure where an array of mediators are thought to be involved in these entities[57]. Dienoic metabolites of AA appear to play a pathologic role in the pathogenesis of sepsis[56]. Phospholipase A_2 levels rise 3 hours after endotoxin challenge and a hike of plasma level of this enzyme has been associated with multiple organ failure. Moreover, enhanced survival to endotoxic shock in rats was associated with lower levels of TXB_2, a stable metabolite of TXA_2[58].

Based on the differences of eicosanoid production and its hypothetical role as immunomodualtor, several experiments have been conducted. The first query that arises is whether membrane lipid composition of immune system cells can be influence by dietary lipids.

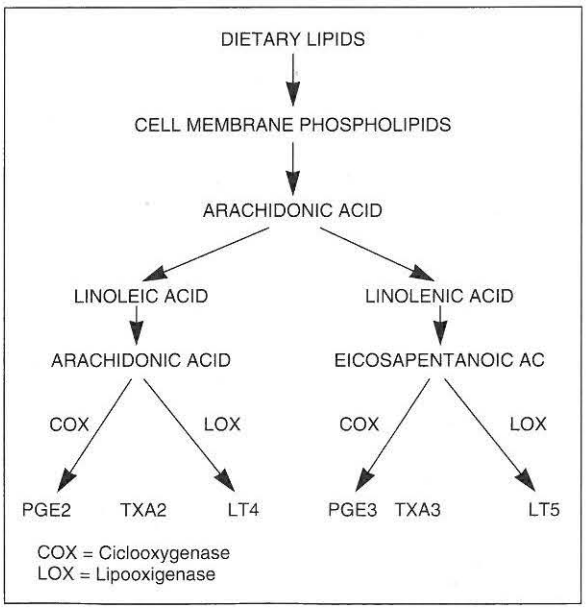

Fig. 1.—Metabolism of linoleic and linolenic acids.

Table II

Immune effects of PGE_2

- Low concentrations of PGE_2 (< 10^{-9} M)
  - Promote lymphocyte differentation
  - Facilitate antibody production
- High concentrations of PGE_2 (> 10^{-8} M)
  - Activate T-suppressor cells
  - Suppress blastogenesis in T and B cells
  - Inhibit IL-2 production
  - Depress immunoglobulin production
  - Supress mitogenic response
  - Depress chemotaxis
  - Inhibit release of lysosomal enzymes

In 1985, Lee and coworkers[59] tested this hypothesis and supplemented orally the usal diet of seven healthy volunteers with high doses of n-3 fatty acids (fish oil). They observed that this regimen increased the EPA content in neutrophils and monocytes more that sevenfold and an inhibition in product generation by 5-lipoxygenase pathway. Endres et al[60] studied nine human volunteers with an oral supplementation of 18 g of fish-oil per day for six weeks and compared with a control group of four male. They found a diminished production of Interleukin-1 (IL-1) and TNF *in vitro* after stimulation with endotoxin as well as a lower ratio of AA to EPA in membrane phospholipids of the mononuclear cells. These results have been confirmed by others, although six weeks were necessary to alter monokine production that was unaffected after two weeks[61, 62]. Cooper and colleagues[63] observed a suppresion of IL-1 and Interleukin-6 (IL-6) production but not of TNF after fish oil supplementation for 6-8 weeks in human volunteers.

Otherwise, in experimental models, administration of a lipid emulsion enriched with linolenic acid influences the production of eiconsanoids, reducing the 2-serie, prostanoid levels[64, 65].

All these data seem to prove the theory that dietary manipulation with n-3 fatty acdis in capable of modifying lipid compostion of neutrophil and mononuclear cell membranes. This is an approach to modulate the response of these cells in differents pathologic conditions. Hence, studies have been carried out to evaluate the impact on survival in injured animals.

Mascoli et al[66] showed a reduced mortality after an endotoxin challenge when guinea pigs had been fed for 48 hours with a n-3 based lipid emulsion (fish oil) either oraly or intravenously, compared to a n-6 based lipid emulsion. These authors concluded that fish oil supplementation could have a protective effect on survival to endotoxin probably due to EPA antagonism of the AA oxidation[66-67].

These investigators also found in guinea pigs that had received n-3 PUFA supplementation (fish oil) for six weeks dampened the febrile response after recom-

binat IL-1 (rIL-1) injection while n-6-fatty acid-based fed animals exhibited a normal febrile response. Furthermore, the latter group demonstrated a significant increase in TXB_2 production associated with a rise in plasma AA levels[68].

Barton et al[69] assessed the effect of n-3 fatty acid supplementation in a rat model of intra-abdominal chronic sepsis. They reported a lower mortality in those animals that had receiving n-3 fatty acid supplementation for two weeks. In this group, the kupffer cell PGE_2 production was diminished after stimulation with lipopolysaccharide (LPS). Regarding survival, Johnson et al[70] obtained the same conclusion in an acute model of sepsis (cecal ligation and puncture) after two weeks of dietary manipulation.

In contrast, Peck et al[71] did not find a reduction in mortality of burned mice infected with *Pseudomonas* though they observed a lower production of PGE_2 in the fish oil group but with no changes in LTB_4 and TXB_2.

Ohter studies have been designed to define the exact n-3/n-6 PUFA ratio that is able to influence the immune response. Lokesh et al[72] studied mice that had been fed with different amounts of DHA while linolenic acid was held constant. They stimulated peritoneal cells with zymosan *in vivo* and they noted that the macrophage AA decreased when the dietary n-3/n-6 PUFA ratio was 0.16 as well as the maximun inhibition of eicosanoid synthesis was acheived with no further inhibition when the intake of n-3 PUFA was increased up to a 0.81 ratio. Boroughtoin at al[73] evaluated in mice the effect of seven n-3/n-6 ratios that ranged from 0 to 1.93. They showed that a significant reduction of PGE_2 production was obtained with a 0.41 ratio without a further reduction with higher n-2 intakes. These data suggest that the replacement of n-6 by n-3 PUFA in tissue phospholipids reaches a saturation point and an increase in n-3 PUFA intake caused only a small additional effect on tissue n-3 PUFA and prostanoid levels.

To our knowledge, there are no studies in humans evaluating exclusively the supplementation with n-3 PUFA. Nevertheless, up to date, there are five published randomized trials that have shown the beneficial effects of immunomodulation in stressed patients[74-78]. All these studies have used enteral diets supplemented with arginine, nucleotides and n-3 PUFA and in one of them a enriched high branched chain amino acid formula was used[77]. They have demostrated and improvement in immune function, a reduction in morbidity as well as in the length of stay in burn, surgical and trauma patients. Very recently, in postoperative cancer patients, Daly et al[79] have reported and increased plasma and peripheral white blood cell n-3/n-6 ratios and decreased PGE_2 production after seven days of enteral diet enriched with n-3 fatty acids, nucleotides and arginine.

However, we have to point out that n-3 fatty acids seem to supress certain immune cell functions as lymphocyte proliferation[80-81], NK cell activity[82] or antigen presentation[83].

Calder et al[84] have evaluated on rat and human lymphocytes the effect of two lipid emulsions: Intralipid and Omegavenous® a new intravenous lipid formula with high proportion of n-3 PUFA. They found that both fat sources inhibited lymphocyte proliferation but n-3 PUFA enriched emulsion exhibited a more potent activity.

Interestingly, a chemical mixture synthesized from n-6 PUFA, n-3 PUFA and MT known as structured lipids is now available for experimental purposes. This new emulsion resulted in a better maintenance of protein metabolism in a stress model[85].

CONCLUSIONS

There is obvious disagreement as to whether lipid emulsions may negatively affect immune function or they do not have such deleterious properties and even they may exhibit a stimulant role. Up to this date, some studies have demonstrated that lipids significantly downregulate immune functions while others have shown that lipids are neutral or even have positive effects.

Although some studies have concluded that lipid may exert an immunosuppresive effect on host defense, this area of research has not gone without controversy. Critiques to these conclusions maintain that the majority of these results were obtained *in vitro* with high concentrations, in experimental animals using high doses or even with unphisiological models (injection of lipids intraperitoneally) or in humans after the infusion of large amounts of lipids. Moreover, there are no enough clinical data to comfirm the association between fat infusion and infection.

Lipid emulsions should be considered not only as an excellent fuel but also as a means of modifying cell membrane composition[86]. Thus, using n-3 PUFA we can modulate the metabolic response to injury if we are able to regulate the production of different mediators such as eicosanoids. In the experimental laboratoy, this manipulation has resulted in a improved survival after different injuries. The main drawback to this conclusion is that all the animals were pretreated with n-3 PUFA supplementation before the injury what does not reproduce the clinical sequence whatsoever. On the other hand, n-3 fatty acids may have undesirable effects because they undergo rapid oxidation with the release of oxyradicals which are involved in the pathogenesis of sepsis[87].

Despite conflicting data, the benefits of intravenous lipids overcome the potential risks and it seems reasonable to provide fat emulsions on TPN. Nevertheless, further studies are needed to define the precise composition of lipid emulsions that may vary in the different pathologic situations.

References

1. Nordenström J, Carpentier YA, Askanazi J, Robin AP, Elwyn CH, Hensle T y Kinney J: Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. *Ann Surg,* 1982, 196:221-231.
2. Long CL, Nelson KM, Akin JM, Geiger JW, Merrick HW y Blakemore WS: A physiologic basis for provision of fuel mixtures in normal and stressed patients. *J Trauma* 1990, 30:1077-1086.
3. Sax HC y Bower RH: Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN,* 1988, 12:615-618.
4. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elbute E, Tresadern J y Gross E. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg,* 1983, 70:32-35.
5. Nanni G, Siegel J, Coleman B, Fader P y Castiglione R: Increased lipid fuel dependence in critically ill septic patient. *J Trauma,* 1984, 24:14-30.
6. Petersen SR, Kudsk KA, Carpenter G y Sheldon GF: Malnutrition and immunocompetence: increased mortality following and infectious challenge during hyperalimentation. *J Trauma,* 1981, 22:904-906.
7. Kudsk KA, Stone J, Carpenter G y Sheldon GF: Enteral and parenteral feeding influences mortality after hemoglobin E coli peritonitis in normal rats. *J Trauma,* 1983, 23:605-609.
8. Zaloga GP, Knowles R, Black KW y Prielipp R: Total parenteral nutrition increases mortality after hermorrahage. *Crit Care Med,* 1991, 19:54-59.
9. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med,* 1991, 325:525-523.
10. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy DJ et al.: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complication. The results of a meta-analysis. *Ann Surg,* 1992, 216:172-183.
11. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, Quesada O y Shike M: A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg,* 1994, 220:436-444.
12. Fan S, Lo C, Lai E, Chu K y Liu C WJ: Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med,* 1994, 331:1547-1552.
13. Jiménez Jiménez FJ, Ortiz Leyba C, Morales Méndez S, Barros Pérez M y Muñoz García J: Prospective study on the efficacy of Grnached-chain amino acids in septic patients. *JPEN,* 1991, 15:252-261.
14. Shou J, Lappin J, Minnard EA y Daly JM: Total parenteral nutrition, bacterial translocation and host immune function. *Am J Surg,* 1994, 167:145-150.
15. Shou J, Lappin J y Daly JM: Impairment of pulmonary macrophage function with total parenteral nutrition. *Ann Surg,* 1994, 219:291-297.
16. Zaloga GP: Nutrition and prevention of systemic infection. *Critical Care. State of the Art,* 1991, 12:31-79.
17. Garcia de Lorenzo A y Culebras JM: Nutritional and metabolic support: converging concepts. *Nutrition,* 1991, 7:163-167.
18. Snydman DR, Murray SA, Kor SJ et al.: Total parenteral nutrition-related infections. *Am J Med,* 1980, 73:659-671.
19. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE et al.: Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteriemia in neonatal care units. *N Engl J Med,* 1990, 323:301-308.
20. Shek YH, TUcker MC, Viciana AL, Mannz HJ y Connor DH: Malassezia furfur: Disseminated infection in premature infants. *Am J Clin Pathol,* 1989, 92:593-603.
21. Ota DM, Jessup JM, Babock GF, Kirschbaum L, Mountain CF, McMurtrey MJ y Copeland EM: Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *JPEN,* 1985, 9:23-27.
22. Jarstrad C, Berghelm X y Lahnborg G: Human granulocyte and reticuloendothelial system function during Intralipid infusion. *JPEN,* 1978, 2:663-670.
23. Nordestrom J, Jastrand C y Wiernik A: Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr,* 1979, 32:2416-2422.
24. Fischer GW, Hunter KW, Wilson SR y Mease AD: Diminished bacterial defences with Intralipid. *Lancet,* 1980, 2:819-820.
25. Wiernik A, Jastrand C y Julander I: The effect of Intralipid on mononuclear and polymophonuclear phagocytes. *Am J Clin Nutr,* 1983, 37:256-261.
26. Kohelet D, Peller S, Arbel E y Golberg M: Preincubation with intravenous lipid emulsion reduces chemotactic motility of neutrophils in cord blodd. *JPEN,* 1990, 14:472-473.
27. English D, Roloff JS, Lukens JN, Parker P, Greene HL y Ghisnan FK: Intravenous lipid emulsions and human neutrophil function. *J Pedriat,* 1981, 99:913-916.
28. Wheeler JG, Boyle RJ y Abramson JS: Intralipid infusion in neonates: effects on polymorphonuclear leukocyte function. *J Pedriatr Grastroenterol Nutr,* 1985, 4:453-456.
29. Usmani SS, Harper RG, Sia CG, Suntharalignam K y Roberson WR: In vitro effect of Intralipid on polymorphonuclear leukocuty function in the neonate.*J Pediatr,* 1986, 109:710-712.
30. Herson VC, Block C, Eisenfeeld L, Maderazo EG y Krause PJ: Effects of intravenous fat infusion on neonatal neutrophil and platelet function. *JPEN,* 1989, 13:620-622.
31. Palmblad J, Broström G, Udén AM y Venizelos N: Neutrophil functions during total parenteral nutrition and Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr,* 1982, 35:1430-1436.
32. Robin AP, Arain I, Phuanssab A, Holian O, Roccaforte P y Barret JA: Intravenous fat emulsion acutely suppresses neutrophil chemiluminiscence. *JPEN,* 1989, 13:608-613.
33. Kolski GB y Strunk RC: Soybean oil emulsion induces a selective and reversible inhibition of C2 production by human mononuclear phagocytes. *J Immunol,* 1981, 126:2267-2271.
34. Loo LS, Tang JP y Kohl S: Inhibition of cellular citytoxicity of leukocytes for herpes simplex virus-infected cells in vitro by Intralipid. *J Infect Dis,* 1982, 146:64-70.
35. Strunk RC, Kunne GB, Kolski GB y Revsin BK: Intralipid alters macrophage membrane fatty acid composition and inhibits complement (C2) synthesis. *Lipids,* 1983, 18:493-500.
36. Nugent KM: Intralipid effects on rethiculoendothelial function. *Journal Leukocyte Biology,* 1984, 36:123-132.
37. Vázquez DW, Arya G y García VF: Long-chain predominant lipid emulsions inhibit *in vitro* macrophage tumor necrosis factor production. *JPEN,* 1994, 18:35-39.
38. Strunk RC, Murrow BW, Thilo E, Kunke KS y Johnson EG: Normal macrophage function in infants receiving Intralipid by low-dose intermittent administration. *J Pediatr,* 1985, 106:640-645.
39. Dahlström KA, Goulet OJ, Roberts RL, Ricour C y Arment ME: Lipid tolerance in children receiving long-term parenteral nutrition: A biochemical and immunologic study. *J Pediatr,* 1988, 113:985-990.
40. Fraser I, Neoptolemos J, Darby H y Bell PR: The effects of Intralipid and heparin on human monocyte and lymphocyte function. *JPEN,* 1984, 8:381-384.
41. Sidner DL, Mascoli EA, Istfan NW, Porter KA, Slleck K, Blackburn GL y Bistrian BR: Effects of long chain triglyceride emulsions on rethiculoendothelial system function in humans. *JPEN,* 1989, 13:614-619.
42. Ladisch S, Poplack D y Blaese MR: Inhibiton of human lympho proliferation by intravenous lipid emulsion. *Clinical Immunology and Immunopathology,* 1982, 25:196-202.
43. Sedman PC, Ramsden CW, Brennan TG y Guilou PJ: Pharmacological concentration of lipid emulsions inhibit interleukin-2-dependent lymphocyte responses *in vitro. JPEN,* 1990, 14:12-17.
44. Cogos CA, Kalfarentzos FE y Zoumbos NC: Effect of different types of total aprenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. *Am J Clin Nutr,* 1990, 51:119-122.
45. Sedman PC, Somers SS, Ramsden CW, Brennan TG y Guillou PJ: Effects of different lipid emulsions on lymphocyte function during total parenteral nutrition. *Br J Surg,* 1991, 78:1396-1399.
46. Salo M: Inhibition of immunoglobulin syntheisi in vitro by intravenous lipid emulsion (Intralipid). *JPEN,* 1990, 14:459-462.

47. Palmblad J: Intravenous lipid emulsions and host defense. A critical review. *Clin Nutr,* 1991, 10:303-308.
48. Monson JRT, Ramsden CW, McFie J, Brennan TG y Guillou PJ: Immunorestorative effect of lipid emulsion during total parenteral nutrition. *Br J Surg,* 1986, 73:843-846.
49. Bach AC, Frey A y Lutz O: Clinical and experimental effects of medium chain triglyceride based fat emulsions. A review. *Clin Nutr,* 1989, 8:223-235.
50. Sobrado J, Moldawer LL, Pomposelli JJ y at.: Lipid emulsions and reticuloendothelial system function in healty and burned guinea pigs. *Am J Clin Nutr,* 1985, 42:855-863.
51. Hamawy KJ, Moldawer LL, Georgieff M et al.: The effect of lipid emulsions on reticuloendotheial system function in the injured animal. *JPEN,* 1985, 9:559-565.
52. Jensen GL, Mascoli E, Seidner D et al.: Parenteral infusion of long- and medium- chain triglycerides and reticuloendothelial system function in man. *JPEN,* 1990, 14:467-471.
53. Kinsella JE y Lokesh B: Dietary lipids, eicosanoids, and immune system. *Crit Care Med,* 1990, 16:94-113.
54. Cerra FB, Alden PA, Negro F, Billiar T, Svingen BA, Licari J et al.: Sepsis and exogenous lipid modulation. *JPEN,* 1988, 12:63(S)-68(S).
55. Vane JR y Botting RM: Prostaglandins, prostacyclin, tromboxane and leukotrienes: The arachidonic acid cascade. En: *Critical Care. State of the art*, vol. 10. BP Furhman y WC Shoemaker. The Society of Critical Care Medicine, 1989, 1-24.
56. Baue AE: Surgical hemostasis. In: *Multiple organ failre.* A E Baue. Mosby year book. St Louis, 1990, 3-66.
57. Cook JA, Wise WC y Halushka V: Elevated thromboxane levels in the rats during endotoxin shock. *J Clin Invest,* 1980, 65:227-230.
59. Lee TH, Hooever RL, Willians JD et al.: Effect of dietary enrichment with eicosapentanoic and docosahexanoic acids in vitro neutrophil and monocyte leukotrienes generation and neutrophil function. *N Engl J Med,* 1985, 312:1217-1223.
60. Endres S, Ghorbani R, Kelly et al.: The effect of dietary supplementation with n-3 polyinsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med,* 1989, 320:265-271.
61. Billiar TR, Bankey PE, Svingen BA et al: Fatty acid intake and kupffer cell function: Fish oil alters eicosanoid and monokine production to endotoxin stimulation. *Surgery,* 1988, 104:343-349.
62. Meydani SH, ENdres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morill-Labrode A et al.: Oral n-3 fatty cid supplementation supresses cytokine production and lumphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr,* 1991, 121:547-545.
63. Cooper AL, Gibbons L, Horan MA, Little RA y Rothwell NJ: Effect of dietary fish oil supplementation on fever and cytokine production in human volunteers. *Clin Nutr,* 1993, 12:321-328.
64. Lokesh BR, Hsieh HL y Kinsella JE: Peritoneal macrophage from mice fed dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids secrete low levels of prostaglandins. *J Nutr,* 1986, 116:2547-2552.
65. Karlstad M, DeMichelle S, Leathem W y Peterson M: Effect of intravenous lipid emulsion enriched with linolenic acid on plasma n-6 fatty acids and prostaglandin biosynthesis after burn and endotoxin injury rats. *Crit Care Med,* 1993, 21:1740-1749.
66. Mascoli E, Leader L, Flores E, Trimbo S, Bistrian B y Blacburn G: Enhanced survival to endotoxin in guinea pigs fed IV fish oil emulsion. *Lipids,* 1988, 23:623-625.
67. Mascoli E, Iwasa Y, Trimbo, Leader L, Bistrian BR y Blackburn GL. Endotoxin challenge after menhaden oil diet: effects on survival of guinea pigs. *Am J Clin Nutr,* 989, 49:277-282.
68. Pomposelli JJ, Mascoli EA, Bistrian BR, Lopes SM y Blackburn GL: Attenuation of the febrile response in guinea pigs by fish oil enriched diets. *JPEN,* 1989, 13:136-140.
69. Barton RG, Wells CL, Carlson A, Singh R, Sullivan JJ y Cerra FB: Dietary omega-3 fatty acids decrease mortality and kupffer cell prostaglandin E_2 production in a rat model of chronic sepsis. *J Trauma,* 1991, 31:768-772.
70. Johnson JA, Griswold JA y Muakkassa FF: Essential fatty acids influence survival in sepsis. *J Trauma,* 1993, 35:128-131.
71. Peck MD, Alexander JW, Ogle CK et al.: The effect of dietary fatty acids response to Pseudomona infection in burned mice. *J Trauma,* 1990, 30:345-349.
72. Lokesh B, Licari J y Kinsella JE: Effect of different dietary triglycerides on liver fatty acids and prostaglandin synthesis by mouse peritoneal cells. *JPEN,* 1992, 16:316-321.
73. Broughtgon KS, Whwlan J, hardartottir I y Kinsella JE: Effect of increasing the dietary (n-3) to (n-6) polyunsaturated fatty acid ratio on murine liver and peritoneal cells fatty acids and eicosanoid ofrmation. *J Nutr,* 1991, 121:155-164.
74. Gottschlich MM; Jenkins M, Warden GE et al.: Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN,* 1990, 14:225-230.
75. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N et al.: Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemental with arginine, RNA and menhaden oil independent of nitrogen balance. *Nutrition,* 1991, 7:193.
76. Daly JM, Lieberman MD, Goldgine J et al.: Enteral nutrition with supplemented arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome *Surgery,* 1992, 112:56-67.
77. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA et al: Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma,* 1994, 37:607-615.
78. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B et al.: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med,* 1995, 23:436-439.
79. Daly JM, Weintraub MSN, Shou J et al.: Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg,* 1995, 221:327-338.
80. Calder PC, Bevan SJ y Newsholme EA: The inhibition of T-lymphocyte proliferation by fatty acids is via an eicosanoid-independent mechanism. *Immunol,* 1992, 75:108-15.
81. Soyland E, Nessenter MS, Branathen L y Drevon CA. Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids inhibit proliferation of human T-lymphocytes in vitro. *Eur J Clin Invest,* 1993, 23:112-121.
82. Yamashita N, Maruyama N, Yamazaki K, Hamazaki T y Yano S: Effects of eicosapentanoic and docosahexanoic acid on natural killer cell activity in human peripheral blood lymphocyte. *Clin Immunol Immunopathol,* 1991, 59:35-345.
83. Fujikawa M, Yamashita N, Yamazaki K, Sugiyama E, Suzuki H y Hamazaki T: Eicosapentanoic acid inhibits antigen-presenting cell function of murine splenocytes. *Immunol,* 1992, 175:330-335.
84. Calder PC, Sherrington EJ, Askanazi J y Newsholme EA: Inhibiton of Lymphocyte proliferation in vitro by two lipid emulsions with different fatty acid compositions. *Clin Nutr,* 1994, 13:69-74.
85. Gollaher CJ, Fechner K, Karlstad M, Babayan V y Bistrian BR: The effect of increasing levels of fish oil-containing structured triglycerides on protein metabolism in parenterally fed rats stressed by burn plus endotoxin. *JPEN,* 1993, 17:247-253.
86. Goergieff M, Schriker T y Kugler B: Metabolic changes in sepsis. Can the host response be influenced metabolically. In: *Sepsis. Current perspective in pathophysiology and therapy.* K Reinhart, K Eyrich, C. Sprung. Springer-Verlag. Berlin, 1994, 292-306.
87. Peck MD: Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefit or harm during sepsis? *New Horizons,* 1994, 2:230-236.

Nutrición Hospitalaria

NUTR. HOSP. (1996) XI (4) 238-244
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Originales

Influencia del estado nutricional sobre las características del líquido ascítico en cirrosis hepática alcohólica

F. Ledesma Castaña, F. Casafont Morencos, L. Martín Ramos, E. Sánchez Hernández, J. Ordóñez González* y F. Pons Romero

Servicio Aparato Digestivo. Unidad de Nutrición. Hospital Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Santander. Cantabria. España.*

Resumen

Una característica común de los pacientes con cirrosis hepática alcohólica es la desnutrición, la cual favorece gran número de complicaciones. El desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea está relacionada, en parte, con las bajas concentraciones de proteínas totales y C3 en el líquido ascítico. El objetivo del presente estudio ha sido analizar la influencia del estado nutricional sobre las características del líquido ascítico, antes y después de tres semanas de un soporte nutricional enteral suplementario, a un grupo de pacientes con cirrosis hepática alcohólica. En conjunto se estudian 38 pacientes que recibieron una dieta estándar de 45 gramos de proteínas y 2.308 calorías diarias, aportando adicionalmente a 27 de ellos una dieta enteral de 1.680 calorías, compuesta de 294 gramos de hidratos de carbono, 36,9 gramos de grasa y 43,5 gramos de proteínas en forma de aminoácidos de cadena ramificada. El grupo de pacientes suplementado en la dieta presentó un balance nitrogenado positivo significativamente superior al no suplementado ($p < 0,001$). El estado nutricional mostró una significativa mejoría después de tres semanas con dieta enteral adicional ($p < 0,025$). Esta mejoría se tradujo en aumento también significativo en las concentraciones de proteínas totales y C3 del líquido ascítico en el mismo grupo de pacientes ($p < 0,001$ para ambos parámetros). Estos datos parecen demostrar que el soporte nutricional en los pacientes con cirrosis alcohólica puede ser una buena estrategia de lucha frente a algunas complicaciones.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:238-244)

Palabras clave: *Estado nutricional. Complemento. Proteínas totales. Peritonitis bacteriana espontánea. Cirrosis hepática alcohólica.*

Correspondencia: Francisco Ledesma Castaño.
La Pereda, 17, B, 4.º izda.
39012 Santander. Cantabria.
Teléfono: 28 15 65.

Recibido: 4-I-96
Aceptado: 6-III-96

Este trabajo fue realizado con la financiación de una beca concedida por el FIS (91-0675).

INFLUENCE OF THE NUTRITIONAL STATE ON THE CHARACTERISTICS OF ASCITIC LIQUID IN ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

Abstract

A common characteristic of the patients with alcoholic liver cirrhosis is malnutrition, which in turn favors a large number of complications. The development of spontaneous bacterial peritonitis is partly related to the low concentrations of total proteins an C3 in the ascitic liquid. The objetive of the present study has been to analyze the influence of the nutritional state on the characteristics of the ascitic liquid, before and after three weeks of an enteral nutritional support supplement, in a group of patients with alcoholic liver cirrhosis. On the whole, 38 patients were studied, who received a standard diet of 45 grams of protein and 2308 calories per day, additionally giving 27 of them an anteral diet of 1680 calories, composed of 294 grams of carbohydrates, 36.9 grams of fat, and 43.5 grams of protein in the form of branched chain amino acids. The group of patients supplemented in their diet presented a positive nitrogen balance which was significantly superior to the unsupplemented ($p < 0.001$). The nutritional state showed a significant improvement after three weeks with an additional enteral diet ($p < 0.025$). This improvement was translated into an also significant increase in the cioncentrations of total proteins and C3 of the ascitic liquid in the same group of patients ($p < 0.001$ for both parameters). These data appear to show that the nutritional support in patients with alcoholic cirrhosis may be a good strategy in the fight against some complications.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:238-244)

Key words: *Nutritional state. Complement. Total proteins. Spontaneous bacterial. Peritonitis. Alcoholic liver cirrhosis.*

Introducción

La presencia de algún grado de trastorno nutricional en la hepatopatía crónica, especialmente si es de origen etílico, es un hecho universalmente aceptado. En los últimos años se le está presentando una gran

atención, por el reto que supone el trasplante hepático como terapia de la fase final de la enfermedad, dado la estrecha relación que existe entre malnutrición y complicaciones postoperatorias[1-5].

En este tipo de paciente, la alteración nutricional que con más frecuencia se observa es de tipo mixto (marasmo y kwashiorkor), además de grados variables deficitarios de vitaminas, electrólitos y minerales, obedeciendo en conjunto a un origen multifactorial[6].

Se sabe que la malnutrición puede provocar importantes alteraciones inmunológicas, principalmente de tipo inmunocelular[7-12], pero también afecta la respuesta inmunohumoral, destacando dentro de este último apartado la presencia de una disminución de los componentes del sistema del complemento, los cuales pueden mejorar en el curso de la nutrición artificial[13]. También se conoce que las deficiencias primarias y secundarias del C3 se asocian con una mayor susceptibilidad para desarrollar infecciones graves por microorganismos piógenos, al verse comprometidas funciones mediadas por el complemento, tales como la actividad bactericida, quimiotaxis y actividad opsónica[14-15]. Este compromiso adquiere mayor importancia en la hepatopatía, pues la concentración sérica total de C3 depende en más del 90 % de la fracción sintetizada por el hígado[16].

Precisamente las infecciones, y más en concreto las peritonitis bacterianas espontáneas (PBE), son una complicación grave, frecuente y recurrente en la evolución de la cirrosis hepática alcohólica[17-19], habiéndose descrito que su presencia está influenciada por las bajas concentraciones de proteínas y C3 en el suero y/o en el líquido ascítico[20-22].

El objetivo principal del presente trabajo ha sido estudiar la influencia que pudiese ejercer a mediano plazo una alimentación enteral suplementaria enriquecida en aminoácidos de cadena ramificada en las concentraciones de proteínas totales y C3 de un grupo de pacientes con cirrosis hepática etílica.

Material y métodos

1. Pacientes

El estudio se inició en un total de 63 pacientes, de los que 25 se salieron por diferentes motivos (3 *exitus*, 7 hemorragias digestivas altas, 4 intolerancias a la dieta, 2 resolución completa de la ascitis, 2 PBE, 7 por necesidad de practicar paracentesis evacuadoras por ascitis a tensión), quedando finalmente en el estudio 38 pacientes, que se agruparon en 27 nutridos con suplemento (23 varones y 4 mujeres, con edad media 54,4 ± 11,8 años), y los 11 restantes (8 varones y 3 mujeres, edad media 58 ± 10,3 años) sirvieron como controles y por consiguiente no se les suplementó la dieta. El motivo del ingreso de tdos los enfermos fue una descompensación hidrópica, asociada a encefalopatía hepática en 3 casos.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de cirrosis hepática de etiología alcohólica, mediante historia de ingesta crónica excesiva de alcohol, datos clínicos, exploratorios, analíticos, técnicas de imagen, y a 25 también por biopsia hepática. El resto no fue biopsiado por alteración severa de las pruebas de coagulación. Uno y otro grupo recibió tratamiento de sostén similar, excluyéndose las hepatopatías de otro origen, coexistencia de tumores, presencia de hemorragia digestiva y de infecciones de cualquier tipo y la necesidad de emplear paracentesis evacuadoras-diuréticos-albúmina en el manejo de la ascitis. Basalmente también existía similitud entre grupos en cuanto a actividad de la hepatopatía y estado nutricional según índices antropométrico y bioquímico, como más adelante se señala. Se obtuvo el consentimiento de los pacientes para participar en el estudio, y la aprobación del Comité ético de investigación del Hospital.

2. Dietas

El grupo control siguió una dieta de 45 g de proteínas, hiposódica (4 g) y con restricción de líquidos a 1.000 ml diarios, siendo un total de 2.308 calorías repartidas en cuatro tomas.

Al grupo suplementado se le asoció a la dieta anterior un preparado enteral enriquecido en aminoácidos de cadena ramificada, que globalmente estaba comuesto de 294 g de hidratos de carbono, 36,9 g de grasas y 43,5 g de proteínas como aminoácidos de las características descritas, con un total de 1.680 calorías diarias. El preparado enteral en unos casos se administró por sonda nasogástrica fina durante 10 horas nocturnas, y en otros, en pequeñas tomas entre comidas. La vigilancia de la ingesta se llevó a cabo mediante control por enfermería y determinaciones periódicas del balance nitrogenado.

3. Período de estudio

La duración del estudio se estipuló en 3 semanas, al considerar que este período constituye la vida media de la albúmina (proteína utilizada en el estudio con mayor vida media), y por consiguiente, en este tiempo ya se deben detectar las posibles alteraciones de la misma.

La exploración del enfermo, determinaciones analíticas y valoración del estado nutritivo, se realizaron al día siguiente del ingreso y a la finalización del estudio.

4. Valoración estado nutricional

Se llevó a cabo a través de un conjunto de parámetros antropométricos y bioquímicos, elaborándose con ellos un índice nutricional mixto. Como parámetros antropométricos se tomaron pliegue tricipital (PT), perímetro muscular braquial (PMB), área muscular braquial (AMB) y porcentaje de grasa corporal total

(% GCT), medidos por el mismo observador según técnicas estándar. El PT se midió con un calíper tipo Lange. El PMB y AMB se obtuvieron en el nomograma de Gurney[23] a través de perímetro braquial (PB) y del PT. Para el % GCT se emplearon las fórmulas de Siri[24] y Durnin & Womersley[25]. Los valores de estos cuatro parámetros antropométricos se llevaron a las tablas de Alastrúe Vidal et al.[26] obteniéndose el percentil en el que estaban encuadradas. Se asignaron 0, 1, 2, 3 puntos a cada parámetro en correspondencia a la siguiente escala de percentiles: superior a 25, 25-15, 15-5, inferior 5, respectivamente. El índice antropométrico (IA) resultaba de la suma de dicha puntuación (máximo 12 puntos).

Como parámetros bioquímicos se determinaron la albúmina, prealbúmina y transferrina. Se les asignó 0, 1, 2, 3 puntos según una escala previamente establecida[10]. La suma del total de puntos para cada paciente constituyó el indice bioquímco (IB), siendo la máxima puntuación en cada caso de 9 puntos.

De la valoración conjunta de parámetros antropométricos y bioquímicos se estableció el siguiente índice nutricional mixto:

Bien nutridos (BN): IA $\leq$ 6 e IB $\leq$ 5 puntos.

Malnutridos (MN): IA $\geq$ 7 y/o IB $\geq$ 6 puntos.

5. *Actividad clínica de la enfermedad*

La valoración de la actividad de la hepatopatía se obtuvo por medio del índice Child-Pugh[27] que considera cinco parámetros: presencia de ascitis, signos de encefalopatía, concentraciones séricas de albúmina y bilirrubina total y tiempo de protrombina. Máximo 15 puntos por paciente.

6. *Determinaciones analíticas*

Todas las muestras se analizaron el día de la extracción, excepto las del líquido ascítico para determinar C3, que se congelaron a -20° y se efectuaron en conjunto a la finalización del estudio por técnica de nefelometría (Nephelometer-Analyzer. Behring). Las proteínas totales del líquido ascítico se obtuvieron por reacción de Biuret automatizada (Hitachi 704). La prealbúmina y transferrina se determinaron por inmunonefelometría BNA (Behring). La albúmina y bilirrubina total por lectura colorimétrica automatizada en SMA-12/60 e Hitachi 737. La actividad de protrombina se expresa en porcentaje sobre el control. Finalmente, el balance nitrogenado por la fórmula:

Balance nitrogenado = nitrógeno administrado - nitrógeno eliminado

Nitrógeno administrado = ingesta g proteínas 24 horas/6,25

$$\text{Nitrógeno eliminado} = \frac{\text{g urea/l}}{2} \times \text{vol. orina 24 horas en litros} + 4 \text{ g}$$

7. *Métodos estadísticos*

Los resultados se expresan como media ± SD. Para variables cuantitativas entre grupos se aplicó el test de la «t» de Student para datos pareados. El estudio del posible grado de asociación entre dos parámetros cuantitativos se realizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Para comparar variables cualitativas entre grupos se utilizó el test de Fisher.

Resultados

1. *Ingesta de la dieta enteral*

En general la dieta fue bien tolerada, aunque cuatro pacientes se retiraron del estudio fundamentalmente por intolerancia a los sabores de los preparados. La media de los balances nitrogenados del grupo suplementado fue de 13,9 g de nitrógeno frente a 8,1 g del no suplementado. Aunque se obtienen balances positivos en los dos grupos, el conseguido con suplemento es significativamente superior ($p < 0,001$), dándose además la circunstancia de que ningún paciente desarrolló encefalopatía hepática. Por otro lado, tres pacientes que presentaban signos de encefalopatía la resolvieron en los primeros días de la nutricion.

2. *Resultados del estado nutricional*

En las tablas I y II quedan reflejados los resultados de los parámetros antropométricos y bioquímicos en situación basal y a la tercera semana tanto del grupo de cirróticos suplementados en la dieta como del grupo control. Se produjo una mejoría significativa de todos y cada uno de los parámetros estudiados en la población suplementada, mientras que en el grupo control solo mejoraban significativamente la albúmina y prealbúmina.

Tabla I

Resultados de los parámetros antropométricos y bioquímicos en el grupo suplementado (PT = pliegue tricipital, PMB = perímetro muscular braquial, AMB = área muscular braquial, % BCT = porcentaje grasa corporal total)

	PT	*MB*	*AMB*	*% GCT*
Basal.....	6,4 ± 2,6	23,2 ± 2,3	45,5 ± 8,5	14,1 ± 4,3
3ª semana	6,9 ± 2,5	23,8 ± 2,1	47,5 ± 7,9	15,1± 4,1
	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01

	Albúmina	*Prealbúmina*	*Transferrina*
Basal.....	2,6 ± 0,4	6,7 ± 3	162,2 ± 69,5
3ª semana	2,9 ± 0,4	8,5 ± 2,6	194,2 ± 86,1
	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01

Tabla II

Resultados de los parámetros antropométricos y bioquímicos en el grupo control no suplementado (PT = pliegue tricipital, PMB= perímetro muscular braquial, AMB = área muscular braquial, % GCT = porcentaje grasa corporal total)

	PT	*PMB*	*AMB*	*% GCT*
Basal.....	7,9 ±4,1	23,5 ± 2,5	47,4 ± 10	15,9 ± 6,3
3ª semana	8,2 ± 4,4	23,6 ± 2,2	47 ± 8,6	16,7 ± 6,8
	p NS	p NS	p NS	p NS

	Albúmina	*Prealbúmina*	*Transferrina*
Basal.....	2,7 ± 0,3	6,9 ± 1,7	170 ± 38,9
3ª semana.....	3,1 ± 0,4	8,8 ± 3,1	193,2 ± 68,5
	p < 0,025	p < 0,025	p N

En situación basal el IA e IB para el grupo suplementado fue de 5,2 ± 1,9 y 5,8 ± 1,6 puntos, mientras que en el grupo control fueron 5,1 ± 1,9 y 5,6 ± 1,2 puntos, respectivamente. No existían diferencias entre grupos.

En funcion del índice nutricional mixto elaborado se vio que en el grupo suplementado existían 8 sujetos BN en situación basal y 19 MN, que al finalizar el estudio pasaban a ser 16 y 11 respectivamente (p < 0,025). Los resultados para el grupo control fueron de cinco y seis basalmente, y seis y cinco a la tercera semana, respectivamente. Porcentualmente, en situación basal exitía un 70,4 % de malnutrición, que tras la nutrición suplementaria descendía a un 40,8 %.

3. *Actividad de la hepatopatía*

La actividad de la enfermedad hepática valorada por el indice Child-Pugh fue similar para ambos grupos de pacientes. En situación basal 9,1 ± 2,4 puntos de los suplementados frente a 9,3 ± 1,2 de los controles, y a la tercera semana 8 ± 1,6 puntos frente a 8,1 ± 1,4 del grupo control (p < 0,01 para ambos grupos).

De los parámetros bioquímicos contenidos en el indice Child-Pugh se vio que los pacientes suplementados enteralmente presentaban un significativo descenso de los niveles séricos de bilirrubina total (tabla III).

4. *Proteínas totales y C3 en líquido ascítico*

Los niveles basales de proteínas totales en líquido ascítico fueron de 1,38 ± 0,8 g/dl frnte a 2 ± 1 g/dl a la tercera semana para el grupo suplementado (p < 0,001). Estos valores en el grupo control fueron 1,4 ± 0,9 g/dl y 1,6 ± 1,2 g/dl, respectivamente (p NS) (tabla IV).

En cuanto a los niveles de C3 del líquido ascítico los resultados para el grupo suplementado fueron 13,7 ± 8,2 mg/dl basalmente y 20,7 ± 13,6 mg/dl a la tercera semana (p < 0,001), frente a 17,1 ± 15,9 mg/dl y 17,7 ± 16,1 mg/dl respectivamente, en el grupo control (p NS) (tabla IV).

Se establecieron correlaciones significativas entre proteínas totales del líquido ascítico y C3 tanto en situación basal (R = 0,64; p < 0,001) como a la tercer semana (R = 0,83; p < 0,001) en el grupo suplementado. También se lograron para el grupo no suplementado, siendo los valores en situación basal R = 0,88; p < 0,001 y a la tercera semana R = 0,76; p < 0,01.

Discusión

La ingesta crónica de alcohol es el principal factor patogenético en el desarrollo de la enfermedad hepática, al que se asocian otros de tipo genético, inmune, infecciones concomitantes por virus B y C de la hepatitis así como factores nutricionales, los cuales contribuyen más al desenlace final de la enfermedad a través de sus efectos sobre el hígado, sistema inmune e ingestino, que se traducen en un mayor deterioro de la función hepática, y sobre todo, mayor riesgo de infecciones, principalmente PBE y sepsis, que originan una elevada mortalidad[6, 17, 28, 29]. Se sabe que la mayor facilidad para desarrollar infecciones guarda relación con la actividad opsónica del líquido ascítico, a través de su capacidad fagocítica, la cual se encuentra mediada por el complemento. Además, esta actividad opsónica se correlaciona con la concentración de proteínas totales en líquido ascitico, de tal forma que concentraciones inferiores a 1 g/dl no parecen mostrar dicha actividad de forma relevante[30].

Se ha descrito que la disminución en las concentraciones de proteínas totales y C3 en el líquido ascítico se asocia con mayor riesgo de PBE[20-22]. Sería de gran interés clínico poder actuar sobre aquellas «situaciones» que conduzcan a modificar favorablemente las

Tabla III

Resultados de los parámetros bioquímicos para ambos grupos de pacientes en el índice Child-Pugh

	Cirróticos suplementados			*Cirróticos no suplementados*		
	Albúmina	*Bilirrubina total*	*Protrombina*	*Albúmina*	*Bilirrubina total*	*Protrombina*
Basal	2,6 ± 0,4	3,6 ± 3,3	54,1 ± 15,5	2,7 ± 0,3	2,3 ± 2,1	64,2 ± 13,6
3ª semana	2,9 ± 0,4	2,4 ± 1,6	56,5 ± 17,1	3,1 ± 0,4	2,6 ± 2	68,5 ± 17
	p < 0,01	p < 0,01	p NS	p < 0,025	p NS	p NS

Tabla IV

Resultados proteínas totales y C3 en situación basal y a la tercera semana para ambos grupos de pacientes

	Cirróticos suplementados		*Cirróticos no suplementados*	
	P. totales	*C3*	*P. totatles*	*C3*
Basal	1,38 ± 0,8	13,7 ± 8,2	1,4 ± 0,9	17,1 ± 15,9
3ª semana	2 ± 1	20,7 ± 13,6	1,6 ± 1,2	17,7± 16,1
	p < 0,001	p < 0,001	p NS	p NS

características del líquido ascítido, y que en definitiva se traduzca en disminuir la morbimortalidad por riesgo de infecciones. En este sentido, a través de trabajos como los de Runyon et al.[31] y Ljubicic et al.[32] se sabe que el tratamiento diurético aumenta las concentraciones de C3 y la actividad opsónica del líquido ascítico, mientras que las parecentesis evacuadoras repetidas o seguidas de tratamiento diurético disminuyen el C3 y no modifican la actividad opsónica. Otro campo de posible actuación es el abierto por Such et al.[32], quienes mediante descontaminación intestinal con norfloxacino obtienen un incremento significativo en las concentraciones de proteínas totales y C3 del líquido ascítico de un grupo de pacientes cirróticos con disminucion en la concentración de proteínas totales en situación basal.

Dada la alta incidencia de desnutrición energético-proteica que estos pacientes padecen, nuestro grupo de trabajo en este estudio se ha planteado tratar de mejorar el estado nutricional, valorando su repercusión sobre las concentraciones de proteínas totales y C3 del líquido ascítico, que tan estrecha relación guardan con el riesgo infeccioso. Hemos observado una significativa mejoría de ambos parámetros ($p < 0,001$) en el grupo suplementado, lo cual a nuestro entender significa tender otra posible vía de actuación para tratar de mejorar las expectativas de vida de estos pacientes, en lo que se refiere a disminuir el riesgo de infecciones.

Uno de los problemas al que nos enfrentamos cuando analizamos los resultados de estudios nutricionales es la falta de un índice nutricional de referencia, sobre todo por lo que respecta a los criterios para calificar a cada paciente en BN o MN, por lo cual, al menos en parte, puede ser una de las razones de la gran discordancia en que se cifra la prevalencia de malnutrición cuando se revisa la literatura médica, y que oscila entre 10-100 %[34-35].

El hígado sintetiza las proteínas habitualmente utilizadas en la valoración de la reserva proteica visceral (albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligada al retinol). No obstante, la repercusión de la síntesis hepática sobre ellas sólo se produce en situaciones de insuficiencia hepática muy avanzada, por lo que la combinación de disfunción hepática y malnutrición debe de ser la razón de la hipoproteinemia observada, siendo además difícil precisar el grado de participación de cada uno de estos dos factores en la misma.

Por otra parte, los parámetros que valoran los compartimentos muscular y graso se ven alterados en situaciones de anasarca masiva, que aunque realmente se presenta de forma muy esporádica, para disminuir el riesgo de errores en la valoración, es aconsejable utilizar un conjunto de parámetros bioquímicos-antropométricos que analicen la reserva proteica visceral así como las masas magra y grasa, respectivamente.

Empleando un índice nutricional de estas características en nuestros 38 pacientes con cirrosis alcohólica hemos detectado desnutrición en el 65,8 %, cifra bastante similar a la obtenida en un estudio previo que fue del 60 %[10], utilizando prácticamente los mismos parámetros y, sobre todo, los mismos criterios de calificación para cada uno de ellos. Estos datos en cierta medida apoyan la idea de la influencia que pueden ejercer sobre los resultados los diferentes criterios que cada autor aplica en sus estudios, quizás más aún que los propios parámetros empleados.

Son múltiples los trabajos recogidos en la literatura médica que hacen referencia al efecto beneficioso, en general, del soporte nutricional adicional tanto enteral como parenteral, aunque también hay que reseñar que existen bastantes discordancias en algunos resultados que creemos son debidos a diferentes metodologías[6]. Los suplementos dietéticos mejoran, al menos parcialmente, el estado nutricional, algunas pruebas de función hepática, algunas complicaciones como encefalopatía y ascitis, algunos signos de tipo histológico y la mortalidad a corto plazo[36-42].

Hemos suplementado a un grupo de cirróticos alcohólicos con un grado de afectación hepática —según índice de Child & Pugh— y un estado nutricional basal similares al grupo control, con una dieta enriquecida en aminoácidos de cadena ramificada, lo que supuso un total de 88,5 g de proteínas frente a los 45 g del grupo control, verificándose la ingesta por medio de cálculos periódicos del balance nitrogenado. Estos controles confirmaron un balance significativamente superior de los pacientes suplementados. Paralelamente se obtuvo una mejoría objetiva del estado nutricional en este grupo de pacientes, de tal manera que todos los parámetros antropométricos y bioquímicos utilizados en la valoración aumentaban significativamente, mientras que del grupo control sólo mejoraban con significación la albúmina y prealbúmina, y sin llegar a la significación los parámetros de la reserva grasa. Habría que reseñar que quizás con un grupo

control más numeroso se podría obtener significación en algún otro parámetro. El superior PT basal del grupo control se debió al mayor número de mujeres en relación al de hombres.

Al margen de estas anotaciones puntuales, el hecho relevante es la gran mejoría del estado nutritivo en el grupo suplementado. Según el índice nutricional mixto elaborado en este estudio, se pasó de un 70,4 % de pacientes desnutridos en situación basal a un 40,8 % posnutrición. En nuestro caso, la reducción porcentual significativa de la desnutrición ($p < 0,025$) resultaba de una mayor ingesta calórico-proteica en el grupo suplementado, que se consiguió a base de influir psicológicamente sobre los pacientes en el sentido de convencerles del «efecto terapéutico» de las dietas enterales. Este es, a nuestro juicio, un hecho fundamental en el grado de respuesta de los pacientes. Dado el nivel sociocultural en el que se mueven la gran mayoría de alcohólicos, debemos de tratar de convencerles de que el preparado que están ingiriendo es más una «medicina» que una dieta, incluso se les debe de hacer partícipes de su propia mejoría, a fin de conseguir la máxima colaboración. Creemos que en este hecho ha radicado fundamentalmente nuestros resultados de mejoría de todos los parámetros nutricionales. Estudios similares recientes realizados también sobre hepatopatía alcohólica[41, 42] obtienen resultados de mejoría sólo en algunos parámetros. El contraste de resultados entre todos los estudios, como ya dijimos, guarda una estrecha relación con las diferencias metodológicas.

También hemos observado una reducción significativa para ambos grupos de pacientes en el índice Child-Pugh utilizado como indicador del grado de afectación hepática. Analizando de forma individualizada los parámetros que componen este índice, se vio que la mejoría en el grupo suplementado se producía a expensas sobre todo de la bilirrubina total, y en menor grado encefalopatía y albúmina. En el grupo control esta mejoría se debía a la protrombina, albúmina y en mayor grado a la disminución de la ascitis, toda vez que la ingesta líquida es inferior, al no precisar de unos 500 ml/día de agua necesarios para diluir el preparado enteral.

La reducción significativa de la bilirrubina total en el grupo suplementado coincide como hallazgo con gran número de publicaciones, al ser el parámetro bioquímico con el que más se está de acuerdo en su mejoría[36, 37, 40-42], quizás por la elevada incidencia de hepatitis alcohólica asociada al inicio del tratamiento, cuando muchos pacientes aún tienen ingesta etílica reciente. Otros parámetros bioquímicos de función hepática analizados, como GOT y FA, no mostraron cambios en ninguno de los dos grupos.

Aunque no tuvimos ninguna encefalopatía en el grupo control que nos permita establecer comparaciones, los tres casos presentados en el grupo suplementado nos sugiere que mejoraron por el efecto beneficioso de los aminoácidos de cadena ramificada, ante la rapidez con que dicha mejoría se llevó a cabo y la ausencia de causas corregibles de encefalopatía, salvo la propia insuficiencia hepática. No obstante, es evidente que la muestra es insuficiente para obtener conclusiones definitivas en este punto.

Finalmente, otro aspecto interesante a considerar es el económico. Así, el gasto adicional generado por el suplemento nutricional en las tres semanas que ha durado el estudio fue de unas 40.000 pesetas. Dado los beneficios que a nuestro juicio se obtienen, nos parece un gasto que puede estar justificado, sobre todo cuando se realiza con un control estricto sobre los pacientes. En régimen ambulatorio, a largo plazo, quizás su beneficio no esté tan claro, toda vez que es bastante difícil disciplinar a este tipo de paciente en la cumplimentación de los tratamientos.

En resumen, la mejoría del estado nutricional con suplementos dietéticos, se traduce también en mejoría de las concentraciones de proteínas totales y C3 en el líquido ascítico, lo cual no permite establecer una posible nueva vía de profilaxis infecciosa.

Bibliografía

1. Reilly J, Mehta R, Teperman L et al.: Nutritional suport after liver transplantation: a randomized prospective study. *J Parent Ent Nutr,* 1989, 14:386-391.
2. Montejo González JC: Nutrición en el trasplante hepático. *Nutrición Hospitalaria,* 1989, 4:257-263.
3. Porayko MK, Di Cecco S y O'Keefe S: Impact of malnutrition and its therapy on liver transplantation. *Sem Liv Dis,* 1991, 11:305-315.
4. Planas M, Farril M, Schwartz S, López J, Pérez A y Padró JB: Soporte nutricional en el trasplante hepático. *Nutrición Hospitalaria,* 1991, 6:235-240.
5. Chin SE,Shepherd RW, Thomas BJ et al.: Nutritional suport in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Nutr,* 1992, 56:158-163.
6. Ledesma Castaño F y Pons Romero F: Hepatopatía alcohólica y nutrición (editorial). *Rev Clin Esp,* 1991, 8:387-389.
7. Rodríguez Félix L, Martín Santana A, Gutiérrez Fernández J y Zamora Madarla E: Alteraciones de la inmunidad celular, estado de nutrición y déficit de zinc en la cirrosis hepática etílica. *Rev Clin Esp,* 1987, 180:496-501.
8. Schlienger JL, Willemin B, Lang JM et al.: Evaluation de la dénutrition et de l'immunite au cours des maladies alcooliques du foie. *Presse Med,* 1986, 15:1023-1027.
9. Saxena QB, Saxena RK y Adler WH: Effect of protein calorie malnutrition of the levels of natural and inductible cytotoxic activities in mouse spleen cells. *Immunology,* 1984, 51:727-733.
10. Ledesma F, Echevarría S, Casafont F, Lozano JL y Pons F: Natural killer cell acivity in acoholic cirrhosis: influence of nutrition. *Eur J Clin Nutr,* 1990, 44:733-740.
11. Bhaskaran P y Sivakumar B: Interleukin-1 in malnutrition. *Arch Dis Child,* 1986, 61:182-185.
12. Ledesma F, Echevarría S, Lozano J, Olóriz R, Alvarez C y Pons F: Interleukin-1 in alcoholic cirrhosis of the liver: the influence of nutrition. *Eur J Clin Nutr,* 1992, 46:527-533.
13. Sirinha S, Edelman R, Suskind C, Charupatana C y Olson RE: Complement and C3 proactivador levels in protein calorie malnutrition. *Lancet,* 1973, 1:1016-1020.
14. Ballow M, Shira JE, Harden L, Yang SY y Day NK: Complete absence of the third component of complement in man. *J Clin Invest,* 1975, 56:703-710.
15. Alper CA, Colten HR, Gear JSS, Rabson AR y Rosen FS: Homozygous human C3 deficiency: the role of C3 antibody pro-

duction Cls-induced vasopermeability, and cobra venom-induced passive hemolysis. *J Clin Invest,* 1976, 57:222-229.
16. Alper CA, Johnson AM, Birtch AG y Moore FD: Human C'3: evidence for the liver as the primary site of synthesis. *Science,* 1969, 163:286-288.
17. Graudal N, Milman N, Kirkegaard E, Korner B y Thomsen A: Bacteriemia in cirrhosis of the liver. *Liver,* 1986, 6:297-301.
18. Correia JP y Conn HD: Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am,* 1975, 59:963-981.
19. Tito L, Rimola A, Ginés P, Llach J, Arroyo V y Rodés J: Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology,* 1988, 8:27-31.
20. Chen SM, Lo GH, Lai KH et al.: Serum and ascitic concentration of C3, C4 and protein in cirrhotic patietns with spontaneous bacterial peritonitis. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* (Paipei) 1994, 54:87-92.
21. Ljubicic N, Bilic A, Babic Z, Roic D y Banic M: The significance of low levels of total proteins, albumins, globulins and complement factors in ascitic fluid and the development of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Lijec Vjesn,* 1992, 114:213-215.
22. Runyon BA: Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology,* 1986, 91:1343-1346.
23. Gurney JM y Jelliffe DB: Arm anthropometry in nutritional assessement: nomogram for rapid calculation of muscle circunference and cross-sectional muscle and fat areas. *Am J Clin Nutr,* 1973, 26:912-915.
24. Jelliffe DB: *The assessement of the nutritional status of the community.* WHO, n.º 53, Ginebra, 1966.
25. Durnin JV y Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements of 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr,* 1974, 32:77-96.
26. Alastrúe A, Rull M, Camps I, Ginesta C, Melus MR y Salva JA: Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposomuscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin* (Barc.), 1988, 91:223-236.
27. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietron MC y Will RC: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.*Br J Surg,* 1973, 60:646-649.
28. Walker WA: Cellular and immune changes in the gastrointestinal tract in malnutrition. En: M Winick ed. *Nutrition and Gastroenterology.* New York: John Wiley and Sons, Inc 1980, 197-218.
29. Mezey E: Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Sem Liv Dis,* 1991, 11:340-348.
30. Runyon BA, Morrissey R, Hoefs JC y Wyle F: Opsonic activity of human ascitis fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology,* 1985, 5:634-637.
31. Rynyon BA, Antillon MR y Montano AA: Effect of diuresis versus therapeutic parecentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology,* 1989, 97:158-162.
32. Ljubicic N, Bilic A y Kopjar B: Diuretics vs paracentesis followed by diuretics in cirrhosis: effect on ascites opsonic activity and immunoglobulin and complement concentrations. *Hepatology,* 1994, 19:346-353.
33. Such J, Guarner C, Soriano G et al.: Selective intestinal decontamination increase serum and ascitic fluid C3 levels in cirrhosis. *Hepatology,* 1990, 12:1175-1178.
34. Mills PR, Shenkin A, Anthony RS et al.: Assessement of nutritional status and in vivo immune responses in alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr,* 1983, 38:849-859.
35. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ y Crolic KA: Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med,* 1984, 76:211-222.
36. Nasrallah SM y Galambos JT: Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet,*1980, 2:1276-1278.
37. Achord JL: A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol,* 1987, 82:871-875.
38. Mendenhal C, Bongiovanni G, Goldberg S et al.: VA Cooperative study on alcoholic hepatits III. Changes in protein calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *J Parent Ent Nutrit,* 1985, 9:590-596.
39. Cabré E, González-Huix F, Abad-Lacruz A et al.: Effect of total enteral nutrition (TEN) on the clinical outcome of hospitalized cirrhotics with severe protein-energy malnutrition (PEM). *Clin Nutr,* 1988, 7 (suppl.): 34.
40. Cabré E, González-Huix F, Abad-Lacruz A et al.: Effect of total enteral nutrition n the short-term outcome of severely malnourished cirrhotic. *Gastroenterology,*1990, 98:715-720.
41. Kearns PJ, Young H, García G et al.: Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology,* 1992, 102:200-205.
42. Bories PN y Campillo B: One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr,* 1994, 72:937-946.

NUTR. HOSP. (1996) XI (4) 245-257
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

Contenido graso, proteico y calórico de diferentes pescados, mariscos y moluscos, atlánticos y mediterráneos habitualmente consumidos en el Sur de España

F. Soriguer*, S. Serna**, E. Valverde**, J. Hernando***, A. Martín Reyes****, M. Soriguer***, A. Pareja*, F. Tinahones e I. Esteva

* *Sección de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Hospital.* ** *Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Malaga.* *** *Facultad de Ciencias del Mar. Cádiz.* **** *Laboratorio C.O.F. Málaga.*

Resumen

Objetivos: **Evaluar de manera sistemática la composición grasa, proteica, calórica y en ácidos grasos de 35 especies de peces, mariscos y moluscos, habitualmente consumidas en Andalucía (España).**

Material y método: **Se estudian 35 especies distintas representativas de las habitualmente consumidas en Andalucía, a lo largo de las cuatro estaciones de año. En todas las unidades del estudio se les midió en una porción de tejido muscular la grasa total (extracción por el método de Folch y gravimetría), concentración proteica (método de Kjehldal), calorías totales (calorimetría directa) y composición de ácidos grasos (cromatografía de gases).**

Resultados: **Se presenta tabularmente la concentración grasa, proteica y de los diferentes ácidos grasos encontrados en las especies estudiados. Se observa una gran variabilidad interespecies en la concentración grasa y de los diferentes ácidos grasos. Asimismo se observa una gran variabilidad estacional intraespecie para algunas de las estudiadas. Independientemente de la estación del año estudiada la proporción relativa de ácidos grasos no fue independiente de la concentración total de grasa.**

Discusión: **Desde el punto de vista nutricional, culinario y gastronómico en el Mediterráneo es frecuente denominar a los pescados como «blancos» (poco grasos) y «azules» (grasos). Sin embargo, el estudio sistemático de un grupo numerosos de especies demuestra que la catalogación de «blancos» o «azules» depende sobre todo del momento del año en el que sean capturados, por ejemplo, en primavera la caballa (*Scomber scombrurus*), un pescado tradicionalmente considerado como «azul» (graso) tiene la misma concentración grasa que el lenguado (*Solea vulgaris*), habitualmente considerado como «blanco» (poco graso). Y la merluza (*Merluccius merluccius*) tiene en otoño una concentración grasa mayor que el jurel (*Trachurus trachurus*). Mayores diferencias pue-**

Correspondencia: Dr. Federico J. C.-Soriguer Escofet.
Chopera, 6.
29018 Málaga.

Recibido: 10-XI-1995.
Aceptado: 26-XII-1995.

FAT, PROTEIN, AND CALORIC CONTENT OF DIFFERENT ATLANTIC AND MEDITERRANEAN FISH, SEAFOOD AND MOLLUSKS, USUALLY CONSUMED IN THE SOUTH OF SPAIN

Abstract

Objetive: **To evaluate in a systematic manner, the fat, protein, caloric, and fatty acdids contents of 35 species of fish, seafood and mollusks, usually consumed in Andalucía (Spain).**

Material and methods: **35 different species, representative of those usually consumed in Andalucía in the course of the four seasons of the year, are studied. In all units of the study, in a portion of the muscle tissue, measurements were taken to evaluate the total fat (extraction by the Folch method and by gravimetry), protein concentration (Kjehldal method), total calories (gas chromatography).**

Results: **A table shows the concentration of fat, protein and different fatty acids found in the studied species. There is a great interspecies variability in the fat concentration and in that of the different fatty acids. In the same way there is a great interspecies seasonal variety for some of those studied. Independently of the season studied, the relative proportion of fatty acids was not independent of the total concentracion of fat.**

Discussion: **From the nutritional, culinary and gastronomic point of view, in the Mediterranean area it is common to classify the fish as «white» (low fat) and «blue» (fat). However, the systematic study of a large number of species shows that the categorization of «white» or «blue» depends on the time of year in which they are captured. For example, in spring the horse-mackerel (*Scomber scombrurus*), a fish traditionally considered «blue» (fat), has the same fat concentration as the sole (*Soles vulgaris*), generally considered «white» (low fat). And the hake (*Merluccius merluccius*), in autumn,**

Este trabajo ha sido realizado con una ayuda FIS 91/0455.

Agradecimiento: A R. Sorguer del CSIC (Doñana, Sevilla). A la Unidad de Investigación Clínico-Experimental (Hospital Regional Carlos Haya. Málaga).

den aún encontrarse si clasificamos a los pescados por su riqueza en ácidos grasos n-3.

Estas diferencias en la concentración total de grasa y en la composición de ácidos grasos, así como las interrelaciones entre ambos puede ser importante en determinadas circunstancias para el cálculo calórico y nutricional de una dieta y podría explicar las diferencias encontradas entre las diferentes tablas de composición de alimentos, así como los divergentes resultados encontrados en los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre los pescados de la dieta y diversas enfermedades como la diabetes o la cardiopatía isquémica.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:245-257)

Palabras clave: *Grasa. Proteica. Calórica.*

has a fat concentration which is greater than that of the carangoid sea-fish (*Trachurus trachurus*). Even greater differences can be seen if we classify the fish according to their richness in n-3 fatly acids.

These differences in the total fat concentration and in the composition of fatty acids, as well as the inter-relations between both, may be important in determining the circumstances for the caloric and nutritional calculation of a diet, and may explain the differences found between the different tables of food composition, as well as the divergent results found in the epidemiological studies on the association between the fish of the diet and the different diseases such as diabetes or ischemic heart disease.

(*Nutr Hosp* 1996, 11:245-257)

Key words: *Fat. Protein. Caloric.*

Introducción

Numerosos estudios han puesto de manifiesto el significado biológico de una alimentación rica en pescado[1-5].

A partir, sobre todo de los estudios realizados en esquimales por Bang y Dyerberg, sabemos que se encuentra relacionado con la cantidad y calidad de su composición grasa[6, 7].

Desde el punto de vista comercial la identificación de la riqueza grasa de los pescados se ha relacionado con «el color». Hablándose, al menos en algunos países europeos, de pescados azules para identificar a aquellos con mayor riqueza grasa y blancos para los de menor concentración de grasa[8].

Parece hoy bien establecido que las propiedades biológicas atribuidas a la grasa del pescado son debidas a su riqueza en ácidos grasos muy poliinsaturados. Así la concentración de EPA (ácido eicosapentaenoico) se ha relacionado tanto en estudios epidemiológicos como clínicos y experimentales con el riesgo de enfermedad cardiovascular[9-11], con el fenómeno trombótico[12-15], con los lípidos y lipoproteínas plasmáticas[16, 17], con la actividad de la pared arterial y la regulación de la presión arterial[18, 19] y otras numerosas actividades biológicas[20-22]. Asimismo el uso farmacológico de las aceites de pescado se ha extendido en los últimos años, utilizándose como alternativa o complemento terapéutico en situaciones clínicas tan herogéneas como la hipertensión arterial[23], psoriasis[24, 25], hiperlipidemia[26], artritis reumatoide[27], diabetes[28], trasplante renal[29], colitis ulcerosa[30], algunos tipos de cáncer[31], etc.

Desde la introducción de técnicas asequibles para el análisis de los lípidos de procedencia biológica, numerosos trabajos han publicado la composición grasa de las distintas especies de pescados. No obstante la mayor parte de estos trabajos están dirigidos a conocer la biología de las especies estudiadas, la mayoría investigan especies de una zona geográfica determinada. Pocos evalúan de manera sistemática las variaciones que experimenta la composición grasa a lo largo del año[32, 34].

Por otro lado, en las tablas de composición de los alimentos, para uso clínico, es habitual que vengan sólo referidos una composición genérica de grasa para los pescados, en otras ocasiones la composición de ácidos grasos es incompleta no teniendo en cuenta las variaciones estacionales, no citando la procedencia geográfica ni las fuentes de las citadas composiciones.

El objetivo de nuestro estudio ha sido realizar una investigación sistemática de la composición grasa (cuantitativa y cualitativa) de 35 de las especies más usualmente consumidas en Andalucía (España).

Material y método

Se han estudiado 35 especies distintas de pescados representativas de los habitualmente consumidos en Andalucía (tabla I).

Todas las muestras fueron obtenidas e identificadas a nivel de especie por uno de los investigadores (JHC). Tras su identificación y valoración antropométrica se extrajo de manera sistemática una porción de tejido muscular congelándose a - 40 °C para su posterior análisis.

Por cada especie fueron analizados al menos tres individuos. De las 35 especies, 12 fueron estudiadas al menos en tres estaciones del año.

A todas las unidades de estudio se les realizaron las siguientes determinaciones.

Grasa total por gravimetría, tras extracción del contenido lipídico con cloroformo: metanol (2:1) siguiendo el método de Folch[35], expresándose los resultados como porcentaje de tejido húmedo.

Riqueza proteica mediante el método de Kjehldal[36], expresándose los resultados en porcentaje de tejido húmedo.

Calorías totales calculadas mediante calorimetría, a partir de una muestra liofilizada y medida posterior en un calorímetro.

Tabla I

Relación de especies estudiadas e identificacion taxonómica

Nombre común en Andalucía	*Nombre en inglés*	*Nombre científico*	*Taxonomia*
Acedía	Wedge Sole	*Digologoglosa cuneata*	Moreau, 1981
Anguila	E. eel	*Anguilla anguilla*	Linneo, 1758
Atún	Tuna	*Euthynnus alletteratus*	Rafinesque
Bacaladilla	Blue Whiting	*Micromesistius poutassou*	Risso, 1826
Baila	Spotted Seabass	*Dicenctrarcchus punctatus*	Bloch, 1792
Besugo	Blach Spot	*Pagellus bogaraveo*	Brünich, 176
Boquerón	Anchovy	*Egraulis encrasicolus*	Linneo, 1758
Breca	Pandora	*Pagellus erytrinus*	Linneo, 1758
Caballa	Mackerel	*Scomber scombrus*	Linneo, 1758
Camarón		*Palaemon globosus*	Pennant, 175
Choquito	Cuttke Fish	*Sepia officinalis*	Linneo, 1758
Carapello	Sea Bream	*Dentex dentex*	Linneo, 1758
Cazón	Souphin Shark	*Galeorhinus galeus*	Linneo, 1758
Dorada	Gilt Head Bream	*Sparus aurata*	Linneo, 175
Estornino	Chub Mackerel	*Scomber japonicus*	Houtuyn, 178
Gamba blanca	Common Prown	*Palemon serratus*	Pennant, 177
Gambón	Red Shripm	*Plesiopenaeus edwardsianus*	Edwards, 182
Hurta	Red-banded Sean Brean	*Pagrus auriga*	Valencienne 1853
Jurel	Horse Mackerel	*Trachurus trachurus*	Linneo, 1758
Langostino	Shrimp	*Paneaus raeraturus*	Forskal,177
Lenguado	Dover Sole	*Solea vulgaris*	Quensel, 180
Lubina	Bass	*Dicentrarchus labrax*	Linneo, 1758
Merluza	Sea Pick	*Merluccius merluccius*	Linneo, 1758
Obispo	Bull ray	*Pteromilaeus bovinus*	Saint-Hilar
Pez espada	Swordfish	*Xiphias gladius*	Linneo, 1758
Pijota	Hake	*Merluccius vulgaris*	Linneo, 1758
Platija	Plaice	*Pleuronectes platessa*	Linneo, 1758
Rape	Angler Fish	*Lophius piscatorius*	Linneo, 1758
Rodaballo	Turbot	*Psetta maxima*	Linneo, 1758
Salmonete arena	Red Mullet	*Mullus barbatus*	Linneo, 1758
Salmonete roca	Goat Fish	*Mullus surmuletus*	Linneo, 1758
Salpa	Salema	*Sarpa salpa*	Linneo, 1758
Sargo	White Bream	*Diplodus sargus*	Linneo, 1758
Tapaculos	Megrim	*Lepidorhombus whiffiagonis*	Walbaum, 179
Trucha	Rainbow Trout	*Salmo giardneri*	Richardson

p: pescado; m: molusco; c: crustáceo; r: río

Composición de ácidos grasos: Tras la extracción grasa se realizó una hidrólisis-metilación con sulfúrico metanol y metilación con metilato sódico. Los ésteres metílicos de los ácidos grasos fueron diluidos en n-hexano e inyectados en un cromatógrafo de gases (modelo Hewlett Packard, 8410), con detector de ionización de llamas. Como gas portador se usó N a un flujo de 8 ml/minuto y una temperatura programada enter 172° y 230 °C. La duración total del cromatograma fue de 24 minutos.

La identificación de los ésteres metílicos de los ácidos grasos se realizó mediante patrones externos (Sigma Co.), sometidos a los mismos procesos de manipulación que las muestras biológicas analizadas. Los ácidos grasos son calculados como porcentaje. Para la conversión del valor porcentual en unidades de peso se ha seguido la ecuación recomendada por Paul y Southgatte[37].

Factor (pescados) = 0,933 - (0,143/grasa total)
Factor (moluscos) = 0,956 - (0,296/grasa total)
Factor (crustáceos) = 0,956 - (0,273/grasa total)
(grasa total en gramos/100 g de tejido)

[El Factor de Conversión (FC) de los ácidos grasos n-3 de la anguila es: FC= 0,933 - (0,143/8,72) = 0,916; 0,916 x 8,72 = 7,99; 7,99 x 8,85 % = 0,71 g/100 de n-3.

(El cálculo ha sido hecho a partir de la composición grasa y en n-3 de la anguila. Grasa total = 8,72 g/100, A.G n-3= 8,85 % (fig. 1 y tabla II)].

Los datos son representados por la media de al menos tres individuos analizados. La correlación entre variable se hizo mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

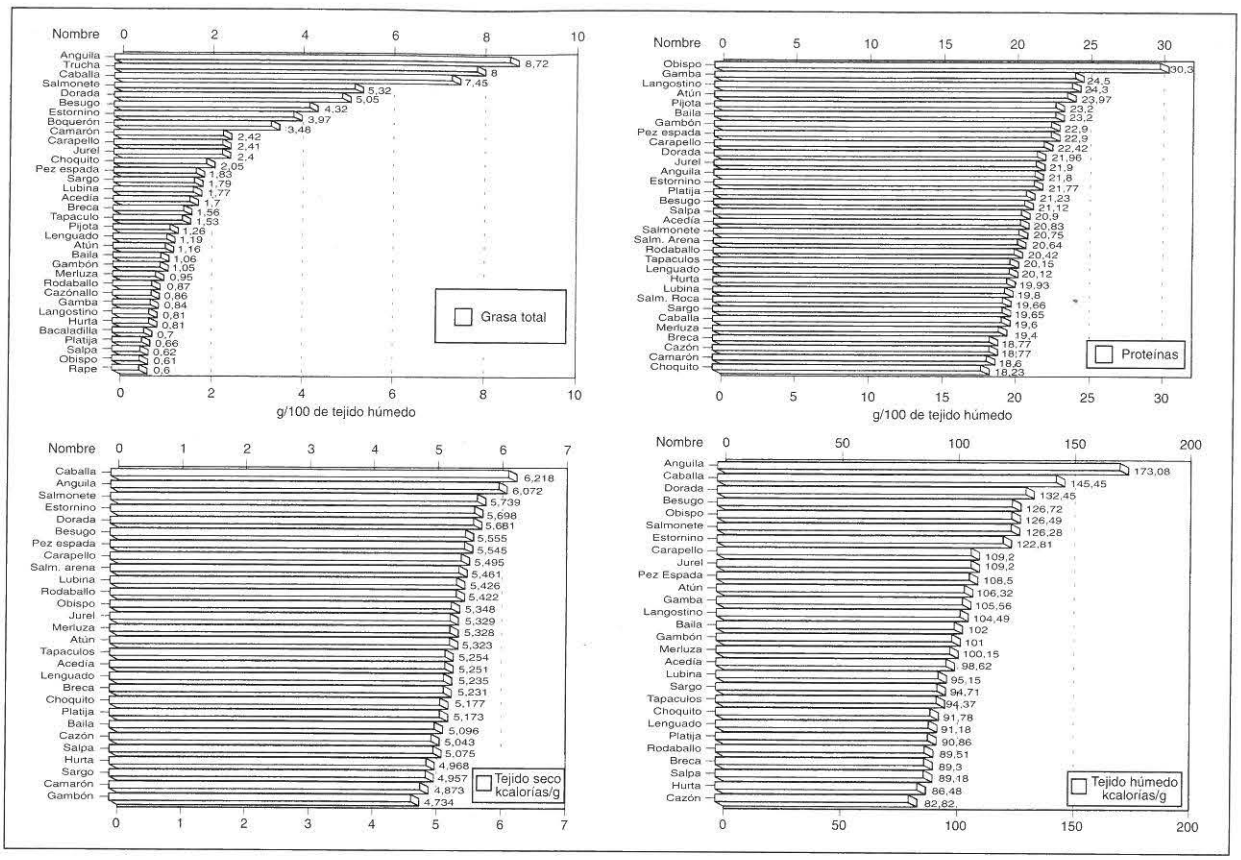

Fig. 1.—Concentración de grasa total (g/100 g de tejido muscular, proteínas (g/100 de tejido muscular), kcalorías/g de tejido muscular seco y kcalorías de tejido muscular húmedo, en las especies estudiadas (las kilocalorías del tejido húmedo se han calculado indirectamente a partir de la concentración grasa y proteica de la figura, asumiendo que 1 g de grasa aporta 9 kcalorías y 1 g de proteínas 4 kcalorías).

Resultados

La mayor concentración de grasa total correspondió a dos especies de río; la anguila (*Anguila anguilla*) (8,72 g/100) y la trucha (*Salmo gairdneri*) (8,00 g/100) y la menor al rape (*Lophius iscatorus*) (0,6 g/100) (fig. 1).

El mayor contenido de proteínas lo tuvo el obispo (*Pteromilaeus bovinus*) (30 g/100). Entre el contenido proteico de las diferentes especies estudiadas hubo pocas diferencias (rango de 18, 23-24, 50 g/100) (fig. 1).

El aporte calórico calculado sobre el tejido seco osciló entre 4,734 kcalorías/g del gambón (*Plesiopenaeus edwarsianus*) y 6,218 kcalorías/g de la caballa (*Scomber scombrus*) (fig. 1). Como era de esperar el contenido calórico no fue independiente de la concentración grasa (r = 0,84). El contenido calórico calculado indirectamente a partir de la composición grasa y proteica (contenido calórico del tejido húmedo) (fig. 1), correlacionó significativamente con el contenido calórico del tejido seco (r = 0,83, p = 0,0002).

Se han identificado en la mayoría de las especies los siguientes ácidos grasos: mirístico (14:0), miristoleico (14:1), pentadecanoico (15:0), palmítico (16:0), palmitoleico (16:1, n:7), esteárico (18:0), oleico (18:1n-9), linoleico (18:2 n-6), linolénico (18:3n-3), C18:4 (por extrapolación), aráquico (20:0), eicosenoico (20:1 n-9), araquidónico (20:4 n-6), C20 poliinsaturados (por extrapolación), docosapentaenoico (DPA) (22:5 n-3) y docosahexaeonico (DHA) (22:6 n-3).

La concentración media expresada en g/100 de las principales familias de ácidos grasos estudiados se puede ver en la tabla II. En la tabla III se presentan expresados en g/100 la concentración de los ácidos grasos saturados (14:0 + 15:0 + 16:0 + 18:0 + 20:0), poliinsaturados n-6 (18:2 + 20:4), poliinsaturados n-3 (18:3 + 20:5 + 22:5 + 22:6), y monoinsaturados (14:1 n-7 + 18:1 n-9 + 20:1 n-9). En la figura 2 se presentan ordenados en orden decreciente los datos de la tabla III (en %).

La mayor concentración de saturados correspondió a la salpa (*Sarpa salpa*) (37,5 %) y a la platija (*Pleuroneces platessa*) (36,2 %), y la menor a la trucha (*Salmo gairdneri*) (22,6 %) y al gambón (*Plesiopenaeus edwardsianus*) (19,95 %). La mayor cantidad de ácidos grasos n-9 correspondió al gambón (*Plesiopenaeus edwarsiano*) (52,15 %), al pez espada (*Xiphias gladius*) (51,17 %) y a la anguila (*Anguilla anguilla*) (47,37 %) y el menor al rape (*Lophius piscatorius*)

Tabla II

Concentración de ácidos grasos (%) encontrados en las especies estudiadas

	Acido graso																	
Nombre	*14: 0*	*14:1 n-9*	*15:0*	*16:0*	*16:1 n-7*	*18:0*	*18:1 n-9*	*18:2 n-6*	*18:3 n-3*	*18:4 n-6*	*20:0*	*20:1 n-9*	*20:4 n-6*	*C20 (insat.)*	*20:5 n-6*	*C22 (insat.)*	*22: 5 n-3*	*22:6 n-3*
Acedía	3,3	0,4	0,8	16,0	7,6	6,0	12,2	1,0	1,2	0,2	0,6	3,6	2,3	0,6	7,4	3,2	4,9	14,7
Anguila	4,5	0,8	0,6	18,7	10,0	3,8	36,5	5,5	1,0	0,7	0,1	1,8	2,0	0,6	2,6	1,3	2,1	3,1
Atún	4,9	0,0	0,7	23,0	4,4	7,0	17,5	2,3	1,3	0,1	0,2	2,9	1,8	0,5	4,8	2,1	1,2	16,9
Bacaladilla	1,3	0,0	0,0	18,8	1,7	4,8	11,2	1,2	1,2	0,0	0,0	2,1	2,2	0,0	11,2	3,9	1,9	33,9
Baila	1,7	0,0	0,1	33,5	5,6	6,3	17,1	1,3	1,1	0,0	0,0	1,4	2,8	0,0	7,6	1,1	1,9	22,1
Camarón	3,3	0,3	0,5	20,5	5,9	6,9	14,5	12,7	1,5	0,0	0,4	1,6	5,4	0,0	10,8	0,0	0,5	6,9
Choquito	3,3	0,0	0,2	19,0	4,5	6,3	9,5	1,1	1,2	0,1	0,0	3,6	3,3	0,4	15,6	2,2	1,0	23,3
Besugo	4,2	0,2	0,7	19,4	6,5	5,7	21,1	1,0	0,9	0,2	0,4	2,9	2,1	0,5	8,6	1,8	3,2	13,5
Boquerón	5,4	0,0	0,6	21,7	5,0	4,6	14,4	1,5	2,2	0,4	0,3	2,4	1,4	0,2	10,9	1,1	0,7	25,5
Breca	2,7	0,1	0,7	18,3	5,3	7,5	12,0	1,0	1,2	0,1	0,5	2,6	4,1	0,4	7,2	2,4	3,2	20,1
Caballa	5,3	0,3	0,6	19,4	4,5	4,9	13,9	1,9	2,3	0,0	0,2	4,4	1,7	0,7	8,7	1,2	1,3	15,9
Carapello	3,3	0,2	0,5	20,0	6,4	6,6	20,8	1,0	0,9	0,0	0,3	3,2	2,6	0,4	5,5	2,2	2,8	15,9
Cazón	0,6	0,0	0,1	15,0	3,6	12,4	17,7	1,8	1,0	0,2	0,0	2,1	3,6	0,1	5,2	3,2	5,0	16,4
Dorada	4,2	0,1	0,2	19,1	7,2	4,7	23,0	4,9	1,6	0,1	0,3	4,2	1,2	1,0	5,6	1,0	2,6	11,3
Gamba blanca	2,6	0,1	0,5	25,1	7,1	3,4	17,7	0,6	0,5	0,0	0,0	0,6	1,9	0,0	15,8	1,4	1,5	22,1
Gambón	0,4	0,0	0,0	13,5	4,8	5,5	39,1	1,2	1,5	0,7	0,5	8,3	2,5	0,0	5,2	2,1	0,8	10,0
Obispo	0,5	0,0	0,7	16,5	2,8	12,0	11,8	1,5	0,4	0,0	0,0	1,9	11,7	0,0	2,9	5,2	4,1	16,0
Pez espada	2,5	0,1	0,4	16,2	3,9	5,9	39,5	0,7	1,0	0,4	0,3	7,7	1,1	0,4	3,5	0,8	2,5	9,3
Platija	3,7	0,1	0,0	30,3	1,7	2,2	12,6	1,2	0,7	0,1	0,0	1,2	1,1	0,0	6,3	0,7	0,6	36,4
Hurta	2,1	0,1	0,3	18,9	5,0	7,5	12,0	1,5	1,3	0,3	0,4	2,3	5,2	0,3	8,2	2,3	3,3	18,1
Jurel	3,5	0,1	0,5	22,6	4,5	6,9	18,1	1,3	1,1	0,1	0,3	1,6	1,5	0,3	8,6	2,2	2,2	20,6
Langostino	1,6	0,1	1,0	18,3	5,4	8,1	17,7	5,0	1,2	0,1	0,1	2,2	4,5	0,3	15,2	0,5	1,0	13,3
Lenguado	3,0	0,1	0,6	18,6	6,3	7,0	14,0	1,1	1,2	0,0	0,2	3,2	3,4	0,1	6,6	3,6	5,3	14,8
Lubina	2,3	0,2	0,4	21,0	5,9	6,5	18,4	2,9	1,4	0,4	0,4	2,1	5,5	0,3	7,6	2,3	2,5	13,5
Merluza	1,5	0,0	0,1	22,3	3,7	4,6	22,5	1,0	0,5	0,3	0,3	5,1	2,4	0,2	6,0	1,0	1,5	22,4
Pijota	1,7	0,0	0,0	24,0	4,1	6,8	23,1	1,2	0,7	0,0	0,0	1,8	0,7	0,0	7,3	0,5	0,6	26,2
Rape	0,0	0,0	1,6	17,1	1,9	8,0	11,4	1,8	1,3	0,0	0,0	2,2	2,2	0,0	3,9	4,0	4,3	31,6
Salpa	3,7	0,1	0,0	31,4	7,0	2,4	12,0	0,0	0,3	0,0	0,0	1,6	1,1	0,0	8,6	0,0	0,7	33,3
Tapaculo	4,5	0,0	0,0	24,8	5,7	4,1	12,7	1,1	0,7	0,0	0,0	1,1	1,2	0,0	7,9	0,9	3,5	27,5
Estornino	4,3	0,3	0,9	22,3	5,5	7,1	19,0	1,2	1,3	0,0	0,4	3,3	1,8	0,4	6,0	1,1	1,3	14,5
Trucha	4,0	0,6	0,1	14,6	8,3	3,0	20,8	5,4	1,4	0,9	0,8	4,1	0,8	0,8	8,3	0,8	1,3	10,8
Rodaballo	3,3	0,0	0,2	20,4	5,2	4,7	15,6	1,5	1,5	0,0	0,2	2,8	2,7	0,3	8,0	1,2	3,1	24,5
Salmonete	3,4	0,5	0,7	21,8	8,4	5,0	20,7	1,2	1,4	0,1	0,0	2,7	2,0	0,3	10,0	1,7	2,0	13,7
Sargo	3,0	0,0	0,6	22,7	6,1	5,9	18,1	2,2	1,1	0,0	0,3	2,0	4,4	0,6	6,6	2,0	2,4	14,3

(15,6 %) y a la bacaladilla (*Micromesistius poutasous*) (15,12 %). Salvo el camarón (*Palaemon serratus*) (18,25 %) y el obispo (*Pteromylaus bovinus*) (13,13 %) la concentración en n-6 del resto de las especies estudiadas fue menor del 9 % correspondiendo los valores más bajos a la pijota (*Merlucius merlucius*) (1,94 %) y al pez espada (*Xiphias gladius*) (1,81 %).

Se observó una gran variabilidad entre especies para la concentración de ácidos grasos n-3, correspondiendo los mayores valores a la bacaladilla (*Micromesistius poutassou*) (47,6 %) y a la platija (*Pleuronectes platessa*) (44,00 %), y los menores al pez espada (*Xiphias gladius*) (16,28 %) y a la anguila (*Anguilla anguilla*) (8,88 %).

Variación estacional de la concentración de grasa

En las 12 especies en las que se realizó el estudio en al menos tres estaciones del año se pudieron comprobar importantes diferencias en la concentración de grasa (tabla IV). Estos cambios no se acompañaron de un cambio lineal en la composición de ácidos grasos, pues mientras que los ácidos grasos saturados permanecieron constantes a lo largo de las diferentes estaciones, los n-3 y los n-9 cambiaron significativamente. Esta menor variabilidad de los ácidos grasos saturados y n-6, interespecie e interestaciones puede verse en la figura 3 en la que la concentración de los diferentes ácidos grasos se ha representado en función

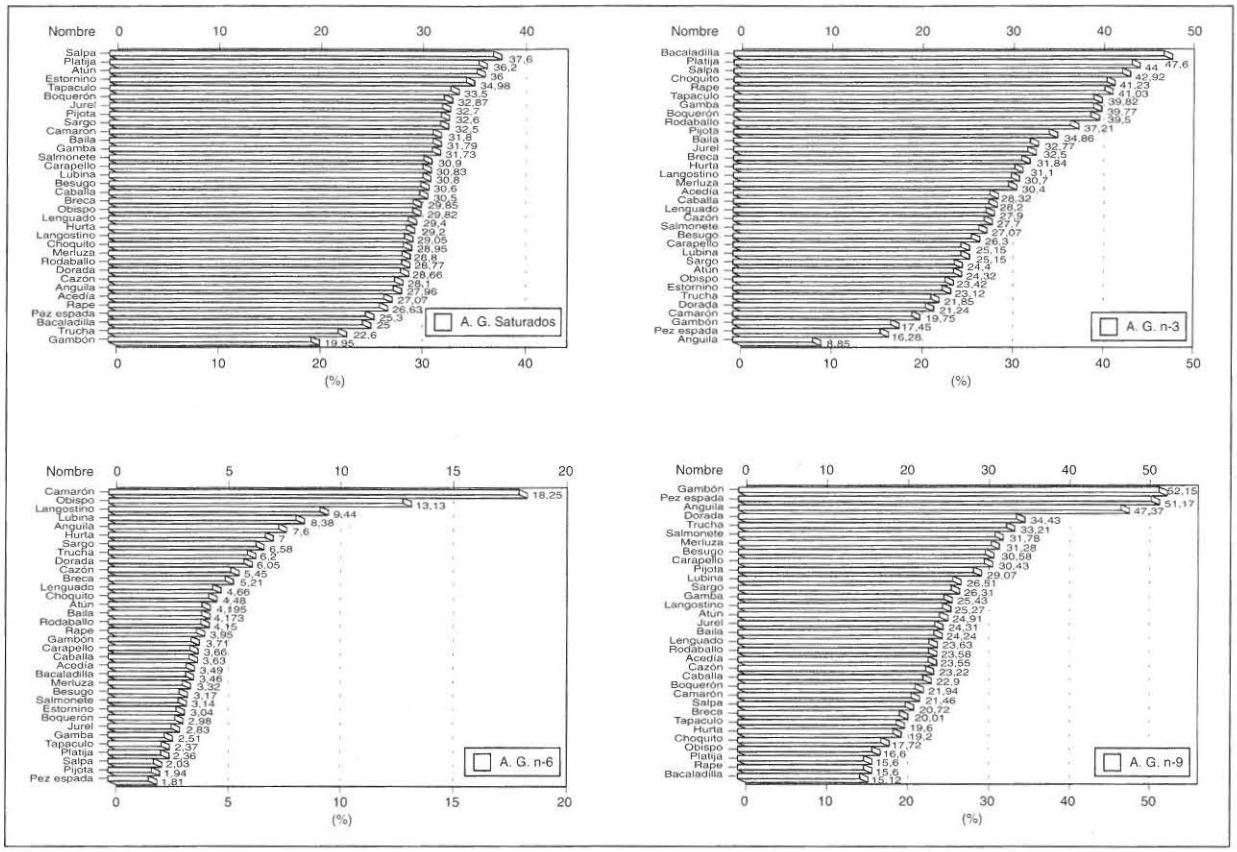

Fig. 2.—Las especies estudiadas se han ordenado en función de la riqueza en A.G. saturados (14:0 + 15:0 + 16:0 + 18:0 + 20:0), poliinsaturados n-6 (18:2 + 20:4), poliinsaturados n-3 (18:3 + 20:5 + 22:5 + 22:6), y monoinsaturados (14:1 n-7 + 18:1 n-9 + 20:1 n-9).

de la de ácidos grasos n-3. Así, por ejemplo, en el sargo (*Diplodus sargus*) las concentraciones de n-3 oscilaron entre 15,6 % en invierno y 36 % en verano y los n-9 entre 15,21 % en primavera y 35 % en invierno (tabla IV).

En la figura 4 se representa el listado de especies estudiadas en función del cociente: concentración de ácidos grasos poliinsaturados/concentración de ácidos grasos saturados. Nueve de las 36 especies estudiadas tuvieron una mayor proporción de ácidos grasos saturados.

Independientemente de la estación del año estudiada la proporción relativa de ácidos grasos no fue independiente de la concentración total de grasa, como se puede ver en la matriz de coeficientes de correlación de la tabla V.

Discusión

Los peces, mariscos y moluscos ocupan un lugar muy importante en la nutrición humana. El valor biológico y nutricional de una alimentación rica en pescado está hoy también bien documentado a partir de estudios epidemiológicos[9, 10], clínicos[11, 18] y experimentales[4, 5].

Hoy se piensa que este valor biológico está asociado a la riqueza en los animales de origen marino de ácidos grasos n-3[6]. Es pues de gran interés nutricional conocer la concentración de grasa y la proporción relativa de los diferentes ácidos grasos en las especies habitualmente comestibles.

La observación de una gran diferencia en la concentración grasa entre especies es conocida desde antiguo, siendo reconocida popularmente esta diferencia —al menos en algunos países de la cuenca mediterránea— con la denominación de pescados «blancos», para los poco grasos y «azules» para los muy grasos. Esta distinción ha tenido una gran importancia cultural y económica pues ha marcado la preferencia en el consumo de uno u otro tipo de pescado[8].

La introducción de técnicas asequibles para la medida de la cantidad y composición de la grasa ha permitido precisar este concepto. Numerosos estudios de la composición lipídica de los pescados han confirmado la gran diferencia en la composición grasa[38, 39] y queda reflejada en las 35 especies estudiada en este trabajo.

Estas diferencias deben sin embargo ser consideradas en el contexto de la estación del año en la que se estudien[40, 41], pues en mayor o menor medida todas las especies estudiadas experimentan importantes variaciones en su contenido graso total a lo largo del año. Así pescados como la dorada (*Sparus aurata*) y el jurel (*Trachurus trachurus*) pueden cuadruplicar su ma-

Tabla III

Composición en ácidos grasos n-3; n-6; monoinsaturados y saturados expresados en gramos por 100 de tejido muscular

Nombre	*Acidos grasos (A.G. n-3) (g/100 g)*	*(A.G. n-6) (g/100 g)*	*(A.G. monoins.) (g/100 g)*	*(A.G. satur.) (g/100 g)*
Acedía	0,41	0,05	0,35	0,39
Anguila	0,71	0,61	3,93	2,23
Atún	0,21	0,04	0,23	0,34
Bacaladilla	0,24	0,02	0,08	0,13
Baila	0,28	0,04	0,20	0,27
Camarón	0,40	0,37	0,46	0,65
Choquito	0,68	0,07	0,30	0,49
Besugo	0,99	0,12	1,20	1,18
Boquerón	1,20	0,09	0,68	1,04
Breca	0,39	0,06	0,26	0,39
Caballa	1,41	0,21	1,82	1,88
Carapello	0,49	0,07	0,74	0,65
Cazón	0,18	0,03	0,15	0,18
Dorada	0,90	0,27	1,59	1,32
Gamba blanca	0,19	0,01	0,13	0,16
Gambón	0,12	0,03	0,38	0,15
Obispo	0,10	0,06	0,07	0,13
Pez espada	0,25	0,03	0,80	0,39
Platija	0,21	0,01	0,07	0,17
Hurta	0,19	0,05	0,12	0,18
Jurel	0,67	0,05	0,56	0,73
Langostino	0,14	0,05	0,11	0,14
Lenguado	0,26	0,05	0,23	0,30
Lubina	0,33	0,11	0,40	0,47
Merluza	0,21	0,02	0,24	0,21
Pijota	0,36	0,02	0,30	0,34
Rape	0,17	0,02	0,07	0,11
Salpa	0,19	0,01	0,09	0,17
Tapaculo	0,51	0,03	0,25	0,43
Estornino	0,82	0,11	0,98	1,24
Trucha	1,60	0,45	2,47	1,65
Rodaballo	0,25	0,03	0,16	0,19
Salmonete	1,22	0,15	1,65	1,48
Sargo	0,31	0,09	0,40	0,50

terial lipídico total de una estación a otra. El caso más extremo lo representa la caballa (*Scomber scombrus*), que de primavera a invierno puede llegar a multiplicar por ocho su composición grasa porcentual. Así en las tablas estacionales puede verse que muchos pescados podrían considerarse «blancos» o «azules» según el periodo del año en el que fuesen capturados. En primavera la caballa (*Scomber scombrus*), un pescado tradicionalmente considerado como «azul», tiene el mismo contenido graso que el lenguado (*Solea vulgaris),* catalogado como «blanco». Y la merluza (*Merluccius merluccius*) que en otoño tiene una concentración grasa mayor que el jurel (*Trachurus trachurus*), un pescado identificado comercialmente como «azul».

Estas diferencias en la concentración grasa entre especies y dentro de la misma especie puede ser importante en determinadas circunstancias para el cálculo calórico de una dieta, pues existe, como era de esperar, una estrecha correlación entre la concentración grasa y las calorías totales aportadas (r = 0,84), a pesar de que los cálculos calóricos han sido realizados sobre tejido seco, siendo bien conocida la correlación negativa entre concentración de agua y de grasa, habiéndose publicado ecuaciones de regresión para la grasa en función de la concentración de agua para el *Ammodytes marinus* (*lesser sandell*) (grasa = - 0,777 x agua + 64,094 (r = - 0,949); arenque (*Atlantic herring*) (grasa = - 1,139 x agua + 90,45), sardina (*Sardina pilchardus*) y caballa (*Atlantic mackarel*) (grasa = - 1,040 x agua + 88,58)[41]. En nuestro estudio la mayor parte de la variabilidad en el contenido calórico de las diferentes especies fue debido a la diferente composición grasa. Al contrario que la concentración grasa la concentración proteica no fue muy diferente enter las especies estudiadas. Así 22 de las 32 espe-

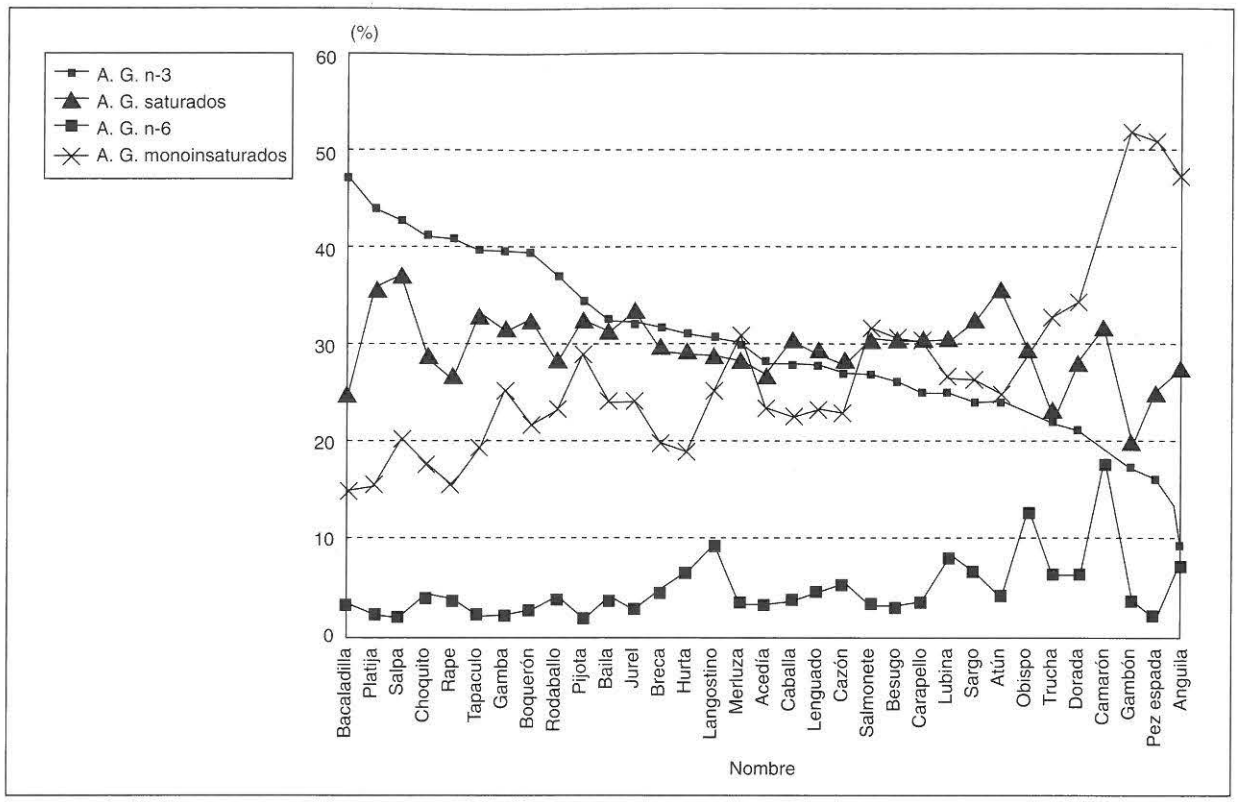

Fig. 3.—Concentración de ácidos grasos saturados (14:0 + 15:0 + 16:0 + 18:0 + 20:0), poliinsaturados n-6 (18:2 + 20:4), poliinsaturados n-3 (18:3 + 20:5 + 22:5 + 22:6), y monoinsaturados (14:1 n-7 + 18:1 n-9 + 20:1 n-9), agrupados en función de la riqueza en A.G. n-3.

cies muestran un contenido proteico entre el 20 y el 24,5 %. Por otro lado en ninguna de las estaciones hubo correlación estadística entre la concentración grasa y proteica, ni entre ésta y las calorías totales del tejido seco (datos no tabulados).

La ecuación de predicción del contenido calórico del tejido húmedo calculado indirectamente a partir de la composición grasa y proteica de la figura 1, en función de las calorías obtenidas por calorimetría directa del tejido seco es: Y = 50,306 x - 162,004 (Y = Kcalorías tejido húmedo; X = Kcalorías tejido seco; r= 0,83, p = 0,0002).

La grasa de los animales marinos se distingue de la de los animales terrestres fundamentalmente por la riqueza en ácidos grasos de cadena muy larga. Proceden estos ácidos grasos de la cadena trófica fundamentalmente por la riqueza en las algas y plancton marino[43, 44]. Algunos estudios sugieren que los cambios en la composición de los ácidos grasos podrían estar relacionados con los cambios en los hábitos nutricionales de los pescados[40, 41].

Nuestros resultados confirman observaciones anteriores acerca de la gran diferencia entre especies, en la concentración de ácidos grasos n-3 y dentro de la misma especie a lo largo de diferentes épocas del año. Estas diferencias pueden ser de interés a la hora de hacer balances nutricionales o cálculos poblaciones de ingesta de nutrientes[45]. Asimismo podrían explicar los desacuerdos en los resultados encontrados en estudios epidemiológicos sobre consumo de pescado y determinadas enfermeades[14-16, 42].

Menor atención desde el punto de vista nutricional se le ha prestado a los otros ácidos grasos componentes de la grasa de los pescados. Sin embargo algunos de ellos pueden llegar a tener cantidades muy considerables de ácidos grasos monoinsaturados. Tales son los casos, por ejemplo, del gambón (*Plesiopenaeus edwarsianus*), pez espada (*Xiphias gladias*) o la anguila (*Anguilla anguilla*), en los que la concentración de ácidos grasos monoinsaturados pueden representar la mitad de la concentración de ácidos grasos. Por otro lado, al igual que ocurría con los poliinsaturados los monoenoicos también presentan una gran diversidad intra e interespecie.

Menor variabilidad inter e intraespecie presentan los ácidos grasos saturados, como era de esperar, pues es bien conocido que son de procedencia endógena, estando menos influenciados por el tipo de ácidos grasos de la dieta. Esta menor variabilidad en la concentración de ácidos grasos saturados hace que en algunas especies y en algunas épocas del año, la proporción de ácidos grasos P/S, un índice habitualmente usado como marcador nutricional esté, contrariamente a lo que podría esperarse de la concentración grasa de un

Tabla IV

Composición grasa (en g/100) de tejido muscular húmedo), ácidos grasos: n-3 (%); n-6 (%); monoinsaturados (%) y saturados (%) en diferentes especies y en diferentes estaciones del año

Nombre	*Composición*	*Estación*			
		P	*V*	*O*	*I*
	Grasa total	—	0,28	0,37	0,53
	A.G. n-3	—	30,32	27,37	27,27
Acedía	A.G. n-6	—	3,94	3,69	2,84
	A.G. monoinsaturados	—	21,95	23,57	26,40
	A.G. saturados	—	24,93	27,72	28,51
	Grasa total	8,99	8,47	8,79	—
	A.G. n-3	9,46	9,20	7,88	—
Anguila	A.G. n-6	7,95	7,31	7,55	—
	A.G. monoinsaturados	50,31	48,92	48,64	—
	A.G. saturados	27,97	27,66	28,24	—
	Grasa total	—	1,36	—	0,96
	A.G. n-3	—	13,00	—	35,64
Atún	A.G. n-6	—	4,54	—	3,84
	A.G. monoinsaturados	—	32,60	—	18,75
	A.G. saturados	—	33,53	—	38,55
	Grasa total	2,90	2,23	7,83	—
	A.G. n-3	26,57	27,93	24,43	—
Besugo	A.G. n-6	2,90	3,20	3,41	—
	A.G. monoinsaturados	35,52	30,57	29,49	—
	A.G. saturados	31,70	30,15	29,96	—
	Grasa total	2,62	—	—	4,34
	A.G. n-3	43,32	—	—	35,65
Boquerón	A.G. n-6	3,32	—	—	2,63
	A.G. monoinsaturados	17,89	—	—	26,27
	A.G. saturados	30,96	—	—	34,78
	Grasa total	—	—	2,46	0,66
	A.G. n-3	—	—	28,00	35,67
Breca	A.G. n-6	—	—	3,89	6,52
	A.G. monoinsaturados	—	—	26,52	14,12
	A.G. saturados	—	—	29,16	30,54
	Grasa total	1,82	7,75	3,12	17,16
	A.G. n-3	38,27	26,22	33,84	14,44
Caballa	A.G. n-6	4,83	2,97	3,99	2,71
	A.G. monoinsaturados	19,56	27,32	16,72	29,08
	A.G. saturados	31,73	34,12	13,59	23,62
	Grasa total	5,09	1,10	1,68	1,76
	A.G. n-3	19,64	26,07	27,14	27,76
Carapello	A.G. n-6	2,35	4,31	4,10	3,87
	A.G. monoinsaturados	38,91	28,58	26,83	28,03
	A.G. saturados	30,21	31,45	30,61	31,05
	Grasa total	—	1,02	0,87	0,68
	A.G. n-3	—	26,63	29,76	26,59
Cazón	A.G. n-6	—	4,77	5,05	6,53
	A.G. monoinsaturados	—	26,13	22,09	21,75
	A.G. saturados	—	28,28	29,01	27,03

Tabla IV (continuación)

Composición grasa (en g/100) de tejido muscular húmedo), ácidos grasos: n-3 (%); n-6 (%); monoinsaturados (%) y saturados (%) en diferentes especies y en diferentes estaciones del año

Nombre	*Composición*	*Estación*			
		P	*V*	*O*	*I*
Dorada	Grasa total	1,54	—	7,76	5,86
	A.G. n-3	25,56	—	18,60	19,55
	A.G. n-6	6,73	—	6,06	5,35
	A.G. monoinsaturados	31,88	—	35,94	35,85
	A.G. saturados	27,92	—	28,87	29,19
Gamba blanca	Grasa total	—	0,79	0,89	—
	A.G. n-3	—	39,73	39,80	—
	A.G. n-6	—	2,61	2,40	—
	A.G. monoinsaturados	—	26,60	24,80	—
	A.G. saturados	—	29,70	33,70	—
Hurta	Grasa total	—	—	0,76	0,86
	A.G. n-3	—	—	31,39	30,79
	A.G. n-6	—	—	8,63	5,37
	A.G. monoinsaturados	—	—	18,02	20,47
	A.G. saturados	—	—	28,10	30,28
Jurel	Grasa total	2,18	4,42	1,13	1,86
	A.G. n-3	32,87	32,64	39,70	24,80
	A.G. n-6	2,79	1,74	3,56	3,22
	A.G. monoinsaturados	29,56	28,58	13,76	25,54
	A.G. saturados	33,16	35,80	29,07	37,00
Langostino	Grasa total	—	—	1,03	0,58
	A.G. n-3	—	—	26,04	35,47
	A.G. n-6	—	—	12,84	6,03
	A.G. monoinsaturados	—	—	21,32	29,35
	A.G. saturados	—	—	28,61	29,49
Lenguado	Grasa total	1,88	0,98	0,75	1,14
	A.G. n-3	21,57	34,58	25,70	29,71
	A.G. n-6	5,37	4,54	4,60	3,87
	A.G. monoinsaturados	21,82	21,92	24,13	26,98
	A.G. saturados	34,06	27,36	27,45	28,92
Lubina	Grasa total	—	0,58	2,96	—
	A.G. n-3	—	30,08	20,21	—
	A.G. n-6	—	10,11	6,64	—
	A.G. monoinsaturados	—	20,89	32,56	—
	A.G. saturados	—	30,69	30,88	—
Merluza	Grasa total	0,60	0,93	1,34	0,91
	A.G. n-3	41,46	30,48	22,50	27,50
	A.G. n-6	3,12	3,18	3,84	3,14
	A.G. monoinsaturados	23,15	31,18	38,15	32,79
	A.G. saturados	30,33	27,08	27,76	30,22
Pijota	Grasa total	0,89	1,62	—	—
	A.G. n-3	37,16	32,56	—	—
	A.G. n-6	1,87	2,00	—	—
	A.G. monoinsaturados	25,78	32,36	—	—
	A.G. saturados	32,43	32,79	—	—

Tabla IV (continuación)

Composición grasa (en g/100) de tejido muscular húmedo), ácidos grasos: n-3 (%); n-6 (%); monoinsaturados (%) y saturados (%) en diferentes especies y en diferentes estaciones del año

Nombre	*Composición*	*Estación*			
		P	*V*	*O*	*I*
Rodaballo	Grasa total	1,05	—	—	0,69
	A.G. n-3	35,14	—	—	39,27
	A.G. n-6	4,22	—	—	4,07
	A.G. monoinsaturados	28,24	—	—	18,90
	A.G. saturados	29,25	—	—	28,28
Salmonete	Grasa total	8,56	3,04	3,07	6,60
	A.G. n-3	20,88	30,92	29,36	26,68
	A.G. n-6	2,45	3,51	2,70	3,89
	A.G. monoinsaturados	40,51	29,05	28,30	31,37
	A.G. saturados	31,61	31,08	31,85	29,34
Sargo	Grasa total	0,93	—	1,59	2,85
	A.G. n-3	35,97	—	21,66	15,57
	A.G. n-6	8,72	—	6,14	4,87
	A.G. monoinsaturados	15,21	—	28,71	35,12
	A.G. saturados	32,07	—	32,18	33,29

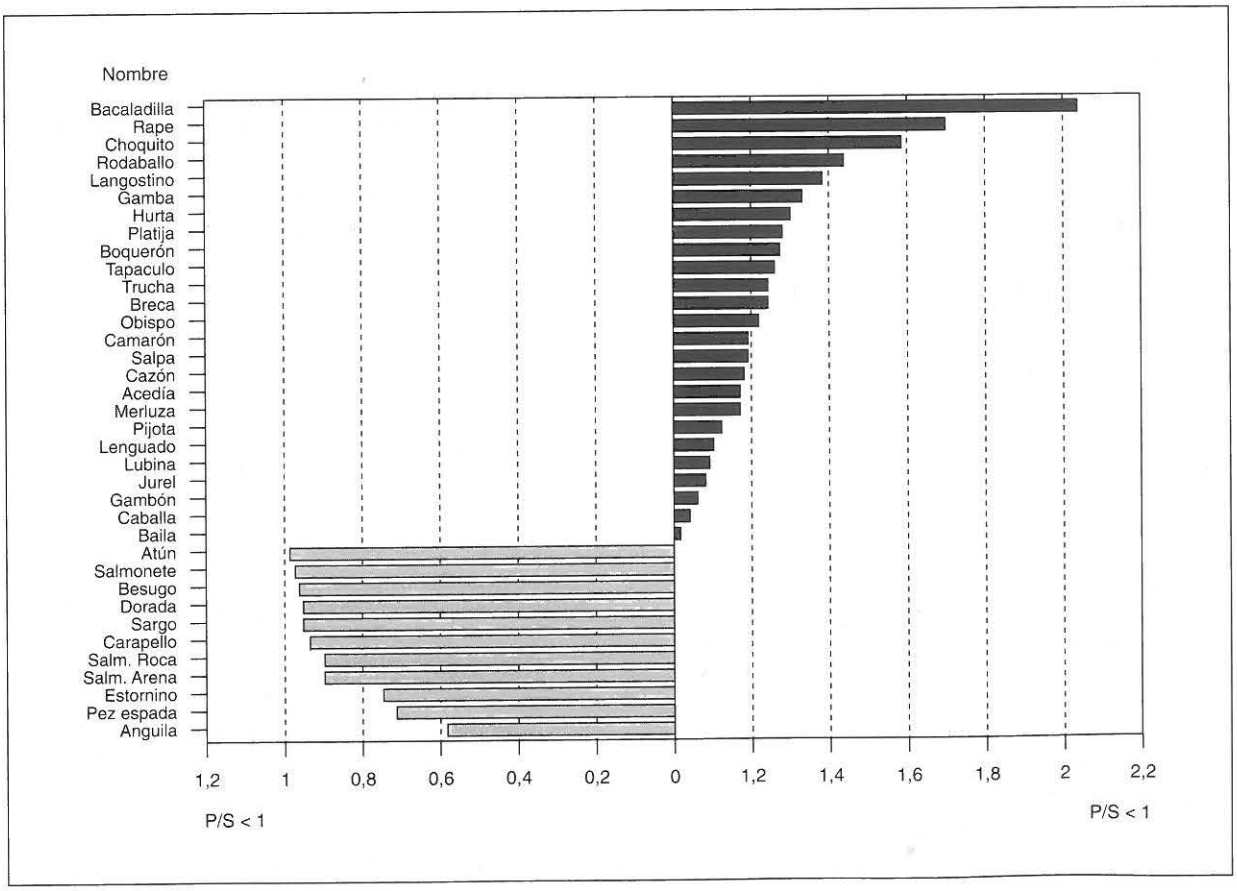

Fig. 4.—Representacion de las especies estudiadas según que el cociente A.G. poliinsaturados/A.G. saturados sea > o < que 1.

Tabla V

Correlación entre la concentración de grasa total, A.G. n-3, A.G. n-6, A.G. monoinsaturados y A.G. saturados

	Grasa total	*Acidos grasos n-3*
A.G. n-3	r_p = - 0,72 r_v = - 0,57 r_o = - 0,41 r_i = - 0,60 (en todos p < 0,0001)	
A.G. n-6	r_p = 0,01 (p = 0,92) r_v = 0,18 (p = 0,08) r_o = 0,06 (p = 0,60) r_i = 0,40 (p = 0,001)	r_p = - 0,11 (p = 0,37) r_v = - 0,26 (p = 0,01) r_o = - 0,22 (p = 0,04) r_i = - 0,06 (p = 0,59)
A.G. monoinsaturados	r_p = 0,74 r_v = 0,44 r_o = 0,50 r_i = 0,62 (en todos p < 0,0001)	r_p = - 0,84 r_v = - 0,59 r_o = - 0,92 r_i = - 0,81 (en todos p < 0,0001)
A.G. saturados	r_p = 0,14 (p = 0,28) r_v = 0,13 (p = 0,19) r_o = 0,42 (p = 0,0001) r_i = - 0,16 (p = 0,18)	r_p = - 0,04 (p = 0,75) r_v = 0,06 (p = 0,51) r_o = 0,12 (p = 0,25) r_i = 0,17 (p = 0,55)
	A.G. monoinsaturados	*A.G. saturados*
A.G. n-6	r_p = - 0,11 (p = 0,37) r_v = - 0,04 (p = 0,69) r_o = 0,01 (p = 0,89) r_i = - 0,31 (p = 0,01)	r_p = - 0,15 (p = 0,22) r_v = - 0,39 (p = 0,0001) r_o = - 0,05 (p = 0,61) r_i = - 0,04 (p = 0,74)
A.G. monoinsaturados		r_p = - 0,16 (p = 0,20) r_v = - 0,06 (p = 0,53) r_o = - 0,09 (p = 0,39) r_i = 0,05 (p = 0,65)

r: coeficientes de correlación de Spearman; p =: probabilidad estadística; p: primavera; o: otoño; v: verano; i: invierno.

pescado por debajo de la unidad. Tal es el caso, por ejemplo, de la caballa (*Scomber scombrus*), habitualmente usado en la investigación nutricional[46, 47].

Esta contribución de los monoenoicos y saturados deberían ser tenidos en cuenta en los estudios experimentales sobre el valor biológico del consumo de grasa de pescado.

De forma general, hemos observado que para una especie determinada los cambios en la composición de ácidos grasos no son independientes de la concentración total de grasa. En todas las especies estudiadas hemos podido comprobar que la concentración de n-3 disminuye y de n-9 aumenta, al aumentar el contenido total de materia grasa (r = -0,71) y (r = 0,749) respectivamente, existiendo, como era de esperar, una correlación negativa entre n-9 y n-3 (r = - 0,84). El significado biológico que esta observación puede tener se escapa de los límites de este trabajo.

Bibliografía

1. Moffat CF y McGill AS: Variability of the composition of fish oils: significance for the diet. *Proc Nutr Soc,* 1993, 52:441-56.
2. Kinsella JE, Shimp JL, Mai J y Weihrauch J: Food components with potential therapeutics benefits: the n-3 PUFAs of fish oils. *J AOCS,* 1977, 54:424-9.
3. Gunstone FD, Wijesundera RC y Scrimjeour CM: The production and use of fish oil. *J Sci Fd Agric,* 1978, 29:539-50.
4. Sasaki S, Ota T y Takagi T: Composition of fatty acids in the lipids of Masu salmon and Pink salmon, and latter Canned Flesh. *Bull Japan Soc Sci Fish,* 1989, 55(9):1655-60.
5. Ostrowski AC y Divakaran S: The aminoacid and fatty acid composition of selected tissues of the dolphin fish (Coryphaena Hippurus) and their nutritional implications. *Aquaculture,* 1989, 80:285-99.
6. Bang HO y Dyerberg J: The bleeding tendency in Greenland Skimos. *San Med Bull,* 1980, 27:202-5.
7. Bang HO, Dyerberg J y Nielsen AB: Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenland West Coast Eskimos. *Lancet,* 1971, 1:143-6.
8. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Secretaría

General de Alimentación (Informe). *La alimentación en España*, 1992 (edit. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Secrataría General Técnica, Madrid, 1993.
9. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, Miyatake T, Hamamoto T, Goto K, Motonaga E et al.: Eicosapolyenoic acid of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of CVD. *J Nutr Sci,* 1982, 28:441-53.
10. Simonsen T, Vartun A, Lyngmo V y Nordoy A: Coronary heart disease, serum lipids, hyperlipidemia and dietary fish in two communities in Northern Norway. *Acta Med Scand,* 1987, 222:237-45.
11. Flaten H, Hotsmark A y Kierulf P: Fish oil concentrate: effects of variables related to cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52:300-6.
12. Kromann N y Green A: Epidemiological studies in Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand*, 1980, 208:401-6.
13. Dyergerg J y Bjerregaard P: Mortality from IHD and cerebrovascular disease in Greenland. In: Lands WEn (ed.). *Polyunsaturated fatty acids and eicosanoids*. Champagne, AOCS, 1987, 2-8.
14. Dolecek TA y Grandtis G: Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT). In: Simopuulos AP, Kieffer RR, Martin RE; Barlow SM, eds. health effects of the omega-3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet,* 1991, 26:205-16.
15. Vollset SE, Heuch I y Bjelke E: Fish consumption and mortality from CHD. *New Engl J Med,* 1985, 313:820-1.
16. Bonaa KH, Bjerve KS y Nordoy A: Habitual fish consumption, plasma phospholipids fatty acids, and serum lipids: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr,* 1992, 55:1126-34.
17. Gerasimova E, Perova N, Ozerova I, Polessky V, Metelskaya V et al.: The effect of dietary -3 poliunsaturated fatty acids on HDL cholesterol in Chukot residents vs muscovites. *Lipids,* 1991, 26(4):261-5.
18. Kestin M, Clifton P, Beling N y Nestel P: n-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and trygliceride but raise LDL-cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am J Clin Nutr,* 1990, 51:1028-34.
19. Mortensen J, Schmidt E, Nielsen A y Dyerberg J: The effect on n-6 y n-3 polyunsaturated fatty acids on hemostasis, blood lipids and blood pressure. *Thrombosis and Haemostasia,* 1983, 50:543-6.
20. Haines T, Sander S e Imeson J: Effects of a fish oil supplement on platelet function, haemostatic variables and albuminuria in insulin-dependent diabetics. *Thromb Res,* 1986, 43:643-55.
21. Jensen T, Stender S, Goldstein K, Holmer G y Deckert T: Partial normalization by dietary cod liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin-dependent diabetes and albuminuria. *New Eng J Med,* 1989, 321:1572-7.
22. Walton AJ, Snaith ML, Locniskar M, Cumberland AG y Morrow WJ: Dietary fish oil and the severity of simptoms in patients with systemic lupus erytheamtosus. *Ann Rheum Dis,* 1991, 50:563-66.
23. Morris MC, Taylor JO, Stampfer MJ, Rosner B y Sacks FM: The effect of fish oil on blood pressure in mild hypertensive subjects: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr,* 1993, 57:59-64.
24. Maurice PDL, Alle BR, Barkley ASJ, Cockbill SR, Stammers J y Bathers PC: The effects of supplementation with fish oil in patients with psoriasis. *Br J Dermatol,* 1987, 117:599-606.
25. Bittiner SB, Tucker WFG y Bleehen SS: Fish oil in psoriasis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol,* 1987, 118:25-26.
26. Singer P, Wirth M y Berer I: Influence of serum lipids, lipoprotein and blood pressure of mackerel and herring diets in patients with type IV and V hiperlipoproteinemia. *Atherosclerosis,* 1985, 56:111-8.
27. Kremer J, Lawrence DA y Jubiz V: Different doses of fish oil fatty acid ingestion in active rehumatid arthritis: a prospective study of clinical and immunological parameters. In: Galli C, Simopulos AP, eds. *Dietary - 3 and - 6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality*. New York, Plenum Press, 1989, 343-50.
28. Kasin S, Stern B, Khilnani S, McLin P, Baciorowski S y Jean C: Effects of omega-3 fish oil on lipids metabolism, glicemic control and blood pressure in type il diabetic patients. *J Clin Endocrin Metabol,* 1988, 67:1-5.
29. Prickett JD, Robinson DR y Steinberg AD: Effect of dietary enrichment with eicopentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female (NZB NZW) F1 mice. *Arthritis Rheum,* 1983, 26:133-9.
30. Hawthorne AB, Daneshmend TK, Hawkwy CJ, Belluzzi A y Everitt SJ: Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomiced controlled trial. *Gut,* 1992, 33:922-8.
31. Karmali RA: Omega-3 FA and cancer: a review. In: Lands WEM (ed.). *Polyunsaturated fatty acids and eicosanoids.* Champagne, AOCS, 1987:22-33.
32. Fogerty AC, Evans AJ, Ford GL y Kenneth BH: Distribution of -3 and -6 fatty acids in lipid classes in australian fish. *Nutr Reports Int,* 1986, 33(5):777-86.
33. Vlieg P y Body DR: Lipid contents and fatty acids composition of some New Zealand freshwater finfish and marine finfish, shellfish, and roes. *N Z J Mar Freshw Res,* 1988, 22:151-62.
34. Gibson RA: Australian fish: an excellent source of both arachidonic acid and w-3 PUFAs. *Lipids,* 1989, 18(11):743-52.
35. Folch J, Lees M y Sloane-Stanley GM: A simple method of the isolation and purification of total lipids form animal tissues. *J Biol Chem,* 1057, 226:497-509.
36. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informes Técnicos de la Comisión Interministerial para la Ordenación Alimentaria. Reglamentaciones Técnico Sanitaria. Normas Generales de Calidad. V. n.º IV. Pescados y derivados. Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1986.
37. Paul AA y Southgate DAT. In: Mc Cauce A, Widdowsons F, eds. *The composition of foods*. London, Her Majestys Stationery Office Litd, 1988: 16-17.
38. Ackman RG, Ratnayake WM y Olsson B: The basic fatty acid composition of Atlantic fish oils: potential similarities useful for enrichment of PUFA by urea complexation. *J AOCS,* 1988, 65(1):136-8.
39. Moffat CF, McGill AS, Hardy R y Andersson RS: The production of fish oil enriched in polyunsaturated fatty acid containig triglycerides. *J AOCS,* 1983, 70:133-8.
40. Norrbin MF; Olsen RE y Tande KS: Seasonal variation in lipid class and fatty acid composition of two small copepods in Balsfjorden, northern Norway. *Mar Biol,* 1990, 105:205-11.
41. Hardy R y Keay JN: Seasonal variations in the chemical compositions of Cornish mackerel (Scomber scombrus L), with detailed reference to the lipids. *J Fd Tech,* 1972, 7:125-37.
42. Sanders TAB y Naismith DJ: Conflicting roles of polyunsaturated fatty acids. *Lancet,* 1980, 22:654-5.
43. Nichols PD, Holdsworth DG, Volkman JK, Daintith M y Allanson S: High incorporation of essential fatty acids by the rotifer. Brachionus plicatilis/fed on the prymnesiophyte alga. Pavlova lutheri/. *Austr J Mar Frshwater Res,* 1989, 40:645-55.
44. Muje P, Agren JJ, Lindqvist AV y Hanninen O: Fatty acid composition of Vendace (Coregonus Albula L) muscle and its plankton feed. *Comp Biochem Physiol* 1989, 92B(1):75-9.
45. FAO/WHO. *Dietary fats and oil in human nutrition*. Paper 3. Gèneve. Switzerland: Food and Agriculture Organization, World Health Oganization, 1977.
46. Singer P, Jaeger W y Wirth M: Lipid and blood pressure lowering effect of marckerel diet in man. *Atherosclerosis,* 1983, 49:99-108.
47. Singer P, Berger I, Luck K, Taube C, Naumann E y Godick W: Long-term effect of mackerel diet on blood pressure, serum lipids and tromboxane formation in patients with mild essential hypertension. *Atherosclerosis,* 1986, 62:259-65.