

Editorial

Los valores de Nutrición Hospitalaria

A. Núñez Puertas

Catedrático de Universidad. Jefe del Departamento de Cirugía (jubilado) del Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

«La necesidad de mantener un correcto aporte energético es ineludible a lo largo de cualesquiera circunstancias que ocurran en la vida de un ser vivo.

Pero tal necesidad es mayor cuando por existir una grave enfermedad, cual es una enfermedad importante, las necesidades calóricas y energéticas aumentan.

Y aún lo es mayor cuando en virtud de una terapéutica agresiva, como es, por ejemplo, una intervención quirúrgica, no solamente existe un aumento de necesidades metabólicas, sino que, como consecuencia de la acción terapéutica del cirujano, se inutiliza temporalmente la vía normal de aporte de los substratos energéticos.

La realización de una correcta nutrición en tales pacientes quirúrgicos, tan esencial para su recuperación, ha creado —y aún crea— complejos problemas a los cirujanos.

Los incesantes progresos en el conocimiento de las posibilidades de materiales y métodos para administrar mezclas químicamente definidas de nutrientes por vía intravenosa, está permitiendo, en la actualidad, no ya evitar la depleción de las reservas corporales, sino incluso la corrección de dichas pérdidas.

El beneficio que la administración de los substratos necesarios para cubrir no sólo las necesidades normales, sino las derivadas de la cicatrización de heridas, control de la infección, etc., está rindiendo en cirugía incalculables beneficios. Hasta tal extremo que hoy, gracias a tales técnicas, pueden realizarse intervenciones antes sobrecargadas de un pasivo muy alto de morbi-mortalidad.

Pero tales beneficios, indiscutibles, exigen el poseer amplios conocimientos sobre nutrición y dominar las técnicas delicadas de manejo y con precisas indicaciones, lo que supone una sobrecarga de conocimientos, sobre los ya abundantes que exige la práctica quirúrgica.

Por ello, como su consecuencia, es lógico que tal parcela, altamente científica, se cultive como especialidad, si bien —y hay que alegrarse de ello— existen grupos de generalistas, como cirujanos e internistas, que militan entre sus cultivadores.

La aparición de esta revista, dedicada en especial a tales problemas, debe ser, pues, saludada con alegría y esperanza.

Y yo, personalmente, le deseo el éxito que el esfuerzo, entusiasmo y excelente formación de su mentor merece.» (Núñez Puertas A: Editorial, Boletín de SENPE, 1979, 1:4.)

Esta fue la introducción que el prof. Núñez Puertas hizo al primer Boletín de SENPE, que se publicó con ocasión de la primera Reunión Nacional de la SENPE, en Bilbao, un año y medio después de que se fundara la SENPE.

Se van a cumplir los veinte años de la fundación de la SENPE. Muy largo y fructífero ha sido el camino recorrido. Para conocer las impresiones «desde fuera» pero de alguien que en el comienzo nos prestó su apoyo, consejos y aliento le hemos pedido este artículo. El profesor Núñez Puertas, que además de médico cirujano es un gran humanista, a lo largo de su dilatada vida profesional ha dejado un enorme poso científico en Salamanca, Santiago, Valladolid, San Sebastián, y en su última etapa, cuando yo le conocí, en Madrid, donde sigue residiendo y participando activamente en los foros intelectuales.

(Nota del director)

En el editorial del n.º 1 del Boletín de la SENPE, publicado en el año 1979¹ y que tan amablemente me solicitó el doctor Culebras, con quien colaboré en el Departamento de Cirugía General y Digestiva del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, en que la naciente unidad de nutrición llegara a alcanzar el éxito que merecía —tan cargado de dificultades, como de prometedor futuro—, mostré mi apoyo como entusiasta e interesado iniciador.

Ahora, con estos comentarios personales que utilizaré para este nuevo editorial, que me solicitan 18 años después —aunque mi papel sea en la actualidad casi de mero espectador, pero con el mismo interés que entonces—, tengo que multiplicar mis elogios por el éxito ya alcanzado en la calidad científica de la revista, lo cual de por sí ya es un notable triunfo, pues según el criterio de Rem Koolhaas², conocido arquitecto urbanista, «el siglo XX ha sido una batalla perdida contra la cantidad».

Y aunque él se refiere al urbanismo, creo que lícitamente se podría extender a otros muchos aspectos de

Correspondencia: Prof. Adolfo Núñez Puertas
C/ Pontejos 1, 2º D
28012 Madrid

Recibido: 25-III-97.
Aceptado: 25-III-97.

la vida la existencia de esa derrota de la calidad, ante el ingente crecimiento de la cantidad, con el consiguiente aumento de la mediocridad.

Pero no ha sido así en la revista *Nutrición Hospitalaria* como órgano de la SENPE, pues afortunadamente, ha sido un claro ejemplo del extremo opuesto.

Así lo demuestra el editorial del número 4 del volumen X (julio-agosto de 1995), «El factor de impacto de *Nutrición Hospitalaria*»³, en el que se recogen las revistas sobre nutrición publicadas en todo el mundo incluidas en Index Medicus y Medline, y entre las que figura *Nutrición Hospitalaria* —editada en España y escrita en español—, pero con colaboraciones en inglés de los científicos que así lo deseen, bien sean españoles o extranjeros.

Pero para mí, constituye un ejemplo todavía más valioso el editorial del número 1 del volumen XI de enero-febrero de 1996, y titulado «El valor de la vida. Desarrollo de un sistema asesor de estrategia terapéutica» (SAETA)⁴.

¿Por qué despierta en mí tal interés ese bien intencionado intento?

Porque aunque los hombres tendemos a sobreestimar mucho la componente racional de nuestras realizaciones, por ser precisamente por eso por lo que creemos que nos coloca por encima de los animales y, sobre todo porque creemos que es por esa razón consciente, por lo que se ha llegado a conseguir todo el avance científico-técnico-cultural que ofrece la civilización occidental; sin embargo, en el editorial se admiten la dificultad de adquirir una amplia experiencia en el tratamiento de algunos pacientes, y se plantea la necesidad de conseguir valorar de una manera objetiva y cuantificable los resultados, sobre lo que han trabajado en los últimos años en el desarrollo de sistemas asesores, etc.

Y se antepone claramente «la vida» a otras consideraciones como las terapéuticas, y trata de aclarar el problema de cómo mejorar en la evaluación de conceptos tan complejos como la calidad y la expectativa de vida, así como los beneficios a obtener para el paciente, la posible utilidad del procedimiento terapéutico, y la eficacia del médico y del hospital.

En realidad de lo que se trata es de utilizar un planeamiento que nos permita utilizar más eficazmente las informaciones —con mucha frecuencia contradictorias—, que la evolución de los enfermos nos ofrecen y sobre cuya interpretación basamos no sólo el pronóstico de cada enfermo, sino también las futuras elecciones de las terapéuticas a realizar en casos semejantes.

La utilización de la ciencia empírica y de cuantas «pruebas» y resultados se utilicen no garantizarán, desgraciadamente, la deseada «objetividad», ya que, precisamente, fue su pérdida, el precio que pagó la ciencia actual por sus transcendentales descubrimientos, entre los que hay que valorar, el indeterminismo, la diferencia de significación entre la lógica formal y la lógica factual, así como el abismal cambio sufrido por la percepción.

Complejas e importantes cuestiones a las que he dedicado mi atención en estos últimos años, y de los criterios a que llegué a alcanzar, y que expuse en una mesa redonda en la Academia Médica de Bilbao⁵ y de los que aquí trataré de hacer un resumen.

Comprender la diferencia existente entre la letra y el espíritu de las leyes y de las reglas y las de los principios, es la única forma de poder interpretar correctamente los fenómenos observados por el hombre.

Las leyes y las reglas son precisas, deterministas, es decir, blancas o negras.

Los principios, por el contrario, son vagos, abstractos y suelen presentar numerosas excepciones, así como ofrecer grados variables en sus intrínsecas características y que, sobre todo, pueden cambiar con el tiempo por múltiples y variadas contingencias, tales como las sucedidas en las evoluciones científica y cultural.

La actuación de cualquier persona nunca se debe basar en prejuicios, por muy fundamentales que parezcan, y todavía mucho menos, si se trata de un médico, de un investigador, o de cualquier persona que tenga que tomar una decisión importante.

Su actitud debe ser la de considerar cuidadosamente todos los factores que concurren en aquel caso por mínimos que parezcan, y sólo después de haberlos sopesado y valorado muy meditadamente, elegir lo que se debería hacer entre las distintas posibilidades de las que se disponga en aquel momento, pues como dice un antiguo y anónimo proverbio: «Todo es cuestión de grado».

Pero desde Parménides⁶, es decir, desde seis siglos a. de C., todos los enunciados formales son verdaderos del todo o falsos del todo.

Con su célebre frase, «Sólo el Ser es; y el No-Ser no es», fue el primer representante del racionalismo determinista más estricto y de la lógica más cerrada, hoy conocida como lógica formal cuyos enunciados siempre son o blancos o negros, verdaderos del todo, falsos del todo, es decir, bivalentes.

Su ejemplo más representativo lo constituyen los enunciados y proposiciones matemáticas.

Heráclito⁷ con su «Todo cambia, todo fluye», podría ser el primer ejemplo de lógica de la contradicción, una lógica más abierta a la que se denominó lógica dialéctica, y que hoy se puede equiparar a la lógica factual, cuyos enunciados describen las cosas del mundo, la vida, el hombre, los animales, etc., que nunca son enunciados formales como los de las matemáticas, y por eso nunca son falsos del todo o verdaderos del todo, es decir, blancos o negros.

Su verdad, siempre relativa, cae entre la verdad y la falsedad total, entre el 1 y el 0, entre el blanco y el negro, es decir, en las múltiples tonalidades grises situadas entre ellos, por lo que nunca son bivalentes, sino siempre multivalentes, imprecisos o vagos.

Kosko⁸ llama a esto el problema de la discordancia: pues si el mundo es gris, la ciencia es siempre blanca o negra.

Pero los positivistas, y entre ellos hay que incluir a la mayoría de los científicos —y por lo tanto a los médicos—, aunque admitan teóricamente la discordancia de Kosko, es decir, que el mundo y sus cosas son grises, pero la ciencia es blanca o negra—, en la práctica lo niegan sistemáticamente *al dar a todos los enunciados lógicos factuales la categoría de lógicos formales* y, por lo tanto, siempre serán verdaderos o falsos al 100 por 100, como si fueran tautologías o teoremas matemáticos.

Nuestra ciencia, nuestras matemáticas y nuestra cultura, aceptan ese mundo de blancos y negros que no muta. No hay afirmación que no sea totalmente verdadera, o totalmente falsa, esto es bivalente.

Y la bivalencia significa que sólo existen dos posibles valores, dos únicas maneras de responder a cualquier pregunta de verdadero o falso.

La multivalencia, por el contrario, quiere decir que hay tres o más opciones, quizás un espectro infinito de ellas, tantas como infinitos son los matices grises existentes entre el blanco y el negro, y que suelen expresar todo aquello que el abogado, o el juez, quieren descartar cuando dicen: «responda sólo sí o no».

El positivismo lógico exige pruebas formales o matemáticas, tal y como el guardia de seguridad pide una identificación en firme, y no se conforma con que le digas que eres fulano de tal, pues si no puedes contrastar o demostrar matemáticamente lo que dices, no has dicho nada.

Y así suelen proceder los científicos y matemáticos que no se han incorporado, todavía, a los trascendentales cambios sucedidos en la ciencia, entre los que ya señalamos como los más importantes —al menos según mi falible criterio—, el indeterminismo, la diferente significación de la lógica formal y de la lógica factual, así como el abismal cambio sufrido por la percepción.

El ordenador digital, con sus ristas binarias de unos o ceros procesadas a alta velocidad, es el emblema del mundo de aquellos que siguen pensando en blanco y negro y, por lo tanto, creen en el triunfo del ordenador sobre la mente humana.

Kosko dice que en su universidad, cuanto más gris es el pelo de un «docente», más blanco y negro suele parecer su razonamiento.

Y si eso es allí ¿cómo será en nuestras universidades, tan conservadoras y rutinarias que, incluso pudieran ser merecedoras de aplicarles la dura denominación de «pseudo-universidades»?

Pero afortunadamente, existen también personas dotadas de ese «beneficioso inconformismo» —como parecen ser los componentes de la dirección y redacción de Nutrición Hospitalaria y, por supuesto, de muchos de sus colaboradores—, que con el mismo criterio tratan de mejorar, día a día, el contenido científico de la revista.

Bibliografía

1. Núñez Puertas A: Editorial. Boletín de SENPE, 1979, 1:4.
2. Rem Koolhaas ¿qué fue el urbanismo? *Revista de Occidente*, 1966, n.º 185:5. Editorial Fundación Ortega y Gasset, Madrid.
3. Culebras JM y García de Lorenzo A: El factor de impacto de Nutrición Hospitalaria. *Nutr Hosp*, 1995, 10:189-191.
4. Zarazaga A, García de Lorenzo A y Culebras JM: El valor de la vida. Desarrollo de un sistema asesor de estrategia terapéutica (SAETA). *Nutr Hosp*, 1996, XI:1-6.
5. Núñez Puertas A: Actas de la Academia de Medicina de Bilbao, en prensa.
6. Parménides: Sobre la Naturaleza, pp. 54 y 55. Ed. Aguilar, Buenos Aires, Argentina, 1975.
7. Heráclito: Fragmentos de la Escuela de Elea, pág. 22. Editorial Aguilar, Buenos Aires, Argentina, 1975.
8. Kosko, Bart: Pensamiento Borroso. La ciencia de la lógica borrosa, pág. 22. Crítica, Drakontos, Barcelona, 1995.

Revisión

Antioxidantes: ¿Una terapéutica de futuro?

T. Bermejo Vicedo y F. J. Hidalgo Correás

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

Resumen

En el presente trabajo de revisión se analiza la formación de radicales libres como consecuencia del metabolismo celular en los organismos aerobios y las acciones beneficiosas y perjudiciales de los mismos sobre las estructuras celulares. El equilibrio existente entre radicales libres y las denominadas defensas antioxidantes es clave para impedir el desarrollo de procesos nocivos a nivel celular y tisular.

De acuerdo con los conocimientos científicos actuales la producción en exceso en el organismo de radicales libres y el desbalance entre las concentraciones de éstos y de las defensas antioxidantes podrían estar relacionados con procesos tales como el envejecimiento y diversas patologías entre las cuales figuran cáncer, procesos isquémicos, demencia senil, diabetes, enfermedades pulmonares y pancreáticas, lupus eritematoso, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, artritis, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedades del sistema nervioso central y cerebro.

Según los resultados de numerosos trabajos de investigación realizados con la administración de diversas moléculas con actividad antioxidante, se comienza a vislumbrar cual será su papel en la terapéutica farmacológica para el tratamiento de un gran número de pacientes como quemados, traumatizados, sépticos, en shock, cirugía, trasplante, radiación o quimioterapia, síndrome de distress respiratorio, SIDA, etc.

Posiblemente nos encontremos ante una herramienta terapéutica de elevado interés en el área clínica, la cual se desarrollará en un futuro próximo al realizar ensayos clínicos que permitan confirmar su eficacia.

(*Nutr Hosp* 1997, 12: 108-120)

Palabras clave: Estrés oxidativo. Antioxidantes. Radicales libres.

Introducción

En los organismos aerobios se producen constantemente reacciones metabólicas de óxido-reducción que originan subproductos entre los que se encuentran los

ANTIOXIDANTS: A THERAPY OF THE FUTURE?

Abstract

In the present review piece, we analyze the formation of free radicals as a consequence of the cellular metabolism in aerobe organism, and the beneficial and harmful actions thereof on cellular structures. The balance existing between free radicals and the so-called antioxidant defenses, is a key factor for preventing the development of noxious processes at the cellular and tissue level.

In accordance with the present scientific knowledge, the excessive production of free radicals in the organism, and the imbalance between the concentrations of these and the antioxidant defenses, may be related to processes such as aging and several diseases, among which we find cancer, ischemic processes, senile dementia, diabetes, pulmonary and pancreatic diseases, lupus erythematosus, cirrhosis, intestinal inflammatory disease, multiple sclerosis, arthritis, arteriosclerosis, cardiovascular disease, diseases of the central nervous system and the brain.

According to the results of numerous research works conducted with the administration of several molecules with an antioxidant activity, one is beginning to see what their role will be in the pharmacological therapeutics for the treatment of a large number of patients such as those with burns, traumas, septic, shock, surgery, transplantation, radiation or chemotherapy, respiratory distress syndrome, AIDS, etc.

We may possibly be facing a therapeutic tool which is of great interest in the clinical area, which shall be developed in the near future, as clinical trials which permit confirmation of their efficacy are conducted.

(*Nutr Hosp* 1997, 12: 108-120)

Key words: Oxidative stress. Antioxidants. Free Radicals.

radicales libres (RL). Estos RL, moléculas altamente reactivas, comprenden a su vez las denominadas especies activas de oxígeno, radicales lipídicos y otras especies radicalarias¹⁻⁴.

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre la producción de estos RL y su neutralización, la cual es realizada por los compuestos denominados defensas antioxidantes. Los RL ocasionan daño de la estructura celular al alterar los componentes lipídicos de la membrana, así como los hidratos de carbono, enzimas, proteínas, y los ácidos nucleicos

Correspondencia: Teresa Bermejo Vicedo.
Servicio de Farmacia.
Hospital Severo Ochoa
Leganés. Madrid.

Recibido: 24-IX-1996.
Aceptado: 3-I-1997.

celulares, y esta acción va a ser prevenida por las defensas antioxidantes.

En procesos patológicos como sepsis, peritonitis, enfermedad neoplásica y enfermedad inflamatoria, se produce una activación del sistema inmune, originándose diversas moléculas de alto potencial biológico y cuyo objetivo es defender al organismo de la agresión y restaurar la función tisular. Entre estas moléculas figuran las citokinas, tales como interleukinas (IL) tipos 1-12, factor de necrosis tumoral (INF) e interferones, RL como el superóxido, hidroxilo y óxido nítrico, y otros oxidantes como el peróxido de hidrógeno. Estas moléculas tienen la capacidad de aumentar unas la producción de las otras (p. ej., el TNF y la IL-1 aumentan las especies de oxígeno reactivo y de óxido nítrico en macrófagos, e inversamente el aumento de TNF se observa en ciertas situaciones en la que la producción de RL está aumentada)¹.

Se estima que el desbalance entre los agentes pro-oxidantes y los antioxidantes es causa del envejecimiento y de numerosas patologías tales como el cáncer, procesos isquémicos, enfermedades pulmonares entre otras², siendo los órganos más afectados por un exceso de RL el hígado, riñón, cerebro y páncreas^{1,2,4}.

Actualmente se están llevando a cabo numerosos trabajos de investigación con un gran número de moléculas con actividad antioxidante, a fin de determinar su papel en la terapéutica farmacológica. Así, existen ensayos clínicos en los cuales se ha utilizado la terapia antioxidante en el tratamiento de pacientes tales como quemados, traumatizados, sépticos, en pancreatitis, isquemia, shock, cirugía, trasplante, radiación o quimioterapia, SIDA.

El presente trabajo de revisión tiene como objetivo reseñar el origen y acciones de las especies radicalarias, su intervención en el desarrollo de determinados procesos patogénicos, y el posible papel de la terapéutica antioxidante en estas situaciones.

I. Radicales libres: proceso de formación y acciones

En los organismos vivos existen numerosos compuestos químicos, con dos o más elementos, con e- apareados en unión covalente que les hace mantenerse de forma estable. Diversas causas pueden hacer desaparecer el enlace covalente perdiéndose la estabilidad de la molécula y produciéndose RL¹⁻⁴. Entre las causas que originan dicha ruptura están la presencia de RL preexistentes, energía y diversos enzimas^{1,4}.

Los RL son *especies químicas*, cargadas o no, que poseen un electrón (e-) desapareado en su orbital más externo, y por ello son altamente reactivas, ocasionando reacciones químicas en cadena que originan daño celular¹⁻³ y por ello es necesario que se establezcan mecanismos de defensa a fin de interrumpir dichas reacciones, lo cual puede ser realizado por un antioxidante o mediante la unión de dos RL⁴.

Entre los RL producidos en el organismo como subproductos del metabolismo y la respiración celular están las *especies activas de oxígeno* (EAO), los radicales lipídicos y los radicales relacionados con el grupo hemo⁴.

En los organismos aerobios el 98% del O₂, es necesario para la viabilidad celular y es utilizado como aceptor final de e- provenientes de la oxidación de los principios inmediatos, convirtiéndolo en agua. Interviene por tanto en numerosas reacciones básicas que generan compuestos intermedios que o son RL (EAO) o son moléculas inestables²⁻⁴, y por tanto en cualquier caso será necesario que actúen los compuestos antioxidantes antes mencionados a fin de impedir el posible daño celular. Las reacciones en las que interviene el oxígeno son, de forma esquematizada, las siguientes:

- 1) $O_2 + \text{energía} \rightarrow O_2^{\cdot}$ (oxígeno singlete).
- 2) $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2 H_2O$
- 3) $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot -}$ (radical superóxido)
- 4) $2 O_2^{\cdot -} + 2 H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ (hidroperóxido)
- 5) $O_2 + 2 e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
- 6) $O_2^{\cdot -} + H_2O_2 + 4 H^+ \rightarrow O \rightarrow H_2O + OH^{\cdot}$ (radical hidroxilo)

El oxígeno singlete y el peróxido de hidrógeno no son RL, pero son muy reactivos y capaces de originar daño celular.

Las principales fuentes *endógenas* de RL son la cadena de transporte electrónico mitocondrial, la actividad de enzimas intracelulares (oxididasas, ciclooxigenasas, lipoxigenasas, deshidrogenasas, peroxidadas) de los diferentes orgánulos (mitocondria, lisosomas, peroxisomas, núcleo, retículo endoplásmico, membrana plasmática y citosol), y la estimulación de leucocitos⁴. En la figura 1 puede observarse la disposición intracelular de los diferentes enzimas que intervienen en la formación de los RL.

Por otra parte existen agentes *exógenos* origen de RL tales como las radiaciones, el tabaco, solventes orgánicos, anestésicos, pesticidas, etc⁴.

Los RL ocasionan diversas acciones sobre el metabolismo de los principios inmediatos, que pueden ser el origen de daño celular, así:

1. Sobre los lípidos insaturados de la membrana celular producen pérdida de fluidez y lisis celular, como consecuencia de la lipoperoxidación lipídica.
2. Sobre los hidratos de carbono actúan alterando las funciones celulares tales como las asociadas a la actividad de las IL y la formación de prostaglandinas, hormonas y neurotransmisores.
3. Sobre las enzimas con grupos tioles (-SH) y otras proteínas, ocasionan inactivación y desnaturalización.
4. Sobre los ácidos nucleicos dañan el DNA y pueden producir mutagénesis y carcinogénesis.

Pero también el organismo utiliza los RL para la destrucción de bacterias y patógenos invasivos. Así,

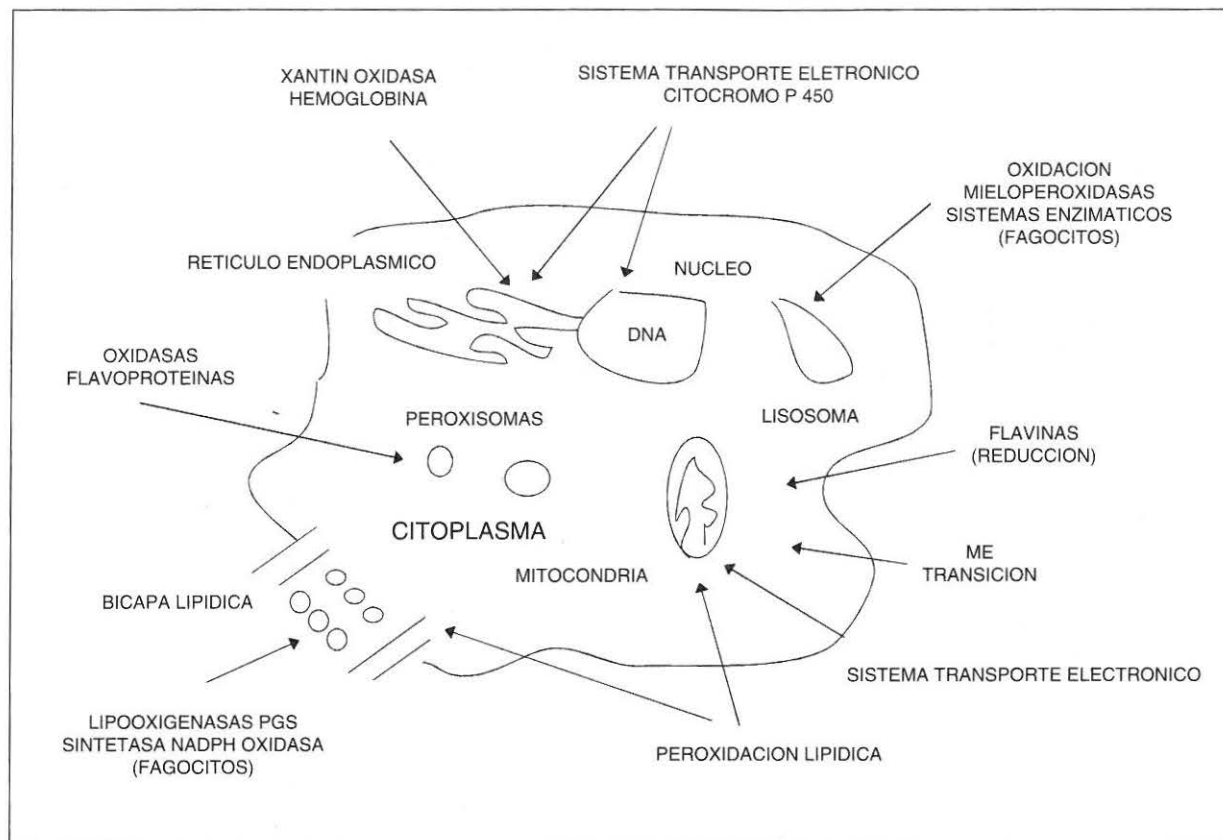


Fig. 1.—Disposición intracelular de las enzimas que genera radicales libres.

en la infección, los neutrófilos son células de defensa de primera línea que cuando se estimulan tienen la capacidad de tomar el O_2 y formar EAO; igualmente cuando se estimulan por la acción de la mieloperoxidasa pueden originar especies halogenadas que matan a las bacterias fagocitándolas en vacuolas⁴.

II. Radicales libres y sistema inmune

El incremento patológico de la producción de RL ocurre en respuesta a la agresión ocasionada al organismo. Los RL inician, propagan y regulan varios aspectos de la respuesta inmunoinflamatoria. Cuando el organismo es invadido por patógenos (shock séptico, peritonitis), o en traumas múltiples, shock hipovolémico, pancreatitis aguda, quemados, SDRA, neoplasias y enfermedades inflamatorias, se produce una *activación del sistema inmune*, dando lugar a una amplia gama de moléculas con alto potencial biológico para defender al organismo, destruir las células dañadas y aberrantes, y restaurar la función tisular. Moléculas tales como citokinas (IL 1-12, TNF, Interferones), RL (superóxido, $-OH^\bullet$, $-NO^\bullet$) y otros oxidantes (ácido hipocloroso y peróxido de hidrógeno) derivan de las células fagocíticas⁴.

Las *citokinas*, especialmente IL-1, TNF y IL-6, forman parte de numerosos compuestos de defensas antioxidantes produciendo las siguientes acciones¹:

- Estimulan la síntesis de glutatión (GSH), aumentando y manteniendo su contenido tisular. El efecto estimulador sobre esta síntesis depende en gran medida de la ingesta proteica (aminoácidos sulfurados).
- Incrementan las enzimas implicadas en el metabolismo del radical superóxido y del peróxido de hidrógeno.
- Disminuyen la proliferación de RL por inducción de la síntesis de sustancias tales como haptoglobulina, ferritina, ceruloplasmina (CP) que limitan la exposición de los tejidos a los iones Fe y Cu. La haptoglobulina, proteína de fase aguda, también actúa para reducir la cantidad de Fe disponible, en cantidades catalíticas, que es liberado de los glóbulos rojos destruidos como consecuencia del daño tisular y la infección. La concentración de CP también está aumentada debido a un gran número de agentes antiinflamatorios, tales como endotoxinas, IL-1, y TNF⁵⁻⁶. Sin embargo, la quelación de estos metales puede no ser completa en determinadas circunstancias, así por ejemplo la ferritina a pH menor de seis libera Fe, y ante la proximidad de fagocitos activados puede aumentar la producción de RL⁷.

terminados procesos patológicos se produce un desbalance del mismo acumulándose RL como resultado tanto del incremento en su generación como por deplección de las defensas antioxidantes (reductores, atrapadores o desactivadores de los RL)². En estas situaciones la administración de agentes que puedan neutralizar los RL o replecionar dichas defensas serán útiles para interrumpir la disfunción orgánica y el daño tisular.

Las *defensas antioxidantes* son compuestos naturales, que se encuentran en los compartimentos acuoso y lipídico del organismo y que inactivan las moléculas reactivas. En el compartimento acuoso encontramos *antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos*, que metabolizan RL y previenen su acumulación intracelular. Los *no enzimáticos* se encuentran de forma natural en la dieta y entre ellos figuran las vitaminas (vit. A, C, E, β -carotenos), taurina, cisteína y GSH. Estos absorben los RL del espacio intracelular e intravascular. Entre los *enzimáticos* figuran metaloenzimas conteniendo selenio, dos SOD (una en la mitocondria conteniendo Mn y otra en el citoplasma con Cu/Zn) y catalasas (conteniendo Fe)⁴.

Además de estos dos tipos de defensas existen *sistemas de secuestro* de los metales de transición. Los metales de transición intervienen en las reacciones redox que originan RL, por tanto deben existir sistemas indirectos para prevenir su propagación. Se ha demos-

trado que el H_2O_2 producido en el metabolismo del superóxido origina $-OH$ por la acción de la catalasa y metales de transición (Fe, Cu) que actúan como catalizadores. Por tanto es muy importante el almacenamiento seguro de estos iones metálicos¹. En este sentido el plasma y el fluido intersticial, que tienen bajos niveles de antioxidantes, presentan como principal defensa, para impedir la formación de OH^- , las altas concentraciones de proteínas tales como CP y transferrina, que secuestran iones metálicos¹¹. En la figura 3 se pueden observar la disposición intracelular de las diferentes defensas antioxidantes.

Posteriormente serán comentados el mecanismo de acción de las diversas moléculas utilizadas como antioxidantes en terapéutica.

IV. Papel de los nutrientes en las defensas antioxidantes

Según Grimble¹, los acontecimientos metabólicos que ocurren durante los procesos inflamatorios conllevan un coste nutricional asociado. Durante la inflamación se incrementa la demanda de proteínas, aminoácidos específicos y elementos traza, alguno de los cuales está involucrado en la producción y mantenimiento de las defensas antioxidantes. Por tanto la deficiencia de nutrientes podrá conducir a enfermedades inducidas por oxidantes^{1, 12}. Dicho autor establece la

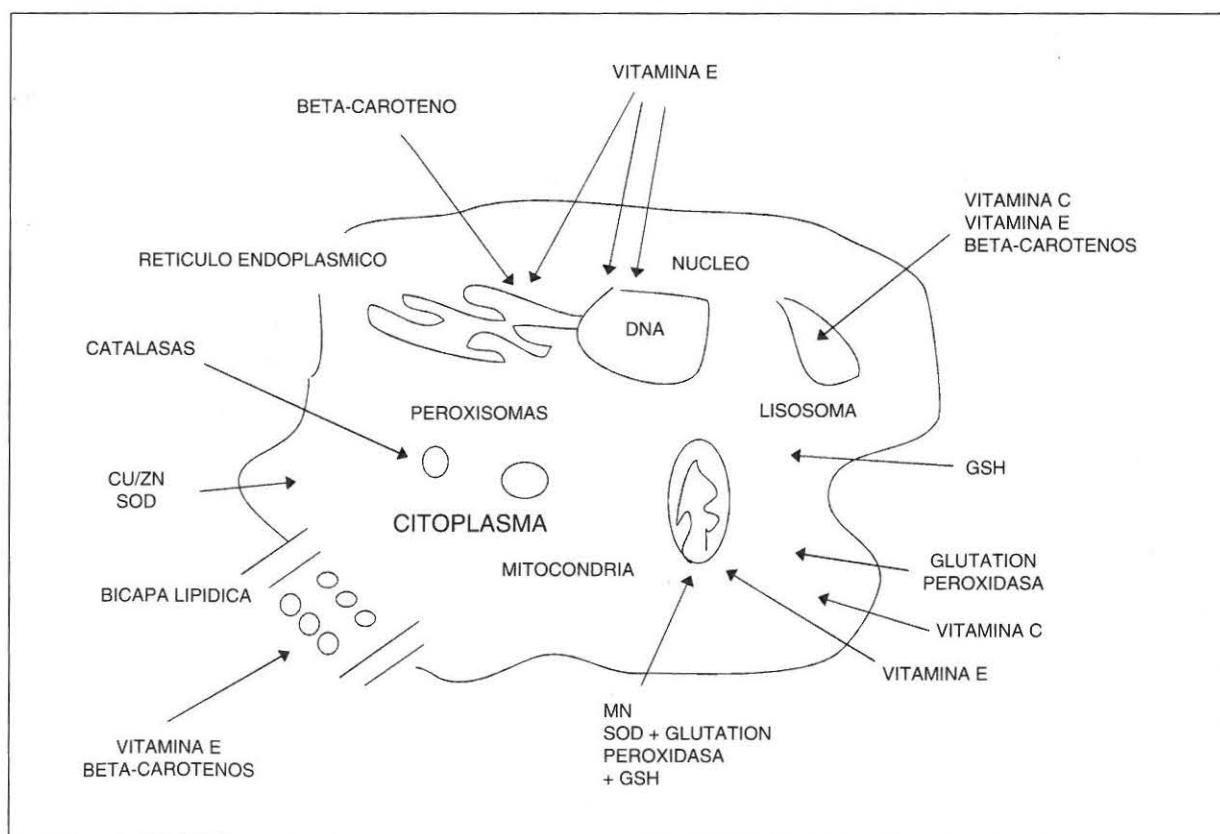


Fig. 3.—Disposición intracelular de las defensas antioxidantes.



relación entre los procesos patológicos que se citan y nutrientes implicados en ellos:

Fiebre	Requerimientos de energía
Defensas antioxidantes:	
— Glutathione	Cisteína, glicina, glutamina
— Enzimas antioxidantes	Cu, Mn, Zn, Se
— Nutrientes	Vitaminas A, C, E
Proteínas de fase aguda	Proteínas, aminoácidos específicos, Cu, Zn, Fe
Remodelación de tejido conectivo...	Proteínas, glicina, vit. C
Hematopoyesis	Proteínas, vitamina B ₁₂ , folato, Fe
Intensidad inflamatoria	Ácidos grasos no saturados ω3-ω6
Incremento de células inmunes y activación.....	Proteínas, glutamina, glucosa, vitamina, elementos traza

Cuando en la ingesta están limitados los substratos para el mantenimiento de las defensas antioxidantes, se producen procesos de adaptación, sintetizando el organismo unos compuestos en lugar de otros, según las fuentes de que dispone en ese momento. La nutrición por tanto puede ejercer importantes efectos sobre las defensas antioxidantes.

En animales de experimentación se han realizado diversos estudios. Así, en animales con inflamación pulmonar se ha visto que la taurina protege contra los oxidantes. Este aminoácido es el mayoritario en neutrófilos, pudiendo ejercer su efecto antiinflamatorio por interacción con el peróxido de hidrógeno y cloro en las reacciones de la mieloperoxidasa para producir taurina-cloramina (oxidante de muy baja reactividad). Sin embargo, actualmente son necesarios más estudios para determinar el papel de la taurina como antioxidante en la práctica clínica¹³.

También en animales se ha visto que una dieta baja en proteínas disminuye el contenido de GSH en hígado y pulmón^{6, 14, 15}. No se sabe si esto es debido a deficiencia proteica per se o deficiencia de aminoácidos constituyentes de este antioxidante (cisteína, glicina o glutamato)¹.

Igualmente se ha constatado que durante la inflamación están incrementados los requerimientos de aminoácidos sulfurados (metionina, cisteína) y aminoácidos metabólicamente relacionados (glicina, serina)¹. Askanaki y cols.¹⁶ han observado que en pacientes con trauma severo y sepsis, la concentración plasmática de serina, glicina y taurina estaban disminuidas en un 11,

35 y 45 % respectivamente. La glicina es un precursor de la serina y ésta forma el esqueleto precursor de la cisteína. Varios componentes tisulares como GSH y MT, que aumentan su síntesis en la inflamación, son especialmente ricos en aminoácidos relacionados con la cisteína. Tras procesos patológicos de fracturas y quemaduras la excreción urinaria de sulfuro está incrementada, aunque en menor grado que la de nitrógeno, lo que puede indicar una retención preferente de aminoácidos sulfurados. La disminución de la concentración plasmática de taurina en sepsis y trauma probablemente indica la transformación en cisteína como producto final para intervenir en la síntesis de moléculas con alto contenido en este aminoácido¹⁷.

Se ha comprobado que la cisteína es vital para mantener y aumentar el GSH tisular en situaciones en las cuales las citocinas como el TNF están activadas. El TNF puede incrementar la pérdida de GSH como se ha observado en pacientes con cáncer y SIDA. En individuos HIV+ asintomáticos se producen una disminución en la concentración de GSH en plasma, células inmunes y fluido pulmonar endotelial¹⁸, lo cual puede indicar que en esta enfermedad los requerimientos de aminoácidos sulfurados no han sido cubiertos. Puede existir un incremento de los requerimientos de cisteína en el SIDA para la síntesis de GSH desde los macrófagos alveolares, debido a que en estos pacientes estos últimos están activos y además presentan una producción excesiva de oxidantes y malonaldehído urinario^{19, 20}. Se ha comprobado que la administración de GSH en aerosol aumenta de forma significativa la concentración de GSH oxidado en el fluido endotelial, sugiriéndose un aumento de la utilización de este antioxidante²¹.

Estado actual de la terapéutica antioxidante

Se ha demostrado que el desequilibrio entre prooxidantes (O_2 , H_2O_2 , OH , $O_2^{\cdot-}$) y antioxidantes es causa del envejecimiento y de numerosas patologías tales como cáncer, procesos isquémicos, demencia senil, diabetes, enfermedades pulmonares y pancreáticas², lupus eritematoso, enfisema, síndrome de distress respiratorio (SDRA), cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, esclerosis múltiple, artritis²², arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedades del sistema nervioso central y cerebro y cataratas²³. También grupos poblacionales tales como alcohólicos, fumadores, malnutridos y cirróticos son especialmente susceptibles al ataque de RL, pues sus reservas antioxidantes están comprometidas.

De acuerdo con el estado del conocimiento actual, el tratamiento farmacológico de las patologías originadas por un desequilibrio entre la producción de oxidantes y los niveles de los sistemas naturales de defensa debe contemplar aspectos tales como el mantener un nivel adecuado de antioxidantes en la dieta, las interacciones positivas y negativas entre antioxidantes, y el uso de antioxidantes específicos en determinados estados patológicos².

Según Deby³ y de acuerdo con el mecanismo de acción de las sustancias empleadas, la terapia antioxidante puede clasificarse en:

1. Atrapadores de RL.
2. Quelantes de Fe.
3. Inhibidores de los sistemas enzimáticos y celulares.
4. Reforzadores de las enzimas protectora endógenas. Pudiendo ser estas moléculas lipofílicas o hidrofílicas, dependiendo del medio en el que realicen su función.

1. Se consideran *atrapadores estequiométricos* aquellas sustancias antioxidantes que reaccionan mol a mol (molécula-RL), y deben ser administradas a altas concentraciones. En este sentido, en animales se han ensayado el *manitol*, *ácido úrico*, *dimetiltiourea* y *dimetilsulfóxido*, sustancias que actúan atrapando radicales hidroxilos pero que son tóxicos a las concentraciones que serían necesario alcanzar en humanos³. Así, el ácido úrico producido en el metabolismo de las purinas es un potente antioxidante que interactúa directamente con el radical hidroxilo, protegiendo a los glóbulos rojos de la lisis por peroxidación²³.

Otras moléculas utilizadas con gran cantidad de grupos sulfhidrilo son, la *albúmina* que se ha ensayado para atrapar hidroperóxidos lipídicos y los *lazaroides* o *21-aminoesteroides*, que se han utilizado en la prevención del daño ocasionado por isquemia-reperfusion^{3,12}.

Los *flavonoides* han sido estudiados en ensayos clínicos, detectándose que su administración profiláctica disminuye la producción de RL en la reperfusion después del bypass en cirugía de reemplazamiento valvular³.

Otras sustancias antioxidantes atrapadores de RL con mecanismos de acción mixtos, y cuyos efectos son conocidos desde tiempo son las vitaminas A, E y C.

La *vitamina E* (*tocopherol*) es el mayor antioxidante de la membrana celular que previene el inicio y propagación de la peroxidación lipídica por RL, preservando la integridad de la misma. También se encuentra en fluidos, en el interior de la célula unida a LDL y otras moléculas lipídicas¹. Ejerce su acción atrapando RL en las membranas biológicas transformándose en radical tocoferilo (neutro y estable), el cual se regenera a vitamina E por la participación del GSH y la vitamina C^{1,3}. El tocoferol también puede reaccionar con el oxígeno singlete que posee alta capacidad mutagénica⁴.

La vit. E protege el ADN celular y previene el desarrollo de cáncer de colon, mama, hígado y piel. Su deficiencia causa alteraciones de la membrana celular, fundamentalmente en células reproductoras y glóbulos rojos, pudiéndose corregir la misma con la administración de selenio (Se), aminoácidos sulfurados u otros antioxidantes².

El β -*caroteno* es el mejor precursor de la vit. A, siendo un antioxidante útil que se encuentra en los lisosomas y membranas celulares. Reacciona con el oxígeno singlete ($O_2^{\cdot}$) produciendo oxígeno molecular, por ello es adecuado en procesos cancerosos inducidos

por UVA, y en el tratamiento de las porfirias donde la fotosensibilidad se debe a $O_2^{\cdot}$. Según algunos autores, la deficiencia de vit. A incrementa la susceptibilidad al cáncer, y puede inhibir la producción de tumores².

La *vitamina C* se reduce con la intervención del GSH y de la cisteína. Reacciona directamente con $O_2^{\cdot}$, OH y $O_2^{\cdot}$. Algunos trabajos indican que bajos niveles de vit. C están asociados a enfermedades cardiovasculares, reumáticas y respiratorias, algunas alergias, colitis ulcerosa y síndrome de malabsorción, cáncer gástrico, de pulmón, y leucemia linfocítica aguda².

Existe controversia en cuanto a la efectividad de los suplementos de vitaminas C y E en la práctica clínica. Así, Jhonston y cols.²⁴ indican que en individuos sanos la vit. C incrementa la concentración de GSH en eritrocitos, pero según se deduce de los resultados de los ensayos de Peck y Alexander²⁵, realizados en animales sometidos a cirugía, parece ser menos efectivo que la vitamina E. Otros estudios señalan que la vit. C es más efectiva en prevenir la oxidación de las LDL (implicadas en la enfermedad cardiovascular) que la vitamina E y la combinación de ambas es más efectiva que una sola²³.

2. Entre los agentes quelantes de Fe figura la *desferoxamina*, sustancia quelante del ión férrico que impide su transformación a ferroso. Sus efectos en humanos son contradictorios, habiéndose utilizado en el bypass cardiopulmonar para prevenir la formación de RL y la lipoperoxidación². Puede ser tóxico para el hombre, ocasionando hipotensión, por lo cual está limitado su uso en la situación antes mencionada¹².

3. En animales se han realizado estudios con *inhibidores de los sistemas enzimáticos y celulares*, tales como el *alopurinol* y su metabolito *oxipurinol*, análogos estructurales de la hipoxantina, pudiendo ambos bloquear la producción de anión superóxido por la xantina-oxidasa³.

También se ha estudiado la *pentoxifilina*, derivado de la xantina con propiedades antioxidantes, la cual en estudios clínicos realizados en la fase temprana de la sepsis han dado buenos resultados, disminuyendo la adherencia de neutrófilos, liberación de citokinas y de oxidantes. Según Youn¹², aunque la mayor parte de los ensayos clínicos se han realizado en sepsis, debería llevarse a cabo la evaluación de su uso en el período inmediatamente posterior a la agresión.

En los pacientes críticos existe una activación de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, pudiéndose producir RL. Por esto se ha propuesto el uso de *antiinflamatorios no esteroideos* (AINES) en estos pacientes, pero hasta el momento los estudios no son concluyentes, siendo por otra parte difícil diferenciar su acción entre la supresión de la producción de RL y la inhibición de los mediadores de la inflamación (leucotrienos y prostanoïdes). También es importante considerar que algunos AINES, como la fenilbutazona, pueden actuar como RL en presencia de hemoproteínas y H_2O_2 ³.

Estudios realizados en animales han determinado que la activación de la NADPH oxidasa puede ser in-

hibida por anestésicos locales, bloqueantes de los canales del calcio, AINES, y pentoxifilina. Otros agentes capaces de bloquear la *NO-sintasa* ejercerían un importante papel en la prevención de la aparición del NO- que interviene en diferentes enfermedades³.

4. Dentro del grupo de agentes *reforzadores de las enzimas protectores endógenos* figura la *SOD*, la cual tiene escasa penetración intracelular y vida media corta. Para mejorar sus características farmacocinéticas se ha vehiculizado en propilenglicol o liposomas²⁶, pero los efectos de esta enzima son controvertidos al igual que ocurre con las catalasas^{3,27}. Se ha demostrado que la administración conjunta de *SOD* y catalasa en patología cardíaca es eficaz para prevenir el aumento en la producción de hidroxilos y disminuir la degradación del ATP y el tamaño del infarto², aunque otros autores indican que la administración de ambas tiene el mismo efecto que la administración de *SOD* sola³.

Otros estudios ponen de manifiesto que la *SOD* inhibe la producción de tumores inducidos por agentes químicos².

Además de todos estos tipos de sustancias existen otras moléculas que también juegan un importante papel en la terapia antioxidante. Así se postula que bajas concentraciones en el organismo de *selenio*, el cual forma parte de la glutathion-peroxidasa, puede ser factor de riesgo de cáncer y enfermedades cardíacas^{28,29}.

Actualmente también se está determinando el papel del *Glutathion* y de la *N-acetilcisteína (NAC)* en la terapia antioxidante.

El *GSH* es un tripéptido de cisteína, glicina y ácido glutámico, de síntesis intracelular y fácilmente oxidable. Su papel principal es participar en la detoxificación, reacciones redox y en el almacenamiento y transporte de cisteína. Puede neutralizar RL por acción «scavenger» directa y por donación de hidrogeno vía glutathion peroxidasa. Este enzima es responsable de la detoxificación de H_2O_2 y lipoperóxidos^{2,30}.

El *GSH* participa en importantes funciones metabólicas, manteniendo los grupos -SH proteicos en estado reducido, lo cual es esencial para su correcta función. El *GSH* interviene regenerando de forma indirecta la vit. E a través del ácido ascórbico, debido a que regenera la vit. C que a su vez ha sido oxidada durante el proceso de regeneración de vit. E^{1,31}. También participa en la reducción del enlace disulfuro para contribuir en la biodisponibilidad de algunas vitaminas (B_1 y C), de aminoácidos como cisteína y proteger a la hemoglobina del daño peroxidativo a nivel de grupos SH-hemo².

Actúa como agente de defensa contra la carcinogénesis oxidativa, y por acción sinérgica con la vit. E bloquea la peroxidación lipídica². Juega un papel importante en el EPOC³², el daño pulmonar en el neonato³³ y asma³⁴.

En condiciones normales, la cisteína es el aminoácido limitante de la síntesis del *GSH*. La cisteína no puede administrarse i.v. por problemas de estabilidad y toxicidad, sin embargo análogos como la *NAC* au-

mentan los almacenes tisulares de *GSH*^{30,35}. Se han comprobado las propiedades «scavenger» de la *NAC* en diferentes ensayos clínicos, ya que su administración mejora la función renal, disminuye los requerimientos de fluidos, reduce el edema en el síndrome inflamatorio³⁵, mejora el pronóstico del paciente tras fallo hepático fulminante³⁶ y puede ser beneficioso en pacientes con SDRA³⁷⁻⁴⁰.

Según Scheltinga y cols.⁴¹, la glutamina constituyente del *GSH* protege a las células endoteliales de la oxidación y disminuye la expansión del fluido extracelular tras el estrés oxidativo.

El *carvedilol* es un fármaco antihipertensivo recientemente comercializado que posee propiedades antioxidantes las cuales van a influir en el efecto general que produce. La actividad antioxidante puede proteger al corazón de la isquemia o el daño por reperfusión, y produce una reducción en la lipoperoxidación que va a tener efectos importantes sobre la progresión de la arteriosclerosis⁴².

Es preciso señalar que es necesario continuar en la investigación de los antioxidantes utilizados actualmente en terapéutica así como en los posibles fármacos que puedan ocupar un lugar relevante en las patologías asociadas al desbalance entre oxidantes y antioxidantes. Es importante que se diseñen ensayos clínicos controlados con placebo para determinar las dosis óptimas a administrar de antioxidantes así como para disponer de datos sobre su toxicidad a grandes dosis. En este sentido para algunos autores la administración excesiva de antioxidantes puede afectar negativamente a procesos biológicos que requieran la producción de RL tales como el metabolismo del ácido araquidónico, la transcripción genética de citocinas y la destrucción de bacterias por fagocitosis. Además, si el organismo utiliza grandes recursos de antioxidantes podría interferir con importantes aspectos de la respuesta inmunoinflamatoria; de hecho hay estudios que indican que altas dosis de vit. C o E en presencia de bajos niveles de otros micronutrientes, pueden llegar a ser pro-oxidantes e incrementar el daño celular⁴³.

1. Interés de los antioxidantes en la práctica clínica

En cuanto a la utilización de los antioxidantes en la práctica clínica existe controversia en relación a los resultados de algunos de los estudios clínicos controlados con placebo y publicados recientemente en los cuales los suplementos antioxidantes no reducían la incidencia de patologías como los tumores, de hecho el número de pacientes con cáncer de pulmón y las muertes por enfermedad cardíaca se incrementaron con el consumo de dichos suplementos²³. Sin embargo, para otros autores la administración oral de antioxidantes reduce la mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cáncer².

Actualmente se dispone de diversos trabajos publicados referentes a la *utilización de los antioxidantes* en el tratamiento de patologías concretas.

Uden y cols.⁴⁴ consideran que el estrés oxidativo es el inicio del mecanismo patogénico de la *pancreatitis*, e indican que la terapia con micronutrientes puede ser útil en el tratamiento de la *pancreatitis recurrente y/o el dolor pancreático*. En un estudio doble ciego cruzado, controlado con placebo, comprobaron que aquellos a los que se administraban dosis diarias de Se (600 mcg), β -caroteno (9.000 UI), vit. C (54 g), vit. E (270 UI) metionina (2 g), presentaban una percepción del dolor significativamente menor a las diez semanas de tratamiento.

En pacientes con *enfermedad hepática crónica* la absorción y almacenamiento de vitaminas liposolubles está disminuida, encontrándose bajos niveles séricos de las mismas, estando también incrementada la lipoperoxidación. Cuando estos pacientes son sometidos a *trasplante hepático*, el daño por reperfusión produce un incremento en la producción de RL, los cuales no pueden ser antagonizados por estar disminuidas las defensas antioxidantes, originándose alteraciones hemodinámicas. Goode y cols.⁴⁵, en 12 pacientes sometidos a trasplante hepático, determinaron los niveles circulantes de vitaminas A, E y β -caroteno, índice de peroxidación lipídica y cambios hemodinámicos, detectándose niveles significativamente disminuidos de todas ellas, y concluyen que dichos pacientes se beneficiarían de la administración de terapia antioxidante antes de ser sometidos al trasplante hepático.

Por otra parte, Harrison y cols.⁴⁶ encontraron un aumento de la supervivencia en pacientes con *fallo hepático fulminante inducido por paracetamol*, tras la administración temprana de NAC vía i.v. (50-150 mg/kg), pues ésta previene la necrosis hepática al reemplazar las reservas reducidas de GSH. Aunque se desconoce el porqué de este efecto beneficioso, los autores estiman que es debido al hecho de que la NAC aumenta el aporte de oxígeno y consumo del mismo tras producirse una sobredosis de paracetamol.

También se han administrado en la *enfermedad venoclusiva hepática*, complicación común de la terapéutica *postrasplante de médula ósea*, y cuyas causas son al parecer la producción de RL que ocluyen el flujo hepático así como el descenso de determinados antioxidantes. Nattakom y cols.⁴⁶ describen un caso de un paciente sometido a este tipo de trasplante en el cual el tratamiento con 400 mg/día de vit. E y 20 g de glutamina en dosis divididas, produjo mejoría clínica, de los parámetros bioquímicos y de la función hepática.

En el *trasplante de riñón* se cree que el daño por isquemia reperfusión está asociado con la lipoperoxidación, y que la inhibición de ésta con antioxidantes mejoraría la función del riñón trasplantado. En estudio controlado con placebo sobre 30 pacientes sometidos a trasplante, se administró por vía i.v. y antes del comienzo de la reperfusión, una solución multivitamínica conteniendo 5,5 mg de retinol palmitato, 500 mg de ascorbato y 5 mg α -tocoferol acetato. Se valoró el contenido plasmático de malonaldehído como índice

de la lipoperoxidación. El grupo control mostró un incremento transitorio de la lipoperoxidación, mientras que ésta disminuyó de forma estadísticamente significativa en aquellos que recibieron el preparado multivitamínico. En los primeros días postrasplante las cifras de creatinina en el grupo problema fueron significativamente más bajas, con un aclaramiento significativamente mayor, diferencias que se anularon desde el sexto día, estimando por ello que los preparados multivitamínicos pueden ser importantes en la reducción del daño por reperfusión en el trasplante⁴⁷.

Para prevenir el daño oxidativo asociado a la *isquemia y reperfusión* se ha utilizado la vitamina E^{48,49}, derivados del GSH, NAC y carvedilol⁴². El tratamiento con γ -glutamyl-etil-éster (derivado GSH) puede incrementar la concentración de GSH reducido intracelular demostrando como resultados una reducción dosis-dependiente del tamaño del infarto en un modelo canino de reperfusión-oclusión⁵⁰. Sin embargo, en otro ensayo realizado en 23 perros a los que se les administró NAC antes y después de la reperfusión tras oclusión de la arteria coronaria, no se observó un incremento del GSH total o de la actividad de la GSH-peroxidasa en la zona biopsada⁵¹.

Algunos estudios preliminares con SOD han demostrado su eficacia para mejorar la *función renal y supervivencia postrasplante*. Sin embargo, en un estudio en pacientes sometidos a trasplante renal no se encontró diferencia en cuanto a rechazo al administrar 200 mg SOD o placebo dos a diez minutos antes de la reperfusión del órgano trasplantado⁵².

Se ha investigado la administración de GSH para prevenir la *nefrotoxicidad de la isquemia renal* y la consiguiente producción de RL. Así, Amano y cols.⁵³ administraron una dosis total de 200 mg/kg de GSH i.v. a 10 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de bypass cardiopulmonar, obteniéndose un efecto beneficioso sobre la función renal en virtud de sus propiedades antioxidantes y también posiblemente por una acción vasodilatadora al incrementar la filtración glomerular.

En pacientes *traumatizados* existe una disfunción en la locomoción de los neutrófilos, producida en parte como resultado de la autooxidación, obteniéndose bajos niveles séricos de ácido ascórbico y α -tocoferol. En un estudio controlado frente a placebo sobre 46 pacientes con trauma, los autores demostraron que la administración conjunta de 200 mg de ácido ascórbico y 50 mg de tocoferol por vía i.v. corrige la disfunción de los neutrófilos, aunque su aporte por separado también produce un efecto beneficioso²⁷.

También se están realizando estudios en pacientes con *trauma cerebral* para determinar la eficacia de la SOD^{54,55}.

Es un hecho constatado que el *consumo de alcohol* puede provocar estrés oxidativo. Lecomte y cols.⁵⁶ en 102 alcohólicos, sin daño hepático severo, determinaron los niveles plasmáticos de Se, α -tocoferol y ácido ascórbico, así como el grado de peroxidación lipídica.

Al analizar los resultados comparados frente a adultos sanos no bebedores, encontraron que los alcohólicos crónicos presentan incremento de la lipoperoxidación lipídica, existiendo además bajas concentraciones plasmáticas de Se, vit. E y ácido ascórbico, siendo los niveles de este último los más directamente influidos por el consumo de alcohol. Recientemente, en un estudio doble ciego randomizado en pacientes con *cirrosis alcohólica* y deficiencia de Se se ha determinado que la administración de 200 mcg/día durante dos meses de Se incrementa los niveles en plasma de Se y de Se-Gpx, no afectando la peroxidación y los parámetros inmunológicos⁵⁷.

En neonatos se ha demostrado que el Cu (potente pro-oxidante) puede acumularse en ellos por un exceso en la ingesta o una disminución en la excreción. Los autores determinaron *in vitro* la capacidad del plasma de los neonatos para inhibir la peroxidación lipídica, encontrando que estos niños tienen capacidad limitada para inhibir la oxidación inducida por Cu⁵⁸. También se ha determinado que las altas concentraciones plasmáticas de aminoácidos que poseen en el cordón umbilical previenen la lipoperoxidación en presencia de Fe libre⁵⁹.

Existe controversia en cuanto a protección del riesgo en el *cáncer* con la administración de vitaminas antioxidantes. Aunque los estudios controlados en humanos son limitados, los datos sugieren que la vit. E y otros antioxidantes pueden disminuir la incidencia de esta patología. En varios estudios los sujetos con altas concentraciones séricas de vit. E y otros antioxidantes tenían menor riesgo de ciertos tipos de tumores que aquellos en los que dichas concentraciones séricas eran menores⁶⁰. Otros estudios no han mostrado relación significativa entre concentraciones séricas de antioxidantes y el subsecuente riesgo de cáncer, o han mostrado únicamente relación con un solo tipo de antioxidantes^{61, 62}. Greenberg ER y cols.⁶³, en un estudio en el que se administró durante cuatro años β -caroteno, ácido ascórbico, α -tocoferol, tanto separadamente como en asociación, encontraron que dicho tratamiento no protegió del *adenoma colorrectal* recurrente en pacientes a los que previamente, antes de incluirse en el estudio, se les había extirpado el adenoma.

Wadleigh y cols.⁶⁴, en un estudio randomizado doble-cego controlado con placebo se evaluó la eficacia de la aplicación tópica de un mililitro de una solución oleosa de vit. E a concentración 400 mg/ml dos veces al día durante 5 días frente a placebo en el tratamiento de la mucositis de pacientes oncológicos que recibían quimioterapia, encontrando curación de las úlceras de forma estadísticamente significativa en el grupo de la vit. E.

En animales de experimentación con *quemaduras de tercer grado* se evaluó el efecto de altas dosis de vit. C sobre la reducción de la cantidad total de fluidos a administrar. El rendimiento cardíaco en el grupo que recibió 340 mg de vit. C fue significativamente

te mayor que en el grupo control, pero no hubo diferencias significativas en relación a los que recibieron la terapia estándar dos horas antes y después de la agresión. La administración de altas dosis de vit. C redujo el volumen de líquido a administrar manteniendo el rendimiento cardíaco. Los autores proponen la administración en el hombre de dosis equivalentes de 24 g/día en esta situación clínica, aunque deberían realizarse ensayos clínicos para comprobar la toxicidad y efectos secundarios de las altas dosis⁶⁵.

En el *paciente crítico*, el estrés oxidativo es un problema multifactorial ocasionado entre otros por la terapia oxigénica, la inflamación pulmonar, una inadecuada nutrición y bajos niveles plasmáticos de vit. E. Para algunos autores si la severidad del *estrés oxidativo* pudiese reducirse con substratos nutricionales, se podrían beneficiar de una intervención nutricional temprana, siendo los substratos de interés en este sentido la albúmina, vits. E y C y β -caroteno, indicando como suplementación adecuada por vía enteral o parenteral dosis de 50-60 UI/día de vit. E y 500 mg/día de vit. C²². Evidentemente se necesitan más ensayos clínicos para determinar el uso de suplementos antioxidantes en pacientes críticos, y definir claramente su dosis, duración de tratamiento y vía de administración^{31, 65}.

Se especula sobre el papel positivo que pudiesen ejercer los antioxidantes para mejorar el metabolismo y la función ventricular tras la *cirugía cardíaca*. Yau y cols.⁶⁷, en estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, frente a placebo encontraron que la administración oral de 300 mg/día durante dos semanas de vit. E es efectivo en el pretratamiento de pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de bypass coronario. También en ratas se ha demostrado que el pretratamiento con vit. E mejora la supervivencia cuando tras ser sometidas a *cirugía mayor* se desencadena un proceso séptico, pues dicha vitamina neutraliza la acción de los RL generados en la sepsis⁶⁸.

Se están realizando diversos trabajos relativos al papel de los antioxidantes en la inmunidad, y más concretamente en el *SIDA*. Wang Y y cols.⁶⁹ investigaron el papel regulador de la vit. E sobre la cinética de la producción de citokinas durante la progresión del *SIDA* en ratones, encontrando que 8 semanas de suplementación de vit. E antes del desarrollo del *SIDA* restauraron significativamente las células «natural killer» y la producción de IL-2 e IFN- γ , suprimidos por la infección del retrovirus. La vit. E mejora la función inmune, disminuyen los efectos adversos de la sepsis⁶⁸ y mejora la resistencia en paciente HIV+ disminuyendo la disfunción retroviral inducida y restaurando las funciones inmune⁶⁹. También en el *SIDA* se ha estudiado el papel del dietiltiocarbamato (antioxidante de actividad semejante a glutatión peroxidasa) estimándose que reduce la progresión de enfermedades oportunistas en esta patología¹. Por último, los resultados de la investigación llevada a cabo por Baruchel y Wainberg²¹ han concluido que la zidovudina

produce un enlentecimiento en el desarrollo de SIDA por incrementar el contenido plasmático de GSH.

Estudios epidemiológicos muestran una gran correlación inversa entre el nivel de antioxidantes en plasma y el riesgo de *enfermedad cardiovascular*, siendo el factor más significativo de la misma la vit. E; así el número de muertes por enfermedad coronaria se redujo un 40% en pacientes que consumían 100 UI/día de vit. E, comparando con aquellos en los que la ingesta fue más baja⁷⁰. En otro estudio epidemiológico se demostró una relación inversa entre la ingesta de α -tocoferol y la enfermedad coronaria⁷¹. La mayor reducción del riesgo se observó con suplementos de α -tocoferol iguales o superiores a 100 UI/día durante dos años. El incremento de dosis (250 UI/día) no produjo mejor respuesta. Actualmente se están realizando ensayos clínicos prospectivos para determinar la veracidad de este hecho. Otros datos publicados en ancianos que sugieren el riesgo de *ataque cardíaco* está inversamente relacionado con el nivel plasmático de vit. C, y por tanto la ingesta de ácido ascórbico debería establecerse según la edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular⁷².

En relación a la *arterioesclerosis*, dosis de 100 UI/día de α -tocoferol en pacientes sometidos previamente a bypass, produjo una disminución de la progresión de esta enfermedad⁷³. Sin embargo, no han encontrado correlación entre la administración de suplementos de ácido ascórbico y su influencia sobre la progresión de la enfermedad coronaria^{70,71}.

Los resultados de algunos trabajos realizados en ancianos indican que los suplementos de vits. C y E producen un descenso del *nivel de lipoperoxidos* en sangre⁷⁴. Estos resultados son compartidos por otros autores que han encontrado que si bien los lipoperoxidos son inicialmente mayores en este grupo de edad, las cifras descendieron a los niveles alcanzados en jóvenes cuando se administraron durante tres meses suplementos con vits. C, E, B₆, β -caroteno, Zn y Se⁷⁵.

Szczeklik y cols.⁷⁶ señalan que en sujetos hiperlipidémicos, la administración diaria de vit. E reduce la lipoperoxidación. También se estima que la vit. E disminuye la agregación plaquetaria *in vitro*, pues previene la peroxidación del ácido araquidónico e inhibe así la síntesis de prostaciclina, por tanto el papel de esta vitamina sobre la *agregación plaquetaria* podría ser significativa⁷⁶. Otras investigaciones en adultos sanos⁷⁷ concluyen que la suplementación diaria de 400 UI de vit. E durante 4 semanas, redujo de forma significativa la adhesión plaquetaria.

En pacientes con *artritis reumatoide* aunque el tocoferol sérico es normal, la concentración de antioxidante en fluido sinovial está severamente deplecionada¹³. La vit. E ha sido utilizada con éxito para evitar el dolor en pacientes con *osteoartritis*^{2,78,79}. Datos de un estudio⁷⁹ doble ciego en pacientes con esta patología demostraron que la vit. E mejora el dolor y la movilidad, disminuyendo la necesidad de aportes de analgésicos. Según Smidt⁸⁰, la vit E es tan efectiva co-

mo el diclofenaco en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

En el *síndrome inflamatorio agudo* se originan una gran cantidad de RL que producen citopatogénesis, depleccionándose los almacenes de GSH reducido, el cual actúa como citoprotector. Algunos autores postulan que en esta patología la utilización temprana de acetil colina, precursor del GSH, regeneraría rápidamente a nivel intracelular el GSH-reducido, aumentando por tanto las defensas antioxidantes³².

Otra patología en la cual se estima que el aporte de antioxidantes puede ser eficaz es en *síndrome del distrés respiratorio agudo* (SDRA). En estudio doble ciego, randomizado sobre 30 pacientes con SDRA, se determinó el efecto de la administración i.v. de NAC a dosis de 150 mg/kg cada 4 h durante 72 h, con una dosis total de 550 mg/kg. La concentración de cisteína en plasma se elevó con la dosis de carga descendiendo a niveles inferiores cuando se instauraron dosis de mantenimiento. La concentración de GSH en plasma y glóbulos rojos aumentó dentro de las primeras 24 h, alcanzando un pico a las 96 h, y disminuyendo tras la interrupción de la terapia. La fisiología cardiopulmonar se benefició por esta terapia, produciéndose además una disminución de los edemas, con mejora de la resistencia vascular periférica, y del suministro y consumo de oxígeno³⁷.

Mendez y cols.⁸¹, en macrófagos alveolares de conejo, tratados con vit. E (50-100 mcg/ml) o NAC (0,1-10 mmol/l), y estimulados por endotoxina liposacárida, valoraron la formación de TNF, actividad procoagulante y Pg E2, encontrando que la activación de los macrófagos puede bloquearse por los niveles de vit. E y NAC, y por tanto la utilización de antioxidantes podría ser útil en enfermedades como el SDRA y el fallo multiorgánico donde se produce una gran activación de los aquellos.

El importante papel de las vitaminas antioxidantes también se ha constatado en un estudio epidemiológico donde se encontró que el riesgo de *cataratas* en adultos mayores de 55 años se reduce con la suplementación diaria de vits. E, C o combinación de dos antioxidantes⁸².

Existe un desequilibrio entre antioxidantes-oxidantes en la *diabetes* y evidencia de que el estrés oxidativo aumenta el riesgo de complicaciones vasculares en esta patología, por lo cual podría ser útil el tratamiento con antioxidantes. En conejos diabéticos con nefropatía se valoró el resultado de la administración de 50 mg/kg/día durante dos meses de vit. E, encontrándose que ésta previene parcialmente la nefropatía desarrollada al mejorar el control metabólico y reducir el estrés oxidativo⁸³.

Conclusiones

Desde hace tiempo es conocido el papel que juegan las sustancias antioxidantes del organismo sobre el

destino de las especies radicalarias que se generan durante los procesos metabólicos, y también son conocidos los requerimientos diarios de algunas de las sustancias que, o bien van a intervenir en la formación de moléculas antioxidantes o bien actuarán como antioxidantes «per se».

Sin embargo son necesarios muchos más estudios para establecer definitivamente el papel del daño oxidativo ocasionado por los RL en la patogénesis de varias enfermedades.

Asimismo es necesario determinar mediante ensayos clínicos randomizados controlados cual será la mejor terapia antioxidante y el momento óptimo para su administración, considerando que probablemente, y debido a las múltiples fuentes y efectos de los RL, será necesario establecer una terapia antioxidante combinada.

Bibliografía

- Grimble RF: The maintenance of antioxidant defenses during inflammation. En: DW Wilmore y Carpentier YA: *Metabolic support of the critically ill patient*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1993.
- Cortés Saavedra MP, Fernández Bernardo E y Cárdenas Díaz AM: Antioxidantes y especies activas del oxígeno: importancia biológica y clínica. *Farmacoterapia*, 1990, 7:246-53.
- Deby C, Hartstein G, Deby-Dupont G y Lamy M: Antioxidant Therapy. Bion J. Bouchardi H, Dellinger RP, Dobb GJ Editors. Currents topics in intensive care n° 2. Edited by W.B. Sanders Co. London, 1995, p. 175-205.
- Bendich A: Antioxidant nutrients and immune functions-introduction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1990, 262:1-12.
- Barber EF y Cousin RJ: Interleukin-1-stimulated induction of ceruloplasmin synthesis in normal and copper deficient rats. *J Nutr*, 1992, 118:375-381.
- Pathirana C y Grimble RF: Taurine and serine supplementation modulates the metabolic response to tumor necrosis factor- α in rats fed a low protein diet. *J Nutr*, 1992, 122:1369-1375.
- Fairburn K, Grootveld M, Ward RS y cols.: A-tocopherol, lipids and lipoproteins in knee joint synovial fluid and serum from patients with inflammatory joint disease. *Clin Sci*, 1992, 83:657-664.
- Chaudri GC: Reactive oxygen species facilitate the in vitro and in vivo lipopolysaccharide-induced release of tumor necrosis factor. *J Immunol*, 1989; 143:1290-94.
- Murell GAC, Francis MJO y Bromley L: Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J*, 1990, 235:659-665.
- Matsubara T y Ziff M: Superoxide anion release by human endothelial cells: synergism between a phorbol ester and a talcum ionophore. *J Cell Physiol*, 1986, 127:207-210.
- Eddleston JM y Braganza JM: Antioxidants. The pivotal key to the management of protease-linked acute pancreatitis. En: Mutz NJ, Koller W, Benzer H (eds.): *7th European Congress on Intensive Care Medicine*. Bologna (Italy). Monduzzi Eds., 1994:41-46.
- Youn Y-K, LaLonde C, Demling R: Trends in shock research: Use of antioxidants therapy in shock and trauma. *Circ Shock*, 1991, 35:245-249.
- Grimble RC: Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation: theory and practice. *New Horizons*, 1994, 2:175-185.
- Ku G, Doherty NS, Schmidt LF, Jackson RL y Dinerstein RJ: Ex vivo lipopolysaccharide-induced interleukin-1 secretion from murine peritoneal macrophages by probucol, a hypocholesterolemic agent with antioxidant properties. *FASEB J*, 1990, 4:1645-1653.
- Deneke SM y Fanburg BL: Regulation of cellular glutathione. *Am J Physiol*, 1989, L163-173.
- Askanazi J, Carpentier YA y Michelsen CB: Muscular plasma amino acids following injury: influence of intercurrent infection. *Ann Surg*, 1980, 192:78-95.
- Larsson J, Liljedahl SO, Martensson J y cols.: Urinary excretion of sulfur amino acids and sulfur metabolites in burned patients receiving parenteral nutrition. *J Trauma*, 1982; 22:656-663.
- Sword JT, Pope AL y Hoekstra WG: Endotoxin and lipid peroxidation in selenium and vitamin E deficient and adequate rats. *J Nutr*, 1991, 121:251-257.
- Crystal RG: Oxidants and respiratory tract epithelial injury: pathogenesis and strategies for therapeutic intervention. *Am J Med*, 1991, (suppl 3C):39S-44S.
- Sonnerborg A, Carlin G, Akerlund B y Jarstrand C: Increased malondialdehyde in patients with HIV infection. *D Scand J Inf Dis*, 1998, 20:287-290.
- Baruchel S y Wainberg MA: The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *J Leuk Biol*, 1992, 52:111-114.
- Grant JP: Nutritional support in critically ill patients. *Annals of surgery*, 1994, 220:610-616.
- Sardesi V: Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract*, 1995, 10 (1):19-25.
- Jhonston CS, Meyer CG y Srilakshmi JC: Vitamin C elevates red blood cell glutathione in healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:103-105. (Ref 23 de IB).
- Peck MD y Alexander JW: 4 Survivalin septic guinea pigs is influenced by vitamin E, but not by vitamin C in enteral diets. *JPEN*, 1991, 15:433-436.
- Jadot G, Vaille A, Maldonado J y cols.: Clinical pharmacokinetics and delivery of bovine superoxide dismutase. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 28:17-25.
- Maderazo EG, Woronick CL, Hickingbotham N, Jacobs L y Bhagavan HN: A randomized trial of replacement antioxidant vitamin therapy for neutrophil locomotor dysfunction in blunt trauma. *The Journal of trauma*, 1991, 31:1142-1150.
- Salonen JT, Salonen R, Lappetelainen R, Maenpaa PH, Alftham G y Pusica P: Risk of cancer in relation to serum concentration of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data. *BMJ*, 1985, 290:417-20.
- Willett WC, Polk BF, Morris JS y cols.: Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet*, 1983, 2:130-134.
- Lomaestro BM y Malone M: Glutathione in health and disease pharmacotherapeutic issues. *The Annals of Pharmacotherapy*, 1995, 29:1263-1273.
- Kelly F: Vitamin E supplementation in the critically ill patient: Too narrow a view? *Nutr Clin Pract*, 1995, 9:141-145.
- Bridgeman MME, Marsden M, Selby C, Morrison D, Mac Nee W: Effect of N-acetyl cysteine on the concentrations of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid and lung tissue: *Thorax*, 1994, 49:670-5.
- Griggs J, Barber A, Silverman M: Bronchoalveolar lavage fluid glutathione in intubated premature infants. *Arch Dis Child*, 1993, 69:49-51.
- Smith LJ, Houston M y Anderson J: Increased levels of glutathione in bronchoalveolar lavage from patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147:1461-4.
- Henderson A y Hayes P: Acetylcysteine as a cytoprotective antioxidant in patients with severe sepsis: potential new use for an old drug. *Ann Pharmacother*, 1994, 28:1086-8.
- Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Alexander GJM y Williams R: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*, 1991, 324:1852-7.
- Bernard G: N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am J Med*, 1991, 91 (3C):54S-59S.
- Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverriere MC, Ritz R y Perret C: N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. *Chest*, 1994, 105:190-4.
- Pacht ER, Timerman AP, Lykens MG y Merola AJ: X Defi-

- ciency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1991, 100:1397-403.
40. Bunell E y Pacht ER: Oxidized glutathione is increased in alveolar fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148:11748.
 41. Scheltinga M, Young LS, Benfell K y cols.: Glutamine-enriched intravenous feeding attenuate extracellular fluid expansion after a standard stress. *Ann Surg*, 1991, 214:385-95.
 42. Cleland JGF y Swedberg K: Carvedilol for heart, with care. *Lancet*, 1996, 347:1199-1200.
 43. Herbert V: The antioxidant supplemental myth. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60:157-8.
 44. Uden S, Bilton D, Nathan L y cols.: Antioxidants therapy for recurrent pancreatitis: placebo controlled trial. *Aliment-Pharmacol-Ther*, 1990, 4 (4):357-371.
 45. Goode HF, Webster NR, Howdle PD y cols.: Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1994, 19:354-359.
 46. Nattakom T, Charlton A, Wilmore D: Use of vitamin E and glutamine in the successful treatment of severe veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Nutr Clin Pract*, 1995, 10 (1):16-18.
 47. Rabl H, Khoschshorur G, Colombo T y cols.: A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance. *Kid Int*, 1993, 43:912-917.
 48. Yamamoto M, Shima K, Uozumi T y cols.: A possible role of lipid peroxidation in cellular damages caused by cerebral ischemia and the protective effect of alpha tocopherol administration. *Stroke*, 1983, 14:977-82.
 49. Fujimoto S, Mizoi K, Yoshimoto T, Suzuki J: The protective effect of vitamin E on cerebral ischemia. *Surg Neurol*, 1984, 22:449-54.
 50. Hoshida S, Kuzuya T, Yamashita N y cols.: Gamma-glutamylcysteine ethyl ester for myocardial protection in dogs during ischemic and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24:1391-7.
 51. Forman MB, Puett DW, Cates CU y cols.: Glutathione redox pathway and reperfusion injury. *Circulation*, 1989, 80:1795-804.
 52. Anonymous: Superoxide dismutase has wide clinical potential. *Drugs & Therapy Perspectives*, 1995, 6:8-9.
 53. Amano J, Suzuki A, Sunamori M y cols.: Salutary effects of reduced glutathione on renal function in coronary artery bypass operation. *J Am Coll Surg*, 1994, 179:985-9.
 54. Stein J: PEG-SOD offers new hope for patients with severe head injury. *Inpharma*, 1993, 899:15.
 55. Henahan S: Latest products of neural research. *Inpharma*, 1994, 968:17.
 56. Lecomte E, Herberth B, Pirollet P y cols.: Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60:255-61.
 57. Van Gossum A, Portal B, Le Moine O y cols.: Effect of oral selenium supplementation on peroxidative and immunological parameters in patients with alcohol-related cirrhosis. *Clinical Nutrition*, 1996, 15:10. Abstracts of the 18 th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Geneva 8-11 September 1996.
 58. Lindeman JHN, Lentjes EGWM y Berger HM: Diminished protection against copper, induced lipid peroxidation by cord blood plasma of preterm and term infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1995, 19:373-375.
 59. Berger TM, Polidori C, Evans PJ, Halliwell B, Morrow J y Frei B: Pro- or antioxidant activity of ascorbic acid in the presence of "free" iron in plasma of preterm infants? *Clinical Nutrition*, 1996, 15:6. Abstracts of the 18 th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Geneva 8-11 September 1996.
 60. Packer L: Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53:1050S-1055 S.
 61. Willett WC, Polk BF, Underwood BA y cols.: Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. *New Engl J Med*, 1984, 310:430-4.
 62. Nomura AMY, Stemmermann GN, Heilbrun LK y cols.: Serum vitamin levels and the risk of cancer specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res*, 1985, 45:2369-72.
 63. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD y cols.: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med*, 1994, 331(3):141-7. (Ref. 24 de XIV).
 64. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A y Cohen MHs: Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *The American Journal of Medicine*, 1992, 92:481-484. (III).
 65. Matsuda T, Tanaka H, Williams S y cols.: Reduced fluid volume requirement for resuscitation of third-degree burns with high-dose vitamin C. *J Burn Care Rehabil*, 1991, 12:525-532. (XXI).
 66. Welton SW: Antioxidants. In 20 th Clinical Congress of American Society Parenteral and Enteral Nutrition. January 14-17, 1996. Washington DC.
 67. Yau TM, Weisel RD, Mickle DAG y cols.: Vitamin E for coronary bypass operations. A prospective, double-blind, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc*, 1994, 108:302-10.
 68. Powell R, Machiedo G, Rush B y Dikdan S: Effect of oxygen-free radical scavengers on survival in sepsis. *The American Surgeon*, 1991, 57:86-88.
 69. Wang Y, Huang DS, Eskelson CD y Watson RR: Long term dietary vitamin E retards development of retrovirus-induced dysregulation in cytokine production. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1994, 72:70-75.
 70. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE y cols.: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*, 1993, 328:1444-9.
 71. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A y cols.: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*, 1993, 328:1450-6.
 72. Gale CR, Martyn CN, Winter PD y cols.: Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *BMJ*, 1995, 310:1563-6.
 73. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L y cols.: Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*, 1995, 273 (23):1849-54.
 74. Watanowicz M, Panczenko-Kresowska B, Ziemiński S y cols.: The effect of alpha tocopherol and ascorbic acid on the serum lipid peroxide level in elderly people. *Ann Nutr Metab*, 1984, 28:186-91.
 75. Tolonen M, Sarna S, Halme M y cols.: Antioxidant supplementation decreases TBA reactants in serum of elderly. *Biol Trace Element Res*, 1988, 17:221-8.
 76. Szczeklika A, Gryglewski RJ, Domagala B y cols.: Dietary supplementation with vitamin E in hyperlipoproteinemias: effects on plasma lipid peroxides, antioxidants activity, prostacyclin generation and platelet aggregability. *Thromb Haemost*, 1985, 54:425-30.
 77. Jandak J, Steiner M, Richardson PD y cols.: Reduction of platelet adhesiveness by vitamin E supplementation in humans. *Thromb Haemost*, 1988, 49:393-404.
 78. Machtey I y Ouaknine L: Tocopherol osteoarthritis: a controlled pilot study. *J Am Geriatr Soc*, 1978, 26:328-30.
 79. Blankenhorn G: Clinical efficacy of spondylvit (vitamin E) in activated arthroses. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Z Orthop*, 1986, 124:340-3.
 80. Smidt KH y Bayer W: Efficacy of vitamin E as a drug in inflammatory joint disease. *Adv Exp Med Biol*, 1990, 264:147-150.
 81. Méndez C, García I e Maier RV: Antioxidants attenuate endotoxin-induced activation of alveolar macrophages. *Surgery*, 1995, 118:412-420.
 82. Robertson J, Donner AP y Trevithick JR: Vitamin E intake and risk of cataracts in human. *Ann NY Acad Sci*, 1989, 570:372-82.
 83. Gorbunov, Poltorack V, Gladkih A y Borodina O: Effect on vitamin E on neuropathy development in diabetic rabbits. *Clinical Nutrition*, 1996, 15:10 (A).

Soporte nutricional del paciente gran quemado

J. Peláez, A. García de Lorenzo*, R. Denia**, S. Martínez Ratero**, J. López Martínez***
y T. Caparrós

*Servicios de Medicina Intensiva de la Fundación Jiménez Díaz y * Hospital La Paz. ** Unidad de Quemados Críticos del Hospital La Paz. *** Hospital Severo Ochoa. Madrid. España.*

Resumen

Los pacientes grandes quemados constituyen un subgrupo de pacientes críticos en los que el soporte nutro-metabólico alcanza su máxima importancia debido a que la agresión térmica induce una respuesta hipermetabólica que se prolonga hasta la cicatrización de las heridas. De hecho, existen pocas dudas acerca de la importancia del soporte nutricional en el manejo de dichos pacientes para reducir las complicaciones y facilitar la cicatrización de las heridas y la recuperación del enfermo. El trauma térmico induce la liberación de las hormonas contrarreguladoras y la de otros mediadores que favorecen el catabolismo proteico, fundamentalmente muscular, la lipólisis y la neoglucogénesis; asimismo inducen una alteración de la termorregulación, elevando el punto de equilibrio. La estimación de las necesidades energéticas se puede realizar mediante ecuaciones predictivas, aunque éstas suelen sobreestimarlas, la calorimetría indirecta es el método más exacto y permite monitorizar la evolución, tan variable en el tiempo, de la respuesta metabólica frente a la agresión térmica, a la vez que permite analizar la utilización de los sustratos administrados. Su utilización ha supuesto un dramático descenso en el aporte de calorías administrado a los pacientes quemados, recomendándose actualmente 35-40 kcal/kg/día. El aporte de calorías no proteicas también se ha visto modificado: se recomienda que al menos el 60-70% de las calorías administradas sean en forma de hidratos de carbono, sin sobrepasar las 1.600 kcal/día. La relación óptima de kcal no proteicas:nitrógeno es de 150:1. La ruta de administración del soporte nutricional artificial se debe individualizar en cada paciente, siendo la vía enteral la de elección al ser la más fisiológica, la más barata y la más segura; su utilización previene la aparición de ciertas complicaciones (úlceras de Curling, colecistitis, translocación bacteriana); sin embargo, si ésta no cubre las necesidades nutricionales del paciente quemado, se debe asociar una nutrición parenteral.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:121-133)

Palabras clave: Agresión térmica. Quemadura. Respuesta metabólica. Calorimetría indirecta. Nutrición artificial.

Correspondencia: J. Peláez
Hospital La Paz

Recibido: 10-I-97.
Aceptado: 13-III-97.

NUTRITIONAL SUPPORT OF THE LARGE BURN PATIENT

Abstract

Large burn patients make up a subgroup of critical patients in whom the nutro-metabolic support reaches its maximum importance, due to the fact thermal aggression induces a hypermetabolic response which is prolonged until the wounds heal. In fact, there are few doubts with regard to the importance of nutritional support in the management of these patients for reducing the complications and facilitating the closing of the wounds and the recovery of the patients. Thermal trauma induces the release of counter-regulatory hormones and of other mediators which favor proteineic catabolism, mainly muscular, lipolysis, and gluconeogenesis; as well, there is an alteration of thermoregulation, raising the equilibrium point. The estimate of the energetic requirements may be done by means of predictive equations, although these tend to over-estimate it; indirect calorimetry is the most exact method and this permits monitorization of the evolution, which is very variable in time, it gives the metabolic response to the thermal aggression, at the same time as permitting the analysis of the use of the administered substrates. Its use has meant a dramatic decrease in the supply of calories administered to burn patients, with the present recommendation being 35-40 kcal/kg/d. The supply of non-proteineic calories has also been modified: It is recommended that at least 60-70% of the calories administered, be in the form of carbohydrates, without surpassing 1600 kcal/kg/d. The optimal relation of non-proteineic kcal:nitrogen, is 150:1. The administration route of the artificial nutrition support should be individualized in each patient, with the enteral route being the route of choice, as this is the most physiologic, the cheapest, and the safest; its use prevents the appearance of certain complications (Curling ulcer, cholecystitis, bacterial translocation); however, if this does not cover nutritional requirements of the burn patient, parenteral nutrition should be associated to this.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:121-133)

Key words: Thermal aggression. Burn patients. Metabolic response. Indirect calorimetry. Artificial nutrition.

1. Introducción

La agresión térmica supone una patología grave cuya incidencia está incrementándose en todo el mundo, fundamentalmente en los países industrializados, debido, entre otros, al aumento en los accidentes de tráfico, laborales y domésticos. Cuando la quemadura supera el 15-20% de la superficie corporal, se inducen una serie de alteraciones sistémicas características y únicas, entre las que se incluyen la respuesta metabólica a la agresión, la alteración de la inmunidad y la pérdida-maldistribución hídrica¹.

Los pacientes grandes quemados o quemados críticos son aquellos que por la extensión y/o profundidad de la quemadura, por los factores asociados, como el agente causal, confinamiento e inhalación de gases tóxicos, por la patología previa y/o por las complicaciones que acontecen durante su evolución, precisan, además de un tratamiento quirúrgico precoz y agresivo de la superficie quemada, del personal médico especializado multidisciplinario (médicos intensivistas y cirujanos plásticos) y de la infraestructura de una Unidad de Quemados Críticos, en cuanto a personal no médico especializado, medios materiales y tecnología, para su correcto tratamiento.

Los pacientes ingresados en estas unidades reciben un tratamiento específico para la quemadura, el cual se basa fundamentalmente en intervenciones quirúrgicas sucesivas para realizar desbridamientos, escarotomías, autoinjertos y aloinjertos, lavados con arrastre en tanque de hidroterapia, curas diarias con aplicación de cremas antisépticas y vendaje de las mismas. Asimismo, y como en la mayoría de los pacientes críticos, es necesario un tratamiento de soporte que permita el tratamiento específico de la quemadura, el cual suele incluir: soporte respiratorio, hemodinámico y renal, fluidoterapia agresiva, sedación y analgesia, nutrición artificial, descontaminación intestinal y antibioterapia dirigida.

A pesar de la elevada morbi-mortalidad del paciente quemado crítico, su pronóstico ha mejorado de forma espectacular debido a importantes avances técnicos, a la labor conjunta entre cirujanos plásticos y médicos intensivistas y a la mejor eficacia de los tratamientos administrados, donde un adecuado soporte nutricional juega un papel central; en ausencia de éste, la aparición de la desnutrición proteica grave es la regla, con el consiguiente ensombrecimiento del pronóstico. De hecho se ha demostrado que los pacientes con una superficie quemada superior al 30% de su superficie corporal requieren un soporte nutricional agresivo hasta que la curación de los tejidos lesionados se haya completado². Sin embargo, la respuesta metabólica tan peculiar de estos enfermos hace difícil llevar a cabo este objetivo.

2. Respuesta metabólica frente a la agresión térmica

La agresión térmica se caracteriza por desencadenar al tercer-quinto día de la quemadura un incremen-

to de las demandas metabólico-nutricionales que parece estar dirigido a la cicatrización de las quemaduras³. Esta respuesta hipermetabólica se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, progresiva destrucción de la musculatura esquelética, lipólisis y neoglucogénesis, que superan a las objetivadas en las situaciones de trauma-sepsis.

La respuesta metabólica desencadenada se asemeja, de forma global, a la respuesta bifásica descrita por Cuthbertson³ para otras lesiones traumáticas. Comprende dos fases secuenciales (ebb y flow) durante las que se producen una serie de cambios hormonales cuantitativos y cualitativos que configuran un patrón metabólico característico.

2.1. Fase ebb

La fase ebb o fase de shock se inicia inmediatamente después de la agresión térmica y se caracteriza por un descenso del volumen intravascular y del flujo sanguíneo corporal total, con mala perfusión tisular e inestabilidad hemodinámica. Aunque la salida del volumen intravascular a los tejidos lesionados podría ser la causa de esta respuesta inicial, determinados mecanismos neurohormonales juegan un importante papel, ya que la caída inicial del gasto cardíaco es muy rápida (15-30 minutos) y sucede antes de que se pierda la mayor parte del volumen intravascular.

La medida del gasto energético durante esta fase refleja una situación hipometabólica general, que favorece el intercambio de oxígeno (aporte/demanda), acompañada de un descenso del consumo de oxígeno por debajo de los niveles normales². Disminuye la temperatura corporal⁴ y aumenta la excreción urinaria de nitrógeno, magnesio, potasio y fósforo; por lo que pueden aparecer déficit de estos metabolitos. Estos provienen del catabolismo muscular, ya que son componentes del tejido muscular y sus pérdidas se correlacionan con las pérdidas de metilhistidina y cretinina⁴.

Durante esta fase existe una redistribución de los macronutrientes desde las reservas lábiles, tales como el músculo esquelético y el tejido adiposo, a tejidos con mayor actividad como el hígado y la médula ósea⁵. La grasa endógena se utiliza para contrarrestar el déficit calórico, mientras que el músculo esquelético provee aminoácidos para el soporte de las altas tasas de síntesis de proteínas viscerales y para favorecer la gluconeogénesis hepática y renal⁴. Las proteínas séricas también sufren variaciones en sus concentraciones, afectándose los niveles de albúmina, que disminuyen y los de las proteínas reactivas de fase aguda, como la proteína C reactiva y alfa₁-glicoproteína, que se elevan. Los micronutrientes también se redistribuyen⁶, favoreciéndose la captación de zinc y transferrina⁷. Estas variaciones en los macro/micronutrientes pueden acompañarse de la aparición de acidosis metabólica⁴.

Durante esta fase existe una importante elevación de las catecolaminas circulantes, así como del cortisol y hormona del crecimiento^{8,9}. Estas hormonas contrarreguladoras junto con la liberación de otras citoquinas estimulan la movilización de las proteínas y energía almacenadas necesarias para el mantenimiento de la homeostasis. La elevación de los niveles de norepinefrina y hormona del crecimiento, suprimen la liberación de insulina, favoreciendo la lipólisis y la cetogénesis, que se convierten en las fuentes primarias de energía. La hiperglucemia está presente únicamente durante la convalecencia y desaparece durante la siguiente fase metabólica (fase flow). A la vez, se estimula la secreción de glucagón. Estos cambios hormonales reflejan una capacidad de respuesta normal, su ausencia es un signo de mal pronóstico⁴.

En el paciente quemado la fase ebb puede durar de horas a días, siendo la resucitación con fluidos fundamental para la buena evolución del paciente⁴.

2.2. Fase flow

Tras una resucitación adecuada, el paciente entra en la fase flow o postagresiva de la respuesta fisiológica ante el trauma. Esta respuesta se relaciona con la severidad de la lesión y se puede acentuar ante la aparición de complicaciones, tales como infecciones.

En el paciente quemado, el gasto cardíaco se normaliza entre el primer y segundo día tras la agresión térmica y se eleva por encima de lo normal en los días 5 a 10 hasta alcanzar una meseta aproximadamente a 2-2,5 veces la situación basal previa¹⁰. A consecuencia de ello se produce una respuesta hipermetabólica que se caracteriza por un gran incremento del gasto metabólico, disminución de la masa corporal, utilización anómala de sustratos, aumento de la eliminación de calor y pérdida de peso².

Hipermetabolismo

Saffle¹¹ realizó un estudio en el que la media del gasto energético basal en pacientes con quemaduras superiores al 30% de su superficie corporal fueron del 147% de las predichas. Previamente ya se había demostrado que el flujo sanguíneo corporal y la respuesta metabólica se elevan de forma proporcional a la extensión de la superficie corporal quemada, aumentando de forma lineal^{10,12} y pudiendo llegar a doblar la tasa metabólica predicha¹³. Sin embargo, a partir del 60% de superficie quemada la tasa metabólica permanece más o menos constante² (fig. 1).

La respuesta hipermetabólica característica del paciente quemado supera la aparecida en otras situaciones de trauma/sepsis en cuanto a tiempo de duración; además, la agresión térmica es la que más eleva la tasa metabólica basal (fig. 2). Diversos fac-

tores están implicados en el desencadenamiento y mantenimiento de esta respuesta hipermetabólica:

- Liberación de mediadores inflamatorios e inmunológicos tales como IL-1m IL-6, TNF, prostanoïdes, radicales libres de oxígeno¹⁴.

- Liberación de diversos mediadores hormonales, especialmente las hormonas contrarreguladoras, catecolaminas, cortisol y glucagón¹⁰.

- Evaporación de agua de los tejidos quemados¹⁶.

- Elevación del gradiente de calor creado para mantener la neutralidad térmica en los tejidos lesionados y conseguir unos niveles adecuados de temperatura y humedad^{10,16}. Frente a sujetos controles, los pacientes quemados se sitúan en unas temperaturas superiores que los controles¹⁰.

- Translocación de bacterias o sus productos (endotoxinas) desde los tejidos quemados¹⁷ o desde el intestino^{18,19}.

- Estimulación dolorosa y administración de medicación analgésica¹⁰.

Aunque el hipermetabolismo es inevitable, su intensidad puede variar en función de la extensión de la quemadura, la salud previa, la situación nutricional y la edad⁴. Asimismo, la administración de una nutrición enteral precoz, incluso a las dos horas de producirse la quemadura, puede disminuir la respuesta metabólica²⁰.

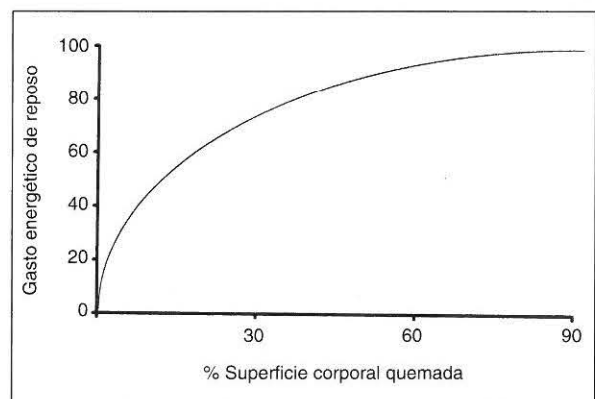


Fig. 1—Relación entre la tasa metabólica de reposo y la extensión de la quemadura.

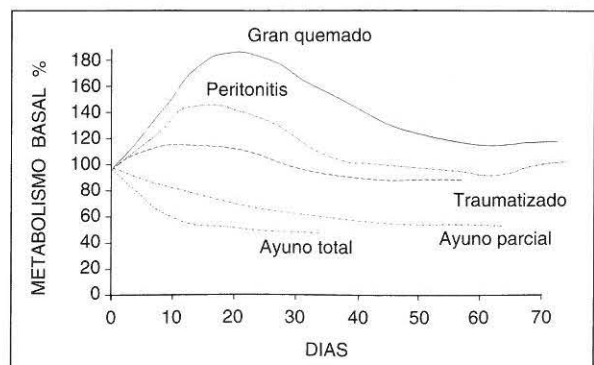


Fig. 2—La respuesta hipermetabólica secundaria a la agresión térmica es la más intensa y la más prolongada.

Durante la fase flow es característico el incremento en la síntesis y catabolismo proteicos²¹, por lo que si no se suministran dichos sustratos de forma exógena, se utilizan las reservas endógenas, conduciendo a una malnutrición proteica. Con el fin de evitarlo se debe iniciar la nutrición artificial de forma precoz y así impedir el catabolismo del tejido muscular, de la mucosa digestiva y del tejido conectivo⁴. Por otro lado, en esta fase hipermetabólica el organismo se adapta utilizando las grasas como principal recurso energético, lo que se evidencia por el incremento de la lipólisis tras la agresión térmica⁴.

El incremento del gasto metabólico permanece relativamente constante durante las siguientes semanas hasta que la superficie quemada se reepiteliza o se cubre con injertos; a partir de este momento los requerimientos metabólicos caen de forma gradual, pudiendo requerir incluso un año para que se normalicen^{2,22}.

Pérdida de la masa corporal magra

Tras la agresión térmica aumentan las pérdidas urinarias de nitrógeno en forma de urea, llegando a superar los 40 g al día en pacientes alimentados con quemaduras severas²³. Esta excreción es directamente proporcional a la tasa metabólica del paciente y la fuente primaria parece ser el músculo esquelético ya que se encuentran elevadas la excreción de creatinina y 3-metilhistidina²⁴. Sin embargo, el nitrógeno no se elimina únicamente por la orina: las pérdidas cutáneas de nitrógeno a través de la superficie quemada pueden suponer hasta un 20-25% del total de pérdidas de nitrógeno al día²⁵.

Tanto en el paciente sano como en el paciente severamente quemado, las proteínas corporales contribuyen entre un 15 y 20% para suplir las necesidades metabólicas²⁶; sin embargo, y aunque en el paciente quemado la tasa catabólica proteica se encuentra especialmente acelerada, se ha demostrado que existe síntesis proteica, aunque a velocidades menores²⁷. Durante el catabolismo proteico postagresión térmica se produce una liberación de aminoácidos al torrente sanguíneo, principalmente glutamina y alanina²⁸. Este último parece que actúa como un transportador de nitrógeno desde el músculo hasta el hígado.

Si no se interrumpe este balance nitrogenado negativo mediante un soporte nutricional adecuado se produce un descenso de la masa corporal total y una importante pérdida de peso. Así, en quemaduras superiores al 40% de la superficie corporal, las pérdidas de peso pueden exceder el 30% del peso previo a la agresión térmica si no se nutre al paciente en las primeras semanas de ingreso².

Cambios hemodinámicos

En el paciente quemado hipermetabólico se elevan el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno, llegando incluso a doblarse, el primero se eleva proporcional-

mente más que el segundo. Como consecuencia de esto se estrecha la diferencia arterio-venosa de oxígeno^{29,30} y, al aumentar el flujo sanguíneo sistémico, se eleva de forma proporcional el flujo regional, mientras que no varían los índices de extracción de oxígeno del hígado, riñones y otras vísceras abdominales³¹ y se mantiene la fracción de consumo de oxígeno de cada órgano similar a la basal, previa a la agresión térmica².

En el tejido muscular no se produce esta respuesta, permaneciendo estables el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno³², a pesar de que esta respuesta no sería la esperada debido al importante papel que juega en la homeostasis del paciente quemado. Asimismo, el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno tampoco varían en el cerebro y en otros órganos neutrales.

En la superficie quemada el flujo sanguíneo aumenta de forma masiva, superando más de 10 veces el flujo de un área sana de equivalente extensión³⁰. A pesar de este incremento, los tejidos no utilizan, o lo hacen escasamente, el oxígeno que les llega, funcionando como órganos anaerobios. Por este motivo se consumen grandes cantidades de glucosa, y se producen grandes cantidades de lactato y piruvato. Por ello parece que el incremento del flujo sanguíneo es necesario para aportar unas cantidades de glucosa adecuadas a los requerimientos energéticos necesarios para la cicatrización de las heridas mediante este metabolismo anaerobio altamente ineficaz para producir energía. Al no producirse un aumento de la extracción de oxígeno se estrecha la diferencia en el contenido arterio-venoso de oxígeno, funcionando estos tejidos lesionados como verdaderos *shunts*. La normalización de esta diferencia es un signo premonitorio de una situación de bajo flujo y una descompensación del paciente².

Termorregulación anómala

Con el desarrollo de un estado hipermetabólico tras la agresión térmica se eleva la producción de calor y, por tanto, las temperaturas cutánea y central, así como los coeficientes de transferencia de calor hacia la piel²⁷. Además, la termorregulación central se encuentra en un nivel de equilibrio superior al normal, es decir, la temperatura de máximo confort y menor gasto metabólico es superior a la normal. Esta zona de neutralidad térmica se encuentra entre los 31 y 33 °C, por lo que los pacientes parecen estar internamente calientes y externamente fríos³³. Como consecuencia de ello, el calentamiento extremo del paciente por encima de la temperatura de neutralidad no consigue disminuir la tasa metabólica y el enfriamiento del paciente, consecuencia de un mal mantenimiento de una temperatura externa adecuada, aumenta la tasa metabólica. Los pacientes en los que no se produce este aumento se encuentran al límite de sus reservas metabólicas y el enfriamiento puede causar el fracaso hemodinámico y su muerte.

Tras la agresión térmica se produce un aumento de las pérdidas de agua por evaporación, ya que la quemadura destruye la piel, principal barrera frente a la evaporación, lo cual, para algunos autores, sería la causa de la respuesta hipermetabólica^{34, 35}, ya que la evaporación de un mililitro de agua requiere aproximadamente 0,580 kcal. Sin embargo, al cubrir las superficies quemadas con material impermeable al agua se consigue reducir las pérdidas de agua pero la tasa metabólica únicamente disminuye de forma modesta¹⁶.

Otro factor que se ha intentado implicar en el aumento del metabolismo basal sería la propia acción termogénica de los nutrientes administrados. Aunque en estudios animales la ingesta calórica aumenta la respuesta metabólica por encima de lo esperado por la acción termogénica de los nutrientes, estos hallazgos no se han podido demostrar en los pacientes quemados^{36, 37}. Únicamente una pequeña fracción de la respuesta hipermetabólica se puede deber al catabolismo proteico³⁸.

En conclusión, podemos decir que la elevación de la producción de calor tras la agresión térmica es una consecuencia de un estado metabólico elevado y no por una elevación del *drive* termorregulatorio¹².

Respuesta hormonal

Las catecolaminas son los principales mediadores de la respuesta hipermetabólica en el paciente quemado¹⁰ y su secreción se correlaciona de forma lineal con la extensión de la quemadura y con la respuesta metabólica. Son los receptores beta los que juegan un papel principal en la respuesta metabólica ya que es su bloqueo, y no el de los alfa, el que disminuye de forma sustancial el hipermetabolismo; asimismo, la administración de agonistas beta induce una respuesta que se asemeja al hipermetabolismo postagresión térmica¹⁰.

Otras hormonas que en un primer momento cabría pensar que inducen un aumento del metabolismo serían las secretadas por el tiroides; sin embargo, los niveles séricos de hormonas tiroideas no se elevan en los pacientes quemados³⁹. De hecho, los niveles séricos de T3 y T4 se encuentran reducidos, aunque las concentraciones de rT3 están elevadas^{40, 41}.

El efecto de la agresión térmica sobre la función adrenal ha sido bien estudiado, demostrándose que suprime su ciclo circadiano; sin embargo, las hormonas adrenales no parecen influir sobre la actividad metabólica y simplemente juegan un papel permisivo con las catecolaminas⁴². Los niveles séricos de ACTH no se correlacionan con la extensión de la quemadura y aunque el cortisol se correlaciona con la tasa metabólica y el día postquemadura, no hay relación entre los niveles séricos de cortisol y la termogénesis.

3. Valoración energética

El objetivo principal de la nutrición artificial en los pacientes quemados es el aporte energético necesario para cubrir las demandas diarias que eviten la desnutrición, pérdida de peso y balance nitrogenado negativo, y el aporte de los micronutrientes y vitaminas deficitarias. De todos los pacientes hospitalizados, los pacientes quemados son los que mayor incremento sufren en la demanda metabólica (fig. 3). Por ello, para un adecuado soporte nutrometabólico es necesaria una valoración nutricional al ingreso y una determinación más o menos exacta de los requerimientos energéticos diarios, ya que la situación hipermetabólica es muy variable durante la evolución del paciente.

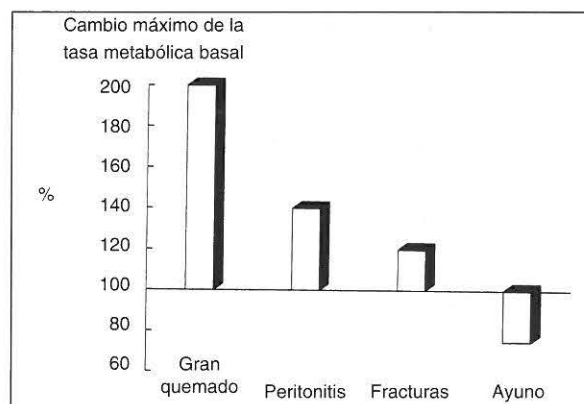


Fig. 3—La respuesta metabólica en el paciente gran quemado supera a la inducida por otras agresiones. El ayuno se caracteriza por una respuesta hipometabólica.

En los pacientes quemados los parámetros habitualmente utilizados para determinar el estatus nutricional (clínicos, bioquímicos, antropométricos e inmunológicos) son poco fiables ya que sus resultados pueden alterarse por la propia agresión térmica y/o por el tratamiento médico y los diversos procedimientos quirúrgicos que precisa⁴³. La quemadura altera los niveles séricos de albúmina y transferrina además de alterar el recuento linfocitario y los test cutáneos inmunológicos. De la misma forma, el peso del paciente y el balance nitrogenado conducen a frecuentes errores en este tipo de pacientes; el primero debido a los vendajes, apósitos y a la mala distribución de líquidos que existe, el segundo debido a la importante excreción de nitrógeno que existe a través de la zona quemada.

El gasto energético total del paciente quemado puede estimarse utilizando diversas formulaciones matemáticas o puede monitorizarse mediante calorimetría indirecta. La estimación energética mediante fórmulas tiene las ventajas de ahorrar costes y su simplicidad, pero el inconveniente de su relativa inexactitud (sobrestiman el gasto energético). La calorimetría indirecta es una técnica de monitorización metabólica relativamente costosa inicialmente pero de utilidad indiscutible. Sin embargo, hasta el momento no existen

estudios que documenten diferencias en la evolución y pronóstico de los pacientes quemados en los que se utiliza como guía nutricional los requerimientos calculados mediante formulaciones o mediante calorimetría indirecta.

3.1. Ecuaciones predictivas

La estimación de las necesidades energéticas diarias mediante ecuaciones predictivas es difícil en el gran quemado⁴⁴, a pesar de que se han utilizado diversas fórmulas^{21, 23, 45, 46}. De las primeras en utilizarse está la clásica de Harris-Benedict⁴⁷ con la modificación de Long⁴⁸, que utiliza para predecir el gasto energético basal la edad, peso, estatura y sexo, teniendo en cuenta que se debe emplear el peso ideal ya que la presencia de edemas, materiales protésicos y otros materiales pueden hacer difícil la valoración del peso del paciente.

Son múltiples y diversos los factores no incluidos en estas formulaciones matemáticas que influyen en los requerimientos energéticos del paciente quemado: temperatura y humedad ambientales, procedimientos rutinarios tales como lavados, aspiraciones traqueales, administración de anestésicos y otras drogas, intervenciones quirúrgicas, fiebre, pérdidas de calor por evaporación, infecciones, dolor, ansiedad, ingesta de nutrientes y grado de actividad psico-motriz^{35, 49, 50, 51}.

Recientemente se han descrito nuevas formulaciones que se ajustan más a la realidad del paciente quemado adulto⁵² y pediátrico^{53, 54}. De hecho, las propuestas por Curreri⁵⁵, por Deitch⁵⁶ y por Ireton-Jones⁵⁷ consiguen una estimación bastante precisa de las necesidades calóricas y pueden utilizarse cuando no se puede disponer de un monitor metabólico (tabla I). En pacientes quemados, estables y ventila-

dos mecánicamente la fórmula de Toronto predice de forma adecuada el gasto energético basal, el cual, multiplicado por 1,2 se puede utilizar para estimar las necesidades energéticas diarias⁵⁸. Esta fórmula tiene en cuenta el Harris-Benedict, la temperatura corporal, los días de evolución tras la quemadura, y el efecto termogénico de la alimentación.

Recientemente se han intentado mejorar estas fórmulas empleando variables no aplicadas anteriormente; así, se ha demostrado que la variabilidad de la frecuencia cardíaca en estos pacientes se encuentra asociada a la respuesta hipermetabólica inducida, por lo que la frecuencia cardíaca podría ser útil en la evaluación de los requerimientos energéticos del paciente gran quemado⁵⁹.

No obstante, todas estas fórmulas, por lo general, sobreestiman los requerimientos energéticos, por lo que su aplicación clínica conduce habitualmente a una sobrealimentación de los pacientes, pudiendo aparecer diferentes complicaciones tales como esteatosis hepática⁶⁰, hipermetabolismo y aumento en la producción de CO₂⁶¹.

3.2. Calorimetría indirecta

Para estimar los requerimientos energéticos totales en el paciente quemado el mejor método sigue siendo la calorimetría indirecta, cuya eficacia ha sido demostrada en diversos estudios clínicos⁶².

La calorimetría indirecta se basa en el análisis de los gases inspirados y espirados para determinar el consumo de oxígeno y la eliminación de dióxido de carbono; con estos valores determina los requerimientos energéticos, a la vez que determina el cociente respiratorio⁶³. La precisión de la calorimetría indirecta es buena cuando las mediciones se han realizado bajo unas condiciones estrictamente controladas⁶⁴. Sin embargo es un método caro y de difícil obtención en pacientes no intubados y poco colaboradores.

En ocasiones la medición realizada con el monitor metabólico durante un período de 20-30 minutos puede no ser equivalente a los requerimientos energéticos del paciente quemado durante las 24 horas del día, debido a las fluctuaciones energéticas diarias que sufren estos pacientes secundarias a terapias físicas, estrés, fiebre, cambios de ropa y otros factores ya comentados⁶⁵. Por ello, algunos autores proponen que las necesidades diarias se estimen calculando el 120-130% de los requerimientos medidos durante 20-30 min¹¹. El error que se pueda producir con estos cálculos siempre será menor que el cometido con las formulaciones matemáticas.

Para asegurarnos del correcto aporte energético durante la estancia del paciente es necesario repetir las mediciones mediante calorimetría indirecta de forma regular y analizar el cociente respiratorio, el cual nos informa acerca del sustrato principal que utiliza el organismo. Esto permite un plan de ali-

Tabla I

*Requerimientos energéticos del gran quemado
Deitch EA, 1995*

SCQ	GEB	Proteínas	Kcal no prot./prot.
15-30%	1,4 × HB	1,5 g/kg/día	100-120:1
31-50%	1,5-1,8 × HB	1,5-2 g/kg/día	100:1
> 50%	1,8-2,1 × HB	2-2,3 g/kg/día	100:1

Curreri PW, 1974

25 kcal/kg + 40 kcal/% superficie corporal quemada.

Ireton-Jones C, 1991

Ventilación mecánica:

1.925 - 10 × años + 5 × kg + 281(s) + 292(t) + 851 (q)

Ventilación espontánea:

629 - 11 × años + 25 × kg - 609 (o)

s: sexo (hombres, 1; mujeres, 0); t: traumatizado;

q: quemadura; o: obesidad.

mentación personalizado del paciente quemado. De hecho, y puesto que la situación de hipermetabolismo también varía durante la fase de recuperación del paciente, se recomiendan mediciones con el monitor metabólico al menos dos veces a la semana, hasta el alta del paciente, para ajustar adecuadamente el aporte energético⁶⁵.

La utilización de la calorimetría indirecta ha supuesto un dramático descenso en el aporte de calorías administrado a los pacientes quemados⁴, evidenciando una gran variabilidad individual y evolutiva en las tasas metabólicas basales, la cual no se habían demostrado mediante las diferentes ecuaciones predictivas⁶⁶.

Otras técnicas, como la utilización de trazadores marcados con isótopos, han sido útiles para determinar la síntesis y el catabolismo proteicos así como la oxidación de hidratos de carbono y de grasas⁴ pero no tienen una utilidad práctica en el momento actual.

4. Requerimientos de nutrientes

La utilización de la calorimetría indirecta ha supuesto un importante cambio en el aporte de calórico y de nutrientes en el paciente quemado. Así, hasta hace unos años se recomendaban aportes importantes de calorías, tales como 86,5 kcal/kg/día, pero actualmente se administran aportes de 35-40 kcal/kg/d. De la misma forma, el aporte de calorías no proteicas se hacía fundamentalmente mediante hidratos de carbono; actualmente éstos deben suponer el 60-70% del total de calorías no proteicas, el resto se debe administrar en forma de lípidos^{4,56,67} (tabla II).

Tabla II

Requerimientos nutricionales del gran quemado

- Aporte calórico total: 35-40 kcal/kg/día
- Hidratos de carbono
 - 60-70% de las calorías totales
 - 4,7-6,8 mg/kg/min
- Lípidos
 - 30% de las calorías totales
 - 2,5-4 g/kg/día
- Proteínas
 - kcal no proteicas/nitrógeno: 100/1-150/1
 - 1,5-2,2 g de nitrógeno/día
- Micronutrientes
 - Vitaminas liposolubles (A, D, E, K) e hiposolubles (B, C)
 - Zn, Cu, Se, Mn, Cr

4.1. Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono constituyen la principal fuente energética en el paciente quemado ya que sus requerimientos aumentan tras la agresión térmica, al constituirse la glucólisis anaerobia en la vía metabólica principal para la obtención de energía en forma de ATP⁶⁸. La glucosa resulta imprescindible en el metabolismo anaerobio de los tejidos quemados y es utilizada por las células de los sistemas inmunológico e inflamatorio, por lo que se considera el aporte energético de elección⁶⁶. Además, su administración es barata y bien tolerada a altas concentraciones tras un período de adaptación⁶⁹.

Se ha estimado que únicamente 5-7 mg/kg/min de glucosa administrada i.v. pueden oxidarse completamente⁷⁰, estableciéndose, mediante trazadores isotópicos, una tasa de infusión óptima entre 4,7 y 6,8 mg/kg/min. Al menos el 60-70% de las calorías administradas deben ser en forma de hidratos de carbono⁶⁶, pero no se deben sobrepasar las 1.500-1.600 kcal diarias^{71,72}.

Su aporte está limitado por la aparición de intolerancia hidrocarbonada, excesiva producción de CO₂, aumento del volumen minuto y del cociente respiratorio, y por la necesidad de restringir líquidos, ya que puede inducir diuresis osmótica e hipovolemia⁷⁰ (tabla III). La aparición de intolerancia hidrocarbonada e hiperglucemia obligan a sustituir parte del aporte calórico con grasas, dado que la administración de insulina en estas situaciones sólo promueve la síntesis de grasa o de glucógeno⁷³. La utilización de polioles, fundamentalmente el xilitol, podría contribuir a asegurar el aporte calórico estimado^{73,74}.

Tabla III

Efectos adversos de un soporte nutricional excesivo

- *Hidratos de carbono*
 - Aumento de producción de CO₂
 - Insuficiencia respiratoria
 - Esteatosis hepática
 - Alteración de la función de los neutrófilos
 - Administración de sustratos que favorecen el crecimiento bacteriano
- *Lípidos*
 - Alteración de la función inmunitaria
 - Aumento de la susceptibilidad de padecer infecciones
 - Insuficiencia respiratoria
 - Bloqueo reticuloendotelial
- *Proteínas*
 - Insuficiencia renal
 - Potenciación de la encefalopatía

4.2. Lípidos

El aporte de lípidos en el enfermo quemado hipermetabólico permite, gracias a su alto contenido en calorías, una reducción en el aporte de hidratos de carbono⁶⁸. Además, los lípidos transportan vitaminas liposolubles y protegen la función microsomal hepática⁷¹, previenen de la deficiencia de ácidos grasos esenciales y parece que pueden influir en la respuesta frente al estrés, en la cicatrización y en la formación de escaras⁷⁵.

Aunque los lípidos suponen una fuente relativamente inefectiva de calorías en el mantenimiento del equilibrio nitrogenado y de la masa corporal en los grandes quemados⁶⁹, si no se administran durante períodos prolongados de tiempo pueden aparecer deficiencias de ácidos grasos esenciales que se manifiestan con la aparición de dermatitis, anemia hemolítica, trombopenia, difícil cicatrización de las heridas, pérdida de pelo y muerte precoz.

Muchos autores desconfían de la eficacia del aporte lipídico en el paciente con quemaduras muy extensas, considerando que la oxidación de los triglicéridos exógenos contribuye poco en la producción de energía^{76, 77}, aunque reconocen que al menos preservan los depósitos endógenos de grasa. Esto ha estimulado la investigación de nuevas emulsiones lipídicas, como la utilización de triglicéridos de cadena media⁷⁸ y los nuevos lípidos estructurados⁷⁹. Por otra parte, se ha demostrado que la cantidad de lípidos administrados y su composición cualitativa influyen en las respuestas metabólica, inmunológica e inflamatoria frente a la agresión térmica⁶². Sin embargo, la cantidad a aportar no se ha establecido de forma clara.

Habitualmente el aporte de lípidos se suele limitar al 30% del aporte total calórico no proteico y se recomienda no administrar más de 3 g/kg/día⁶⁷, para evitar las complicaciones descritas tras su excesivo aporte (aparición de hiperlipidemias, hipoxia, riesgo aumentado de infecciones y una tasa de mortalidad postquirúrgica superior)⁵⁶ (tabla III). Asimismo, el 2-4% de los requerimientos energéticos diarios deben administrarse en forma de ácido linoleico⁶⁹. Los pacientes quemados toleran mejor la administración de lípidos a través de la vía enteral que por la parenteral⁵⁶.

4.3. Proteínas

Un aporte insuficiente de proteínas induce una rápida pérdida de proteínas musculares esqueléticas, de proteínas viscerales y plasmáticas, y disminuye las defensas del organismo⁶⁸. Sin embargo, aunque se haga un aporte nitrogenado agresivo no es posible impedir el catabolismo proteico durante la primera semana tras la agresión térmica. El objetivo del soporte nutricional en este caso es alcanzar un balance nitrogenado adecuado en la tercera semana postagresión e inducir

una ganancia de peso cuando los tejidos están cubriéndose⁶⁸.

Aunque el aporte agresivo de proteínas mejora la supervivencia de estos pacientes⁸⁰, la cantidad óptima a aportar para la cicatrización de las quemaduras y el mantenimiento de la masa corporal no está aún aclarado⁷⁰.

Los pacientes hipermetabólicos demuestran una utilización ineficaz de las proteínas administradas y tienen una relación kcal no proteicas: nitrógeno efectiva entre 100:1 y 200:1, con un cociente óptimo de 150:1⁶⁹. La mayoría de los autores recomiendan relaciones entre kcal no proteicas y nitrógeno de 100:1 y 150:1 y 1,5-2,2 g de proteínas/kg/día⁸¹ o 15 g/m² de nitrógeno^{23, 56}. En general se requieren 20-25 g de nitrógeno al día durante las dos primeras semanas tras la agresión⁶⁸. Aportes superiores de nitrógeno pueden causar infiltración grasa hepática, hipercalcemia, respuesta ventilatoria hipóxica aumentada y elevaciones de la respuesta metabólica⁴.

Se prefiere aportar proteínas intactas frente a aminoácidos libres, ya que la fuente nitrogenada puede influir sobre la respuesta hipermetabólica^{65, 82}. La utilización de aminoácidos de cadena ramificada no parece justificada por el momento en los pacientes quemados⁶⁵, aunque debido a los buenos resultados referidos en pacientes sépticos no esté de más contemplar su uso si el gran quemado se sobreinfecta y deviene séptico^{83, 84}.

La glutamina, sea por vía enteral como parenteral y en forma de dipéptidos o de precursores como el alfa-cetoglutamato, parece fundamental para mantener unas funciones inmune y entéricas adecuadas; además, es un sustrato específico en la agresión, generador de arginina⁸⁵. Este último, aunque es un aminoácido no esencial, puede tener efectos beneficiosos, si se suplementa de forma exógena, en este grupo de pacientes^{56, 67}. Asimismo, el aporte de metionina parece disminuir el catabolismo, y un aporte suplementario de prolina parece obligatorio para conseguir una buena cicatrización.

4.4. Micronutrientes y elementos traza

En contraste con los amplios estudios realizados con los macronutrientes en los pacientes quemados, las necesidades de los micronutrientes son virtualmente desconocidas⁴, aunque existen amplias revisiones que analizan de forma pormenorizada los más importantes⁶.

Las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) se encuentran almacenadas en los depósitos grasos y sufren una lenta depleción tras mantener la alimentación parenteral de forma prolongada. Sin embargo, las vitaminas hidrosolubles B y C no se almacenan y sufren una rápida depleción⁶⁹. Entre ellas, la vitamina C es esencial para la reparación de los tejidos, y sus niveles están bajos en los pacientes quemados⁸⁶. Deben suplementarse dichas vitaminas de forma adecuada⁸¹.

El zinc es un cofactor importante en la reparación de los tejidos y su deficiencia se ha documentado en los pacientes quemados^{69,81}. Durante el mantenimiento del soporte nutricional se deben hacer mediciones periódicas de los niveles séricos de zinc, cobre, manganeso y cromo⁶⁹.

5. Soporte nutricional

Existen pocas dudas acerca de la importancia del soporte nutricional en el manejo del paciente quemado para reducir las complicaciones y facilitar la cicatrización de las quemaduras^{71, 87, 88}. Su finalidad principal es prevenir tanto los efectos del ayuno como los déficit específicos de vitaminas y nutrientes, así como evitar o minimizar las posibles complicaciones asociadas a la nutrición parenteral o enteral. Una inadecuada reposición de las pérdidas energéticas conduce a la malnutrición, retraso de la cicatrización y reducción de las defensas del huésped^{89, 90}.

Las guías nutricionales del paciente quemado han cambiado de forma significativa desde mediados de siglo^{91, 92}. Las recomendaciones del National Research Council fueron ingestas calóricas de 35 kcal/kg e ingesta proteica de 2 a 4 g/kg al día⁹³. Se daba más importancia a la ingesta de nitrógeno que a las calorías administradas debido a las importantes pérdidas de nitrógeno que existen a través de la orina y la superficie quemada. Estudios recientes utilizando calorimetría indirecta han fijado como límite superior del aporte calórico aproximadamente el doble del gasto energético basal^{11, 13, 21, 47, 94, 95}. Recomendándose, tanto para pacientes adultos como pediátricos, un aporte calórico diario algo superior del 150% del BEE predicho, sin exceder el doble del BEE⁴.

Los niños requieren relativamente menos calorías que los adultos (1,29 vs 1,55 por encima del BEE)⁹⁶. De hecho, los niños quemados pueden llegar a tener unos requerimientos energéticos inferiores a los normales debido a que tras la agresión térmica se inhiben el crecimiento y la actividad física del niño¹⁸.

No debemos olvidar que los requerimientos energéticos del paciente quemado tienen un amplio margen de variabilidad. Así, la respuesta hipermetabólica puede disminuir tras la instauración de la ventilación mecánica y posteriormente aumentar si aparecen complicaciones sépticas. Además, aunque el hipermetabolismo disminuya de forma gradual durante la fase de cicatrización de las quemaduras, puede sufrir una elevación secundaria al incremento de la actividad física y al propio proceso de cicatrización de las heridas¹⁸. Por ello es preciso repetir las estimaciones energéticas durante la evolución del paciente y mantener la nutrición artificial durante su estancia hospitalaria.

La temperatura de la habitación, la humedad y el control adecuado del dolor son otros factores esenciales a tener en cuenta en el soporte del paciente quemado.

Asimismo, la administración adecuada de agua libre y electrolitos, coloides y sangre, y el control del equilibrio ácido-base son esenciales para un soporte nutricional adecuado⁴.

6. Vías de administración del soporte nutricional

El soporte nutricional del enfermo quemado se puede administrar mediante distintas vías: oral exclusivamente, oral con suplementos, enteral a través de una sonda, enteral junto con suplementos administrados a través de una vena periférica o central, y parenteral total⁶⁸. Debido a los elevados requerimientos energéticos de estos pacientes no es infrecuente la combinación de dos o tres vías de administración a la vez ya que está indicado siempre un soporte nutricional agresivo.

La ruta de administración se debe individualizar en cada paciente, existiendo diversos factores que influyen: manejo clínico (cirugía, fármacos), requerimientos calóricos y de fluidos diarios (malnutrición previa, extensión y profundidad de la quemadura, cociente peso ideal/actual), fiebre e infección, actividad física (estado mental, lesiones esqueléticas), enfermedades de base (diabetes mellitus), complicaciones gastrointestinales (diarrea, vómitos, residuo gástrico, íleo), rechazo de injertos cutáneos e insuficiencias hepática, pulmonar o renal^{62, 68}.

6.1. Nutrición por la vía oral

Esta vía de administración es la más fisiológica. A través de ella se puede administrar una dieta con altos contenidos en proteínas y calorías a pacientes quemados incluso en un 60% de su superficie corporal. En aquellos pacientes que no ingieren el 75% de sus requerimientos calóricos y en aquellos con malnutrición previa se deben administrar suplementos dietéticos por vía oral e incluso a través de una vía venosa periférica.

6.2. Nutrición enteral a través de sonda

Indicada en aquellos pacientes incapaces de ingerir el 75% de sus necesidades calórico-proteicas. Es la de elección en los grandes quemados cuando no se puede utilizar la oral. Es más fisiológica que la parenteral y posee una serie de ventajas importantes sobre ésta. Se puede complementar con la administración de nutrientes a través de vías venosas periféricas e incluso centrales.

6.3. Nutrición parenteral

La nutrición parenteral total a través de un catéter venoso central debe utilizarse como último recurso cuando la vía enteral es insuficiente o está contraindicada. Por otro lado, se pueden utilizar para el aporte

calórico-nutricional a través de las vías venosas como suplemento en aquellos pacientes con nutrición oral o enteral que lo precisan.

6.4. Nutrición enteral versus parenteral

La nutrición por vía enteral es la de elección en los pacientes quemados ya que es más fisiológica, más segura y más barata. Su utilización conlleva una disminución en la incidencia de úlceras de Curling, colecistitis alitiásicas y evita tromboflebitis y sepsis por catéter. La administración de nutrientes por vía enteral aumenta el flujo sanguíneo intestinal, preserva la funcionalidad gastrointestinal y disminuye la atrofia de la mucosa intestinal⁹⁷, por lo que posiblemente minimiza la translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal⁹⁸.

En comparación, la nutrición parenteral se asocia a un mayor número de hemocultivos positivos, menores cocientes entre células helper/supresoras, y a una alteración en la función de los neutrófilos⁹⁹.

La nutrición enteral es la vía de elección para nutrir al paciente quemado. Esta vía puede estar dificultada por alteraciones de la motilidad gastrointestinal, por la administración de determinados fármacos y por la necesidad de repetidas intervenciones quirúrgicas.

Alteración de la motilidad gastrointestinal

Clásicamente se ha dicho que en los primeros días tras la agresión térmica la nutrición enteral no se debía administrar debido a la presencia de íleo gastrointestinal, por lo que la nutrición enteral no se iniciaba hasta el cuarto o quinto día.

Sin embargo, en la actualidad se sabe que el inicio precoz de la alimentación enteral, es decir, en las primeras 24 horas tras la agresión térmica, previene la atrofia de la mucosa intestinal y con ello probablemente la translocación bacteriana y el paso de endotoxinas a la circulación portal.

Asimismo, y también de forma reciente, se ha comprobado que el íleo suele estar limitado a nivel gástrico, estando preservada la motilidad del intestino delgado, así como su capacidad digestiva y absorbente^{100, 101}. Por ello, durante los períodos de retención gástrica está indicada la colocación de sondas duodenales y dar a los pacientes un aporte nutricional completo sin la necesidad de utilizar nutrición parenteral y así evitar las complicaciones que la misma puede producir^{102, 103}.

Administración de fármacos

En ocasiones es precisa una importante sedo-analgésia en los primeros días de evolución o posteriormente en el caso de precisar ventilación mecánica como consecuencia de un síndrome de distrés

respiratorio secundario a inhalación o sobreinfecciones pulmonar, la cual puede dificultar la funcionalidad intestinal.

Intervenciones quirúrgicas

La necesidad de múltiples intervenciones quirúrgicas pueden dificultar la administración enteral por la aparición de íleo⁴; este problema se podría solventar colocando las sondas de alimentación a nivel duodenal.

En conclusión, podemos decir que el paciente gran quemado, por los elevados requerimientos energéticos y proteicos, y debido a la complejidad de su respuesta frente a la agresión térmica y el tratamiento agresivo de ésta, es un claro ejemplo de soporte nutricional mixto: parenteral y enteral. Siempre que sea posible se debe mantener la vía enteral; si ésta no cubre las necesidades nutricionales del paciente, se puede asociar a una nutrición parenteral. La nutrición parenteral total debe evitarse en todo lo posible.

7. Inicio del soporte nutricional

Existen evidencias clínicas que indican que un soporte nutricional agresivo mejora la supervivencia en los grandes quemados¹⁰⁴. Sin embargo, el momento de iniciar el aporte calórico-proteico no está claro.

Clásicamente el aporte nutricional se iniciaba al cuarto-quinto día tras la agresión térmica, momento en que la motilidad gastrointestinal permitía el inicio de la nutrición enteral. Recientemente este enfoque ha cambiado en base a dos motivos fundamentales:

- El íleo se limita a la zona gástrica, preservando el intestino su motilidad y su capacidad absorbente^{100, 101}.
- El inicio precoz de la nutrición enteral (en las primeras 24 horas) es beneficioso ya que cuando se introduce una sonda duodenal y se inicia la nutrición tras escasas horas de la quemadura, la intensidad de la respuesta lesiva se puede reducir, demostrándose por un descenso del gasto energético, un balance nitrogenado positivo y una normalización más rápida de las proteínas viscerales y hormonas catabólicas^{97, 101, 105, 106}, reduciendo la elevación de catecolaminas y la secreción de glucagón inducidas tras la agresión térmica, lo que permite un mejor control de la respuesta hipermetabólica y mejora la evolución clínica del paciente⁶⁸.

Por todo ello, y aunque muchos de los pacientes quemados pueden comer a partir de las 72 h tras la quemadura, se recomienda comenzar lo antes posible el soporte nutricional enteral, que se debe iniciar en cuanto se consiga una adecuada estabilización hemodinámica^{62, 107, 108}. En aquellos pacientes en los que no se puede administrar de forma enteral, se debe administrar de forma parenteral a las 48-72 horas de la agresión, momento en el que la mala distribución de líquidos co-

mienza a solventarse, reabsorbiéndose a nivel tisular y excretándose. La nutrición parenteral no se debe iniciar durante el período inicial de resucitación ni durante los períodos de inestabilidad hemodinámica⁶⁹.

Bibliografía

1. De Bandt JP, Chollet-Martin S, Hervann A y cols.: Cytokine response to burn injury: relationship with protein metabolism. *J Trauma*, 1994, 36:624-628.
2. Goodwin CW: Metabolism and nutrition in the thermally injured patient. En: Wacilte TL (ed.). *Burns. Critical Care Clinics*, 1985; 1:97-117.
3. Cuthbertson DP y Tilstone WJ: Metabolism during the postinjury period. *Adv Clin Chem*, 1969, 12:1-55.
4. Bell SJ y Blackburn GL: Nutritional support of the burn patient. En: Martyn JAJ (ed.). *Acute management of the burned patient*. Saunders, 1990: 138-158.
5. Blackburn BL, Miller JDB, Bistrian BR y cols.: Aminoacids-key nutrient in response to injury. En: Richards JR, Kinney JM (eds.). *Nutritional aspects of care in the critically ill*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1977.
6. Gamliel Z, DeBiaise MA y Demling RH: Essential microminerals and their response to burn injury. *J Burn Care Rehabil*, 1996, 17:264-272.
7. Askart A, Long CL y Blakemore WS: Urinary zinc, nitrogen and potassium losses in response to trauma. *JPEN*, 1979, 3:151-156.
8. Cuthbertson DP y Zagreb HC: The metabolic response to injury and its nutritional implications: retrospect and prospect. *JPEN*, 1979, 3:108-129.
9. Baue AE, Gunther B, Hartl W y cols.: Altered hormonal activity in severe ill patients after injury or sepsis. *Arch Surg*, 1984, 119:1125-1132.
10. Wilmore DW, Long JC, Mason AD y cols.: Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg*, 1974, 180:653-669.
11. Saffle JR, Medina E, Raymond J y cols.: Use of indirect calorimetry in the nutritional management of burned patients. *J Trauma*, 1985, 25:32-39.
12. Aulick LH, Hander EW, Wilmore DW y cols.: The relative significance of thermal and metabolic demands on burn hypermetabolism. *J Trauma*, 1979, 19:559-566.
13. Molnar JA, Wolfe RR y Burke JF: Metabolism and nutrition therapy in thermal injury. En: Schneider HA, Anderson CE, Coursin DB (eds.). *Nutritional support in medical practice*. Hagerstown, MD, Harper and Row. Philadelphia, 1983: 260-281.
14. Deitch EA: The management of burns: current concepts. *N Engl J Med*, 1990, 323:1249-1253.
15. Caldwell FT, Bowser BH y Crabtree JH: The effect of occlusive dressings on the energy metabolism of severely burned children. *Ann Surg*, 1981, 193:579-590.
16. Zawacki BF, Spitzer KW, Mason AD y Johns LA: Does increased evaporative water loss cause hypermetabolism in burner patients? *Ann Surg*, 1970, 171:236-240.
17. Aulick LH, Wroczynski FA, Coil JA y cols.: Metabolic and thermoregulatory responses to burn wound colonization. *J Trauma*, 1989, 29:478-483.
18. Deitch EA: Does the gut protect us or injure us when ill in the ICU. En: Cerra F (ed.). *Perspectives in critical care*. St Louis, Quality Medical Publishers, 1988, 1:1-32.
19. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L y cols.: Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg*, 1984, 200:297-310.
20. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L y cols.: Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg*, 1984, 200:297-307.
21. Wolfe RR: Caloric requirements of the burned patient. *J Trauma*, 1981, 21:712-714.
22. Burke JF, Yammias IV, Quinby WC y cols.: Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann Surg*, 1981, 194:413-428.
23. Wilmore DW: Nutrition and metabolism following thermal injury. *Clin Plast Surg*, 1979; 1:603-619.
24. Bilmares C, Kien CL, Rohrbaugh DK y cols.: Quantitative contribution by skeletal muscle to elevated rates of whole-body protein breakdown in burned children as measured by N-methylhistidine output. *Metabolism*, 1978, 27:671-674.
25. Soroff HS, Pearson E y Artz CP: An estimation of the nitrogen requirements for equilibrium in burned patients. *Surg Gynecol Obstet*, 1961, 112:159-172.
26. Duke JH, Jorgensen SB, Broell JR y cols.: Contribution of protein to caloric expenditure following injury. *Surgery*, 1970, 68:168-171.
27. Kien CL, Young VR, Rohrbaugh DK y Burke JF: Increased rates of whole body protein synthesis and breakdown in children recovering from burns. *Ann Surg*, 1978, 187:383-391.
28. Aulick LH y Wilmore DW: Increased peripheral amino acid release following burn injury. *Surgery*, 1979; 85:560-565.
29. Gump FE, Price JB y Kinney JM: Blood flow and oxygen consumption in patients with severe burns. *Surg Gynecol Obstet*, 1970, 130:23-28.
30. Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD y cols.: Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury. *Ann Surg*, 1977, 186:444-459.
31. Wilmore DW, Goodwin CW, Aulick LH y cols.: Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Ann Surg*, 1980, 192:491-504.
32. Aulick LH, Wilmore DW, Mason AD y Pruitt BA: Muscle blood flow following thermal injury. *Ann Surg*, 1978, 188:778-782.
33. Wilmore DW, Orcutt TW, Mason AD y Pruitt BA: Alterations in hypothalamic function following thermal injury. *J Trauma*, 1975, 15:697-703.
34. Birke G, Carlson La, von Euler VS y cols.: Lipid metabolism, catecholamine excretion, basal metabolic rate, and water loss during treatment of burns with warm dry air. *Acta Chir Scand*, 1972, 138:321-333.
35. Harrison HN, Moncrief JA, Duckett JW y cols.: The relationship between energy metabolism and water loss from vaporization in severely burned patients. *Surgery*, 1964, 56:203-211.
36. Wilmore DW, Curreri PW, Spitzer KW, Spitzer ME y Pruitt BA: Supranormal dietary intake in thermally injured hypermetabolic patients. *Surg Gynecol Obstet*, 1971, 132:881-886.
37. Wolfe RR, Durkot MJ, Clarke CC, Bode HH y Burke JF: Effect of food intake on hypermetabolic response to burn injury. *J Nutr*, 1980, 110:1310-1312.
38. Gusberg RJ, Scholz PM, Gump FE y Kinney JM: Can protein breakdown explain the increased caloric expenditure in injury and sepsis? *Surg forum*, 1973, 24:79-81.
39. Cope O, Nardi GL, Quijano M y cols.: Metabolic rate and thyroid function following acute thermal trauma in man. *Ann Surg*, 1953, 137:165-174.
40. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG y cols.: Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med*, 1982, 10:870-875.
41. Becker RA, Wilmore DW, Goodwin CW y cols.: Free T4, free T3, and reverse T3 in critically ill, thermally injured patients. *J Trauma*, 1980, 20:713-721.
42. Vaughan GM, Becker RA, Allen JP y cols.: Cortisol and corticotrophin in burned patients. *J Trauma*, 1982, 22:263-272.
43. Murphy M y Bell SJ: Assessment of nutritional status in burn patients. *J Burn Care Rehabil* 1988, 9:432-438.
44. Garrel DR y De-Jonge L: Thermogenic response to feeding. *Burns*, 1993; 19:467-472.
45. Curreri PW, Richmond D, Marvin J y cols.: Dietary requirements of patients with major burns. *J Am Diet Assoc*, 1974, 65:415-417.
46. Davies JW y Liljedahl SO: Metabolic consequence of an extensive burn. En: Polk HC, Stone HH (eds.). *Contemporary burn management*. Boston, Little Brown and co, 1971: 151-169.
47. Harris JC y Benedict FG: Biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington, 1919: 279.
48. Long CL, Schaffel N, Geiger JW y cols.: Metabolic response to injury and illness. Estimation of energy and protein needs

- from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN*, 1979, 3:452-456.
49. Weissman C, Kemper M, Damask Mc y cols.: Effect of routine intensive care interactions on metabolic rate. *Chest*, 1984, 86:815-818.
 50. Wilmore DW, Mason AD, Johnson DW y Pruitt BA: Effect of ambient temperature on heat production and heat loss in burn patients. *J Appl Physiol*, 1975, 38:593-597.
 51. Alexander JW y Stinnet JD: Changes in immunologic functions. En: Fischer JE (ed.). *Surgical nutrition*. Little Brogan Boston, 1981: 535-549.
 52. Xie WG y Wang SL: Estimation of the caloric requirements of burned chinese adults. *Burns*, 1993, 19:146-149.
 53. Mayes T, Gottschlich MM, Khoury J y Warden GD: Evaluation of predicted and measured energy requirements in burned children. *J Am Diet Assoc*, 1996, 96:24-29.
 54. Coran MI, Broemeling L, Herndon DN y cols.: Estimating energy requirements in burned children. *Am J Clin Nutr*, 1991, 54:35-40.
 55. Curreri PW: Assessing nutritional needs for the burned patient. *J Trauma*, 1990, 30(S):S20-S23.
 56. Deitch EA: Nutrition support of the burn patient. En: Lang CH (ed.). *Nutrition in the critically ill patient*. WB Saunders Co. Philadelphia, 1995: 735-750.
 57. Ireton-Jones C: Nutrition for adult burned patients: a review. *Nutr Clin Pract*, 1991, 6:3-7.
 58. Royall D, Fairholm L, Peters WJ y cols.: Continuous measurement of energy expenditure in ventilated burn patients: an analysis. *Crit Care Med*, 1994, 22:399-406.
 59. Giantin V, Cecoon A, Enzi G y cols.: Heart rate and metabolic response to burn injury in humans. *JPEN*, 1995, 19:55-62.
 60. Lowry SF y Brennan MF: Abnormal liver function during parenteral nutrition: relation to infusion access. *J Surg Res*, 1979, 26:300-307.
 61. Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH y cols.: Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg*, 1980, 191:40-46.
 62. Ireton-Jones CS: Use of indirect calorimetry in burn care. *J Burn Care Rehabil* 1988, 9:526-529.
 63. García de Lorenzo A, Montejó JC y Planas M: Requerimientos energéticos en los pacientes críticos: calorimetría indirecta. *Med Intensiva*, 1995, 19:86-94.
 64. McClave SA, Snider HL, Greene L y cols.: Effective utilization of indirect calorimetry during critical care. *Intensive Care World*, 1992, 9:194-196.
 65. Gottschlich M, Wesley J y Bower RH: Enteral nutrition in patients with burns or trauma. En: Rombeau JL, Caldwell MD. *Enteral and tube feeding*. Philadelphia, Saunders Co, 1990: 306-324.
 66. Cunningham JJ: Factors contributing to increased energy expenditure in thermal injury: a review of studies employing indirect calorimetry. *JPEN*, 1990, 14:649-656.
 67. Rodríguez DJ: Nutrition in patients with severe burns: state of the art. *J Burn Care Rehabil*, 1996, 17:62-70.
 68. Chiarelli A y Siliprandi L: Burns. En: Zaloga GP (ed.). *Nutrition in critical care*. Missouri, Mosby-Year Book Inc. 1993: 587-597.
 69. Goodwin CW: Parenteral nutrition in thermal injuries En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds.). *Parenteral nutrition*. Philadelphia, Saunders Co, 1993: 566-584.
 70. Pasulka PS y Wachtel TL: Nutritional considerations for the burned patient. *Surg Clin North Am*, 1987, 67:109-118.
 71. Henley M: Feed that burn. *Bur*, 1989, 15:351-361.
 72. Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ y cols.: Glucose requirements following burn injury. *Ann Surg*, 1979, 190:274-285.
 73. Ortiz C: Soporte nutricional en el politraumatizado y quemado. En: Celaya S (ed.). *Nutrición artificial hospitalaria*. Zaragoza, 1989: 359-382.
 74. García-de-Lorenzo A, Culebras JM, Zarazaga A y Rodríguez JA: Hidratos de carbono —no glucosa— en nutrición parenteral. ¿Concepto periclitado? *Nutr Hosp*, 1996, 11:17-28.
 75. Gottschlich MS y Alexander JW: Fat kinetics and recommended dietary intake in burns. *JPEN*, 1987, 11:80-85.
 76. Goodenough RD y Wolfe RR: Effect of total parenteral nutrition on free fatty acid metabolism in burned patients. *JPEN*, 1984, 8:357-366.
 77. Vega GL y Baxter CR: Metabolism of fat emulsions by thermally injured patients. *J Burn Care Rehabil*, 1988, 9:31-34.
 78. Trocki O, Heyd TJ, Alexander JW, Robb EC, Waymack JP y Gura P: Carnitine supplementation vs medium-chain triglycerides in postburn nutritional support. *Burns Incl Therm Inj*, 1988, 14:379-387.
 79. DeMichele SJ, Karlstad MD, Babayan VK, Istfan N, Blackburn GL y Bistrian BR: Enhanced skeletal muscle and liver protein synthesis with structured lipid in enterally fed burned rats. *Metabolism*, 1988, 37:787-795.
 80. McDonald WS, Sharp CW y Deitch EA: Immediate enteral feeding is safe and effective. *Ann Surg*, 1991, 213:177-183.
 81. López-Martínez J, Zaldumbide J, García-de-Lorenzo A: Soporte nutricional en el paciente quemado. En: Caparrós T (ed.). *Soporte nutricional en el enfermo crítico*. Madrid, IDEPSA, 1993: 122-126.
 82. Alexander JW: Nutrition and infection. New perspectives for an old problem. *Arch Surg*, 1986, 121:966-972.
 83. García-de-Lorenzo A, Planas M, Ortiz C y cols.: Effects of different amounts of branched-chain amino acids in septic patients: a multicenter study. *JPEN*, 1994, 18(S):21.
 84. García-de-Lorenzo A, Ortiz C, Planas M y cols.: Branched-chain enriched solutions in septic and traumatic patients: a multicenter study. *Intensive Care Med*, 1994, 20(S):119.
 85. Parry-Billings M, Evans J, Calder PC y Newsholme EA: Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet*, 1990, 336:523-525.
 86. Lund CC, Levenson SM y Green RW: Ascorbic acid, thiamine, riboflavin and nicotinic acid in relation to acute burns in man. *Arch Surg*, 1946, 55:557-583.
 87. Tompkins RG y Burke JF: Burn therapy 1985: acute management. *Int Care Med*, 1986; 12:289-295.
 88. Chiarelli A, Enzi G, Casadel A y cols.: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51:1035-1039.
 89. Danielsson U, Arturson G y Wennberg L: Variations of metabolic rate in burned patients as a result of the injury and the care. *Burns*, 1978; 5:169-173.
 90. Herndon DN, Curreri PW, Abston S, Rutan TC y Barrow RE: Treatment of burns. *Curr Probl Surg* 1987, 24:341-397.
 91. Blocker TC, Levin WC, Nowinski WW y cols.: Nutrition studies in the severely burned. *Ann Surg*, 1955, 141:589-597.
 92. Artz CP, Soroff HS, Pearson E y Hummel RP: Some recent developments in oral feedings for optimal nutrition in burns. *Am J Clin Nutr*, 1956, 4:642-646.
 93. Recommended Dietary Allowances. 9th ed. Washington, DC, National Research Council, National Academy of Sciences, 1980.
 94. Cunningham JJ, Hegarty MT, Meara PA y cols.: Measured and predicted caloric requirements of adults during recovery from severe burn trauma. *Am J Clin Nutr*, 1989, 49:404-408.
 95. Turner WW, Ireton CS, Hunt JL, Baxter CR: Predicting energy expenditures in burned patients. *J Trauma*, 1985, 25:11-15.
 96. Wolfe RR y Mohnar JA: Meeting the special nutritional requirements of the burn patient. *Nutr Ther News*, 1981, 3:1-6.
 97. Saito H, Trocki O y Alexander JW: Comparison of immediate postburn enteral versus parenteral nutrition. *JPEN*, 1985, 9:115-119.
 98. Deitch EA, Maejima K y Berg R: Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of gastrointestinal tract microflora in burned rats. *J Trauma*, 1985, 25:385-392.
 99. Herndon DN, Stein MD, Rutan TC y cols.: Failure of TPN supplementation to improve liver function, immunity, and mortality in thermally injured patients. *J Trauma*, 1987, 27:195-204.
 100. Moore EE y Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feedings after major abdominal trauma - A prospective randomized study. *J Trauma*, 1986, 26:874-881.

101. Jenkins M, Gottschlich M, Alexander JW y cols.: Effect of immediate enteral feeding on the hypermetabolic response following severe burn injury. *Proc Am Burn Assoc*, 1989, 13:43.
102. Waymack JP y Herndon DN: Nutritional support of the burned patient. *World J Surg*, 1992, 16:80-86.
103. Lorente JA, Ezpeleta A, León M y Perman MI: Farmacología nutricional en el traumatismo térmico. En: Esteban A, Ruiz-Santana S, Grau T (eds.). *Alimentación enteral en el paciente grave*. Springer Verlag Iberica, Barcelona, 1994: 45-65.
104. Alexander JW, MacMillan BG, Stinnett JD y cols.: Beneficial effects of aggressive feeding in severely burned children. *Ann Surg*, 1980, 192:505-511.
105. Dominioni L, Trocki O, Mochizuki H y cols.: Prevention of severe postburn hypermetabolism and catabolism by immediate intragastric feeding. *J Burn Care Rehab*, 1984, 5:106-112.
106. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L y Alexander JW: Reduction of postburn hypermetabolism by early enteral feeding. *Curr Surg*, 1985, 42:121-125.
107. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, Baggio B, Valerio A y Mazoleni F: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51:1035-1039.
108. Naruko M, Ogawa Y, Kido Y y cols.: Studies on the energy expenditure following surgical stress. *Jpn J Surg*, 1988, 18:194-202.

Original

Influencia de los cambios en el estado nutritivo inducidos por la edad sobre el metabolismo oxidativo hepático

F. Jorquera Plaza*, M. J. Cuevas González***, M. Pozuelo Manchón**, D. San Segundo**, M. Almar Galiana***, M. González Sastre* y J. González-Gallego***

* Sección de Digestivo del Complejo Hospitalario del Insalud de León. ** Residencia del INSERSO de Valladolid.

*** Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología de la Universidad de León. España.

Resumen

Introducción: El metabolismo oxidativo hepático resulta fundamental para la biotransformación de multitud de sustancias entre las que destacan muchos fármacos de uso habitual en la práctica clínica. La situación nutritiva de los individuos ha demostrado poder influir sobre dicha función. El envejecimiento produce un deterioro del metabolismo oxidativo hepático sin que la causa de dicha circunstancia haya sido aclarada. Además, el envejecimiento modifica la composición corporal de los individuos. El objetivo de este estudio es evaluar si las modificaciones que en la situación nutritiva provoca el envejecimiento pueden alterar la capacidad oxidativa hepática.

Material y métodos: Se estudiaron 165 ancianos de ambos sexos con una edad media de 82 años y 24 jóvenes con una edad media de 29 años. A todos los participantes se les realizó una encuesta clínica junto a una evaluación nutritiva parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos. El estudio del metabolismo oxidativo se realizó evaluando la cinética de la antipirina.

Resultados: Los ancianos mostraron una disminución del aclaramiento de la antipirina (Cl Ap) ($P < 0,001$) y un alargamiento de su vida media ($P < 0,05$) con respecto a los jóvenes. Se encontró una correlación significativa en los ancianos entre el Cl Ap y la edad, el peso, la talla, el volumen de distribución y el área muscular del brazo. Un análisis de regresión múltiple mostró un valor predictivo independiente para la edad, la AST, los linfocitos y la talla.

Conclusión: Los ancianos tienen una notable depresión del metabolismo oxidativo hepático. Los factores que participan en su situación nutritiva influyen sobre dicha función. Es necesario tener en cuenta todo lo anterior a la hora de prescribir fármacos que precisen de este tipo de biotransformación para evitar efectos adversos o interacciones medicamentosas.

(Nutr Hosp 1997, 12: 134-140)

Palabras clave: Situación nutricional. Metabolismo oxidativo hepático.

Correspondencia: F. Jorquera
Valcarlos, 3, 2.º C
24010 León

Recibido: 10-VII-1996.
Aceptado: 30-IX-1996.

INFLUENCE OF THE CHANGES IN THE NUTRITIONAL STATUS INDUCED BY AGE, ON THE HEPATIC OXIDATIVE METABOLISM

Abstract

Introduction: The hepatic oxidative metabolism is essential for the biotransformation of a large number of substances, among which are found many drugs which are commonly used in clinical practice. The nutritional status of individuals has been shown to be of influence on this function. Aging produces a deterioration of the hepatic oxidative metabolism, without the cause for this situation having been clarified. Also, aging modifies the body composition of the individuals. The objective of this study is to evaluate whether the modifications which arise in the nutritive status due to age, can alter the hepatic oxidative capacity.

Material and methods: 165 elderly people of both sexes were studied, with an average age of 82 years, and 24 young people, with an average age of 29 years. All participants were subjected to a clinical questionnaire, along with an evaluation of anthropometric, biochemical, and immunological nutritive parameters. The study of the oxidative metabolism was conducted by evaluating the kinetics of antipyrine.

Results: The elderly people showed a decrease in the antipyrine clearance rate (Ap Cl) ($P < 0,001$), and a lengthening of their life-span ($P < 0,05$) with respect to the younger people. There was a significant correlation in the elderly people, between the Ap Cl and age, weight, size, the distribution volume, and the muscular area of the arm. A multiple regression analysis showed a predictive value which was independent for age, the AST, the lymphocytes, and size.

Conclusion: Elderly people have a marked depression of the hepatic oxidative metabolism. The factors which participate in their nutritional situation, are of influence on this function. It is necessary to keep all the above in mind when it comes to prescribing drugs which require this type of biotransformation, in order to avoid adverse effects or drug interactions.

(Nutr Hosp 1997, 12: 134-140)

Key words: Nutritional situation. Hepatic oxidative metabolism.

El metabolismo oxidativo hepático es una función realizada en la fracción microsómica hepática por los diversos isoenzimas del citocromo P-450. En dicha fracción se realiza la biotransformación de multitud de fármacos tales como benzodiacepinas, antidepresivos, antibióticos, esteroides, anticomiciales, tuberculostáticos, broncodilatadores, inmunosupresores, etc. de uso habitual en la clínica diaria, provocando su deterioro la posibilidad de efectos adversos o interacciones medicamentosas¹. Una manera relativamente sencilla de acercarse en clínica al estudio del metabolismo oxidativo es hacerlo mediante el aclaramiento de la antipirina. La antipirina es una sustancia que tiene una completa y rápida absorción oral, que se distribuye homogéneamente por todo el agua corporal total, que no se liga prácticamente a las proteínas plasmáticas y con una eliminación que se hace casi exclusivamente por vía oxidativa gracias al menos a tres de los isoenzimas del citocromo P-450. Por todo ello su metabolización es un buen indicador de la función oxidativa hepática².

Estudios previos han demostrado que los cambios en la situación nutritiva pueden influir sobre el metabolismo oxidativo hepático. Desde que en 1952 Drill³ describió cómo el déficit proteico podía incrementar la toxicidad de algunos fármacos, numerosos autores, tanto en animales de experimentación como en humanos, han evidenciado la influencia del tipo de dieta y del estado nutritivo sobre la oxidación microsómica^{4,5}. En general se acepta que las dietas hiperproteicas y bajas en hidratos de carbono incrementan el metabolismo oxidativo, ocurriendo lo contrario con las dietas ricas en hidratos de carbono y pobres en proteínas^{6,7,8}. Asimismo, se ha visto cómo los pacientes desnutridos tienen deprimido el metabolismo oxidativo, recuperando los niveles normales con la recuperación nutritiva^{9,10}.

El anciano, debido a los condicionamientos fisiológicos, manifiesta una serie de variaciones en su composición corporal en la que destacan dos hechos fundamentales: disminución del agua corporal total a expensas del agua intracelular y pérdida de la masa corporal magra de una manera progresiva que se va compensando con un aumento de la grasa¹¹⁻¹³. Diversos autores han descrito cómo con el envejecimiento el metabolismo oxidativo hepático sufre un deterioro sin que hayan sido dilucidadas las causas de tal circunstancia¹⁴⁻¹⁹. Si las modificaciones en la composición corporal de los ancianos influyen sobre el metabolismo hepático es algo que no ha sido descrito. Lo que sí se ha sugerido es cómo algunos cambios pueden tener relación con la composición corporal, como por ejemplo la disminución del tamaño del hígado^{20,21}.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 165 personas institucionalizadas en la Residencia Asistida del INSERSO de Valladolid. De ellos, 122 eran mujeres y 43 varones con una me-

dia de 82 años (rango 60-100). Como controles se incluyeron 24 personas, 13 mujeres y 11 varones, con una edad media de 29 años (rango 21-39), que durante el tiempo que duró el estudio trabajaban o hacían sus prácticas en la misma residencia. El estudio fue aprobado por la dirección y el personal facultativo de la Residencia Asistida. Todos los participantes en el estudio otorgaron su consentimiento informado y si alguien no era considerado capacitado para darlo, se solicitó éste a sus familiares de primer grado. Para participar en el estudio fue requisito indispensable el no padecer enfermedades agudas ni hepatopatías conocidas.

A todos los participantes se les realizó una encuesta en la que se recogió la edad, el sexo, el tipo de dieta, la actividad física, el consumo de café, alcohol y tabaco, las enfermedades crónicas y el consumo de medicamentos.

Valoración del estado nutritivo

Estudios antropométricos: Siempre fueron realizados por el mismo examinador, utilizando una báscula clínica con talímetro, una cinta métrica flexible y un calibrador tipo Holtein, siguiendo la metodología descrita por Jelliffe²², ampliamente aceptada^{23,24}. Se determinó: el peso, la talla, el pliegue subescapular (PS), el pliegue tricipital (PT), la circunferencia del brazo (CB), el índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$ en kg/m^2), el área muscular del brazo ($AMB = [CB - \pi \times PT/10]^2/4\pi$ en cm^2), el área grasa del brazo ($AGB = [CB^2/4\pi] - AMB$ en cm^2) y el índice adiposo-muscular ($IAM = AGB/AMB$).

Utilizando, por un lado, el IMC, el PT y el PS, y por otro las tablas de referencia publicadas por Esquius y cols.²⁴ para la población anciana y por Ricart y cols.²³ para la población adulta, clasificamos a los sujetos en 4 grupos: 1. *Desnutridos graves*, cuando al menos dos de las tres determinaciones se encontraban por debajo del percentil 5 para la edad referida. 2. *Desnutridos leves*, cuando al menos dos de las tres determinaciones se encontraban entre el percentil 5 y el 25 para la edad referida. 3. *Normales*, cuando al menos dos de las tres determinaciones se encontraban entre el percentil 25 y el 75 para la edad referida. 4. *Obesos*, cuando al menos dos de las tres determinaciones se encontraban por encima del percentil 75. Asimismo, se clasificó a los participantes en desnutridos, normales u obesos según la impresión subjetiva del examinador.

Estudios bioquímicos: Se determinaron las proteínas totales, la albúmina y la transferrina en plasma mediante un analizador Hitachi 717-C.

Estudios inmunológicos: Se realizó un recuento de linfocitos totales y la determinación de la respuesta a los multitest cutáneos de inmunidad retardada (MULTITEST® IMC, Rhône-Poulenc Farma SAE).

Estudio del metabolismo oxidativo: Se efectuó mediante el aclaramiento de la antipirina. A todos los participantes se les administró por vía oral un gramo

de antipirina disuelto en 200 ml de agua tras una noche de ayunas, recogiendo 24 horas después muestras de plasma. La determinación de antipirina se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficacia. Posteriormente se determinó su aclaramiento y vida media mediante el método de Dossing^{25, 26}:

$$Cl\ Ap = ((Ln\ (DNd) - Ln\ Ct) / t) \times Vd$$

$$T_{1/2} = 0,693 \times Vd / Cl\ Ap$$

Donde D es la dosis de la antipirina, Vd el volumen aparente de distribución, t el tiempo en que se tomaba la muestra y Ct la concentración de antipirina correspondiente a ese tiempo.

Otras determinaciones: a todos los participantes se les realizó un hemograma completo en un Automated Hematology Analyzer Sysmex mod K1000, sideremia, ferritina, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina, glucemia, ionograma, AST, ALT, FA, GGT, bilirrubina, tasa de protrombina y tiempo de cefalina en un analizador Hitachi 717-C.

Análisis estadístico

Los datos continuos fueron expresados como media $\pm$ error estándar (DS) y los no continuos se distribuyeron por frecuencias. Las comparaciones entre medias se realizaron mediante el test de la t de Student cuando la variable analizada se ajustaba a la normalidad y mediante la U de Mann Whitney cuando no lo hacía. Las asociaciones entre variables se valoraron mediante la prueba de Chi² (variables cualitativas), expresando sus resultados, además de con el valor p, con el coeficiente de asociación V, la correlación de Pearson, y el análisis de la varianza, siendo utilizado en este último caso el test de Newmann-Keuls para realizar comparaciones entre grupos. Por último se realizó un estudio multivariante mediante análisis de regresión múltiple.

Resultados

Se encontraron diferencias significativas, entre ancianos y jóvenes, en todos los parámetros antropométricos salvo en la CB, AMB y PS. En la tabla I se recogen los valores obtenidos para ambos grupos. En los jóvenes se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en: el peso, la talla, el Vd, la CB, el IMC y el AMB, mientras que en los ancianos las hubo en: el peso, la talla, el Vd, el PT, el AMB y el IAM (tablas II y III).

En la evaluación del estado nutricional realizada a través de la impresión del investigador, se encontraron más obesos y más desnutridos entre los ancianos que entre los jóvenes, que se consideraron en su mayoría como normales ($p < 0,001$). En la evaluación del estado nutricional obtenida al cotejar los parámetros con las tablas se encontró una mayor proporción de desnutridos graves entre los ancianos (tabla IV). Con la

Tabla I

Diferencias en las características antropométricas entre jóvenes y ancianos

	Ancianos	Jóvenes	Signific.
Peso (kg).....	55,9 $\pm$ 0,9	63,2 $\pm$ 2,3	p < 0,01
Talla (cm).....	150,2 $\pm$ 0,7	167,0 $\pm$ 1,7	p < 0,001
Vd (l).....	29,8 $\pm$ 0,3	37,5 $\pm$ 1,0	p < 0,001
PT (mm).....	13,9 $\pm$ 0,5	17,7 $\pm$ 1,6	p < 0,05
CB (cm).....	26,7 $\pm$ 0,3	27,5 $\pm$ 0,6	NS
PS (mm).....	15,9 $\pm$ 0,5	18,6 $\pm$ 1,6	p < 0,1
IMC (kg/m ²) ...	24,8 $\pm$ 0,4	22,5 $\pm$ 0,6	p < 0,05
AMB (cm ²).....	40,6 $\pm$ 0,9	38,7 $\pm$ 1,8	NS
AGB (cm ²).....	17,7 $\pm$ 0,7	21,9 $\pm$ 2,2	p < 0,05
IAM.....	0,436 $\pm$ 0,01	0,611 $\pm$ 0,006	p < 0,01

Valores expresados como medias $\pm$ DS. Vd: volumen aparente de distribución; PT: pliegue tricipital; CB: circunferencia muscular del brazo; PS: pliegue subescapular; IMC: índice de masa corporal; AMB: área muscular del brazo; AGB: área grasa del brazo; IAM: índice adiposo-muscular.

Tabla II

Diferencias en las características antropométricas entre hombres y mujeres jóvenes

	Varones	Mujeres	Signific.
Peso (kg).....	72,4 $\pm$ 3,0	55,9 $\pm$ 1,8	p < 0,001
Talla (cm).....	173,8 $\pm$ 1,9	161,6 $\pm$ 1,5	p < 0,001
Vd (l).....	42,2 $\pm$ 1,5	33,9 $\pm$ 0,6	p < 0,001
PT (mm).....	16,3 $\pm$ 3,2	18,8 $\pm$ 1,6	NS
CB (cm).....	29,0 $\pm$ 0,6	26,3 $\pm$ 0,7	p < 0,05
PS (mm).....	20,0 $\pm$ 3,3	17,4 $\pm$ 1,4	NS
IMC (kg/m ²) ...	23,9 $\pm$ 0,8	21,4 $\pm$ 0,6	p < 0,05
AMB (cm ²).....	45,7 $\pm$ 2,3	33,3 $\pm$ 1,7	p < 0,001
AGB (cm ²).....	21,5 $\pm$ 4,3	22,2 $\pm$ 2,3	NS
IAM.....	0,52 $\pm$ 0,12	0,68 $\pm$ 0,07	NS

Valores expresados como medias $\pm$ DS. Vd: volumen aparente de distribución; PT: pliegue tricipital; CB: circunferencia muscular del brazo; PS: pliegue subescapular; IMC: índice de masa corporal; AMB: área muscular del brazo; AGB: área grasa del brazo; IAM: índice adiposo-muscular.

prueba de Chi² se comprobó una asociación significativa entre las dos formas de clasificar a los ancianos (objetiva y subjetiva), con un valor de $p < 0,001$ y un coeficiente de asociación V = 0,57677. Con esta prueba pudimos comprobar también como el 85,3% de los ancianos clasificados como desnutridos leves, el investigador los consideró como normales, algo que

Tabla III

Diferencias en las características antropométricas entre hombres y mujeres jóvenes

	Varones	Mujeres	Signific.
Peso (kg).....	61,9 ± 1,8	53,8 ± 1,1	p < 0,001
Talla (cm).....	160,7 ± 1,1	146,5 ± 0,5	p < 0,001
Vd (l).....	32,7 ± 0,9	28,8 ± 0,3	p < 0,001
PT (mm).....	11,2 ± 1,0	14,8 ± 0,5	p < 0,01
CB (cm).....	27,2 ± 0,6	26,6 ± 0,4	NS
PS (mm).....	14,9 ± 1,0	16,3 ± 0,7	NS
IMC (kg/m²) ...	23,9 ± 0,6	25,1 ± 0,5	NS
AMB (cm²).....	45,5 ± 1,8	39,0 ± 1,0	p < 0,01
AGB (cm²).....	14,7 ± 1,6	18,7 ± 0,8	p < 0,05
IAM.....	0,33 ± 0,03	0,47 ± 0,001	p < 0,001

Valores expresados como medias ± DS. Vd: volumen aparente de distribución; PT: pliegue tricaptal; CB: circunferencia muscular del brazo; PS: pliegue subescapular; IMC: índice de masa corporal; AMB: área muscular del brazo; AGB: área grasa del brazo; IAM: índice adiposo-muscular.

ocurrió con el 25% de los clasificados como obesos. Se encontraron diferencias significativas entre jóvenes y ancianos en los parámetros analíticos utilizados para complementar la valoración del estado nutritivo (tabla V).

Valoración inmunitaria de los ancianos: La respuesta de los ancianos a los multitest cutáneos que va-

loran la inmunidad retardada se representa en la figura 1. La relación entre los linfocitos totales y los resultados de los test cutáneos (tabla VI) se analizó mediante el análisis de la varianza, encontrando significación estadística ($p < 0,05$). Se encontró relación entre la edad y la respuesta a los multitest ($p < 0,01$). Los ancianos normoérgicos tenían una edad media de $78,3 \pm 1,1$ años, los hipoérgicos de $82,2 \pm 1,1$ y los anérgicos de $83,8 \pm 0,9$.

Cinética de la antipirina: El aclaramiento de la antipirina (CI Ap) fue significativamente menor y la vida media se alargó significativamente en los ancianos con respecto a los jóvenes (tabla VII). La edad mostró una correlación significativa al relacionarla con el CI Ap: $R = -0,334$, $p < 0,001$. Tanto en ancianos como en jóvenes se encontró un CI Ap significativamente mayor en hombres que en mujeres y la vida media resultó más prolongada en mujeres, aunque solo significativamente en las ancianas (tabla VII). No se encontraron diferencias en la proporción con que descendieron los aclaramientos en hombres y mujeres entre los dos grupos (44,9% para los varones y 44,1% para las mujeres).

En los ancianos, se encontró correlación significativa entre el CI Ap y el peso, la talla, el Vd y el AMB. No se encontró relación entre el CI Ap y la reactividad a los multitest cutáneos. El análisis de regresión múltiple del CI Ap con los parámetros antropométricos que se correlacionaron significativamente con él, mostró valor predictivo independiente únicamente para la talla, con un coeficiente de regresión = 0,3723, R^2 de la ecuación de regresión = 0,17, $p < 0,001$. El análisis de regresión múltiple, que incluyó no sólo parámetros

Tabla IV

Comparación entre las evaluaciones nutricionales

	Evaluación subjetiva (%)			Evaluación objetiva (%)			
	Desn.	Normal	Obeso	Des. gr.	Desn. Iv.	Normal	Obeso
Jóvenes	—	96,0	4,0	4,0	20,0	56,0	20,0
Ancianos	11,3	62,1	26,2	19,2	19,2	41,2	20,3

Tabla V

Parámetros complementarios en la evaluación nutricional

	Ancianos	Jóvenes	
Linfocitos ($\times \text{mm}^3$)	1.877 ± 46	2.420 ± 126	p < 0,001
Proteínas totales (g/dl)	6,5 ± 0,1	7,4 ± 0,1	p < 0,001
Albumina (g/dl).....	3,6 ± 0,1	4,5 ± 0,1	p < 0,001
Transferrina (mcg/ml).....	229,5 ± 3,2	300,2 ± 11,4	p < 0,05

Valores expresados como medias ± DS.

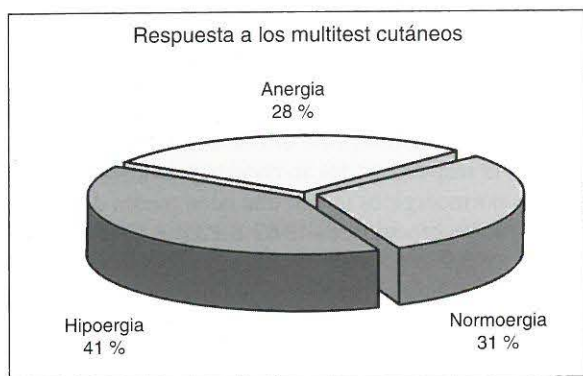


Fig. 1.—Respuesta a los multitest cutáneos en los ancianos.

Tabla VI

Linfocitos totales y respuesta a los multitest cutáneos en los ancianos

	Linfocitos totales
Normoérgicos	2.077 ± 96 linfocitos/mm ³
Hipoérgicos	1.890 ± 86 "
Anérgicos	1.686 ± 90 "

antropométricos sino otras variables que también mostraron una correlación significativa con el CI Ap, mostró valor predictivo independiente para la edad, la AST, los linfocitos y la talla ($R^2 = 0,26588$, $p < 0,001$), obteniéndose la siguiente ecuación de regresión:

$CI\ AP = 7,9566 - 0,23455 \times \text{edad} - 0,19975 \times \text{AST} - 0,00218 \times \text{linfocitos} + 0,26399 \times \text{talla}$ donde el CI Ap vendrá expresado en ml/min, la edad en años, la AST en U/dl, los linfocitos en n.^o/mm³ y la talla en cm.

El análisis de la varianza del CI Ap no encontró diferencias significativas entre los diferentes estados nutritivos: desnutridos graves $20,9 \pm 1,8$ ml/min; desnutridos leves $22,0 \pm 1,1$ ml/min; normales $19,1 \pm 0,9$ ml/min; obesos $19,7 \pm 1,0$ ml/min.

Discusión

Nuestros resultados ponen de manifiesto la notable depresión del metabolismo oxidativo que padecen los ancianos, con un descenso del aclaramiento del 46,8% y un alargamiento de la vida media de un 71,3%. Los valores obtenidos tanto en los aclaramientos como en la vida media de la antipirina, en jóvenes, son equiparables a los descritos por otros autores^{27, 28}, sin embargo, en ancianos obtenemos valores de aclaramientos más bajos y de vida media mayores que otros autores^{14, 17, 21}. La razón para lo anterior puede estar en la mayor edad media (82 años) y en la mayor proporción de mujeres, que como hemos visto tienen unos aclaramientos más bajos en nuestra serie. Esta importante depresión de la capacidad oxidativa hepática con el envejecimiento debe de ser tomada muy en cuenta por los clínicos a la hora de prescribir a los pacientes medicamentos que precisen de este tipo de biotransformación, tales como benzodiacepinas, antidepresivos, antibióticos, esteroides, anticomieles, tuberculostáticos, broncodilatadores, inmunosupresores, etc.¹. De no ser así, es posible que se produzcan efectos adversos e interacciones medicamentosas con ellos.

Como está sobradamente descrito, las variaciones en la composición corporal de los ancianos^{29, 30} hacen que sus parámetros antropométricos sean marcadamente diferentes a los de los jóvenes^{23, 24}, hecho que queda claramente reflejado en nuestros resultados. Las notables diferencias encontradas en el metabolismo de la antipirina entre jóvenes y ancianos podrían tener parte de su explicación en las diferencias halladas en los parámetros nutritivos. Las correlaciones significativas encontradas con el peso, la talla, el Vd y el AMB así lo sugieren. El análisis de regresión múltiple realizado en los ancianos con los parámetros antropométricos que mostraron correlación estadística, fue altamente significativo, explicando el 17% de la varianza de los aclaramientos y presentando un valor predictivo independiente sólo para la talla que explicó el 14% de la varianza. El análisis de la varianza de los aclaramientos en los diferentes grupos nutritivos no mostró ninguna asociación estadística. Este hecho no confirma para los ancianos los hallazgos de

Tabla VII

Cinética de la antipirina

	Jóvenes			Ancianos		
	Varones	Mujeres	Global	Varones	Mujeres	Global
CIAP (ml/min)	44,6 ± 4,3 ^a	33,3 ± 2,4	38,9 ± 2,7*	24,6 ± 1,5 ^a	18,6 ± 0,5	20,7 ± 0,8
Vida media (h)	11,5 ± 0,6	12,3 ± 0,6	12,0 ± 0,4*	17,7 ± 1,1 ^a	21,4 ± 1,3	20,5 ± 1,0

Valores expresados como medias ± DS. Las diferencias significativas globales se mantienen al comparar varones ancianos con varones jóvenes y mujeres ancianas con mujeres jóvenes

* $p < 0,001$; ^a $p < 0,01$; ^b $p < 0,05$.

Tranvouez y cols.⁹ y Pantuck y cols.¹⁰ que encontraron menores aclaramientos para los pacientes desnutridos. La explicación a este fenómeno quizá esté fundamentada en el diferente comportamiento que pueden manifestar los ancianos ante factores que son capaces de atenuar el metabolismo de la antipirina dada la intensa depresión basal con la que cuentan. La talla es el parámetro antropométrico que ha demostrado valor predictivo independiente para el CI Ap tanto en el análisis multivariante con los parámetros antropométricos significativos, como en el análisis multivariante con otras variables como la edad, la AST y los linfocitos, explicando en ambos casos el mayor porcentaje de la varianza de los aclaramientos (14% en la primera ecuación y 7% en la segunda). Lo que no queda claro es el modo como la talla puede influir sobre el metabolismo oxidativo. Una explicación indirecta la ofrecen autores como Bach y cols.²¹, que encuentran una relación directa entre el tamaño hepático y el CI Ap. En este estudio el tamaño hepático determinado por ultrasonidos seguía siendo menor en los ancianos a pesar de corregirse en función de la superficie corporal que lógicamente era también menor. En este sentido, la talla podría reflejar indirectamente el mismo hecho. Wynne y cols.³¹ encuentran una disminución en ancianos no sólo de volumen hepático sino del flujo sanguíneo por unidad de volumen hepático, lo que ayuda a explicar en parte al menos el descenso de la capacidad metabólica de los ancianos, pero implica más factores con responsabilidad en este hecho.

La nutrición en el más amplio sentido de la palabra ha demostrado que puede modificar la capacidad oxidativa hepática³². Nuestros resultados reflejan cómo los factores que participan en el estado nutritivo del anciano pueden influir en dicho metabolismo oxidativo, aunque no logran aclarar la forma en que se ejerce dicha influencia. Son necesarios pues, más estudios en esta línea, dada la importancia clínica que a la hora de planificar la estrategia terapéutica en los ancianos tienen todos aquellos hechos que modifican el metabolismo oxidativo hepático.

Bibliografía

1. Watkins PB: Role of cytochromes P-450 in drug metabolism and hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*, 1990, 10:235-250.
2. Poulsen HE y Loft S: Antipyrine as a model drug to study hepatic drug-metabolizing capacity. *J Hepatol*, 1988, 6:374-382.
3. Drill VA: Hepatotoxic agents; mechanisms of action and dietary interaction. *Pharm Rev*, 1952, 4:1.
4. Krijnen CJ y Boyd EM: The influence of diets containing from 0 to 81 per cent of protein on tolerated doses of pesticides. *Comp Gen Pharmacol*, 1971, 22:373.
5. Campbell TC y Hayes JR: Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system. *Pharmacol Rev*, 1974, 26:171-197.
6. Alvares AP, Anderson KE, Conney AH y Kappas A: Interaction between nutritional factors and drug biotransformations in man. *Proc Natl Acad Sci*, 1976, 73:2501-2504.
7. Kappas A, Anderson KE, Conney AH y Alvares AP: Influence of dietary and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther*, 1976, 20:643-653.
8. Anderson KE, Conney AH y Kappas A: Nutrition and oxidative drug metabolism in man: Relative influence of dietary lipids, carbohydrate, and protein. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 26:493-501.
9. Tranvouez JL, Lerebours E, Chretien P, Fouin-Fortunet H y Colin R: Hepatic antipyrine metabolism in malnourished patients: influence of the type of malnutrition and course after nutritional rehabilitation. *Am J Clin Nutr*, 1985, 41:1257-1264.
10. Pantuck EJ, Pantuck CB, Weissman Ch, Gil KM y Askanazi J: Stimulation of oxidative drug metabolism by parenteral refeeding of nutritionally depleted patients. *Gastroenterology*, 1985, 89:241-245.
11. Culebras JM, Fitzpatrick GF, Brennan MF, Boyden CM y Moore FD: Total body water and the exchangeable hydrogen II. A review of comparative data from animals based on isotope dilution and desiccation, with report of new data from the rat. *Am J Physiol*, 1977, 232:60.
12. Borkan GA, Hults DE, Gerzof SG, Burrows BA; Robbins AH: Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol*, 1983, 38:673-677.
13. Simal A: Nutrición. En: Fernando Martín ed. Medicina Interna en el paciente geriátrico. Saned. Madrid, 1990, XV:1-11.
14. Vestal RE, Norris AH, Tobin JD, Cohen BH, Shock NW y Andrés R: Antipyrine metabolism in man: Influence of age, alcohol, caffeine and smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 18:425-432.
15. Wood AJJ, Vestal RE, Wilkinson GR, Branch RA y Shand DG: Effect of aging and cigarette smoking on antipyrine and indocyanine green elimination. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 26:16-20.
16. Vestal RE y Wood AJJ: Influence of age and smoking on drug kinetics in man, studies using model compounds. *Clin Pharmacokinet*, 1980, 5:309-319.
17. Geenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Harmatz JS y Shader RI: Antipyrine kinetics in the elderly: Prediction of age-related changes in benzodiazepine oxidizing capacity. *J Pharmacol Exp Ther*, 1982, 220:120-126.
18. Posner J, Danhof M, Teunissen MWE, Breimer DD y Whiteman PD: The disposition of antipyrine and its metabolites in young and elderly healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 1987, 24:51-55.
19. Jorquera F, Almar MM, Pozuelo M, San Segundo D, González M y González-Gallego J: Effects of aging on antipyrine clearance: predictive factors of metabolizing capacity. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35:895-901.
20. Swift CG, Homeida M, Halliwell M y Roberts CJC: Antipyrine disposition and liver size in the elderly. *Europ J Clin Pharmacol*, 1978, 14:149-152.
21. Bach B, Hansen JM, Kampmann JP, Rasmussen SN y Skovsted L: Disposition of antipyrine and phenytoin correlated with age and liver volume in man. *Clin Pharmacokinet*, 1981, 6:389-396.
22. Jelliffe DB: Assessment of the nutritional status of the community. Ginebra: Who, 1966, monograph n.º 53.
23. Ricart W, González F, Conde V y grup per l'avaluació de la composició corporal de la població de Catalunya: Valoración del estado de nutrición a través de la determinación de los parámetros antropométricos: nuevas tablas en la población laboral de Cataluña. *Med Clin*, 1993, 100:681-691.
24. Esquiús M, Schwartz S, López J, Andreu AL y García E: Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Med Clin*, 1993, 100:692-698.
25. Dossing M, Poulsen HE, Andreasen PB y Tygstrup N: A simple method for determination of antipyrine clearance. *Clin Pharmacol Ther*, 1982, 32:392-396.
26. Dossing M, Volund A y Poulsen HE: Optimal sampling times for minimum variance of clearance determination. *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 15:231-235.
27. Danhof M, Van Zuilen A, Boeijinga KJ y Breimer DD: Studies of the different metabolic pathways of antipyrine in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, 21:433-441.

28. St Peter JV y Awni WM: Quantifying hepatic function in the presence of liver disease with phenazone (antipyrine) and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*, 1991, 20:50-65.
29. Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S: Compartmental body composition based on total body nitrogen, potassium and calcium. *Am J Physiol*, 1980, 239:524-530.
30. Borkan GA, Hults DE, Gerzof SG, Burrows BA, Robbins AH: Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol*, 1983, 38:673-677.
31. Wynne H, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW y James OFW: The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*, 1989, 9:297-301.
32. Jorquera F, Culebras JM y González-Gallego J: Influence of nutrition on liver oxidative metabolism. *Nutrition*, 1996, 12:442-447.

Endoprótesis de Wallstent implantadas bajo control fluoroscópico en el tratamiento paliativo de las obstrucciones esofágicas malignas y fístulas esófago-traqueales

J. M. Carreira Villamor, R. Reyes Pérez, E. Górriz Gómez, J. M.^a Pulido-Duque, J. M.^a Argilés Vives, M.^a D. Pardo Moreno y M. Maynar Moliner

Unidad de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Ntra. Sra. del Pino. Las Palmas. España.

Resumen

Objetivo: Presentar nuestra experiencia con prótesis metálicas autoexpandibles en el tratamiento paliativo de las estenosis malignas de esófago y fístulas esófago-traqueales.

Material y métodos: Desde agosto de 1994 a julio de 1996, se han implantado 26 endoprótesis a 16 pacientes. Catorce eran hombres (87,5%) y 2 mujeres (12,5%), con edades comprendidas entre 36 y 86 años (media 62 años), diagnosticados de cáncer de esófago irresecable o inoperable por su estado general. En 4 pacientes (25%) se hallaba afectado el tercio proximal, en 3 (19%) el tercio medio y en 9 (56%) el distal. Cinco (31%) presentaron fístula esófago-traqueal. En cuatro pacientes (25%) se diagnosticó disfagia grado III y en 12 (75%) grado IV. Se utilizaron endoprótesis metálicas autoexpandibles tipo Wallstent: 6 cubiertas de poliuretano y 20 no cubiertas. La implantación se realizó bajo control radioscópico.

Resultados: Se obtuvo éxito técnico en el 100% de los pacientes y en todos se redujo el grado de disfagia. En los pacientes en los que se colocó una endoprótesis cubierta se observó resolución completa de la fístula esófago-traqueal. No se produjo ningún caso de perforación, migración, ni mortalidad relacionada con la técnica.

Durante el seguimiento (12 a 340 días), 6 pacientes (37,5%) experimentaron empeoramiento de su disfagia por crecimiento tumoral y fueron tratados con una nueva endoprótesis.

Al final del período de seguimiento 2 pacientes (12,5%) presentaban disfagia grado I, 5 (31%) grado II, 5 (31%) grado III y 4 (25%) grado IV.

Conclusiones: En nuestra experiencia el tratamiento paliativo de la disfagia y la resolución de las fístulas esófago-respiratorias con endoprótesis autoexpandibles tipo Wallstent es un método eficaz, se puede realizar de forma ambulatoria y tiene una baja morbilidad.

(Nutr Hosp 1997, 12: 141-146)

Palabras clave: Esófago, endoprótesis, prótesis. Esófago procedimientos intervencionistas. Esófago, neoplasias.

Correspondencia: Dr. R. Reyes.
Unidad de Radiología Vascular Intervencionista.
Hospital Ntra. Sra. del Pino.
Angel Guimerá, 93.
35005 Las Palmas.

Recibido: 21-X-1996.
Aceptado: 16-I-1997.

FLUOROSCOPICALLY GUIDED INSERTION OF SELF EXPANDING STENTS FOR THE PALLIATION OF MALIGNANT ESOPHAGEAL OBSTRUCTION AND ESOPHAGOTRACHEAL FISTULA

Abstract

Purpose: The objective of this study was to present our experience with metallic stents (Wallstent) for palliation of dysphagia due to malignant esophageal obstruction and esophagotracheal fistula.

Patients and methods: From August 1994 to July 1996 20 uncovered and 6 covered stents were inserted in 16 consecutive patients with dysphagia grade 3 (n = 4) or grade 4 (n = 12) caused by incurable malignant obstructions. The obstruction was in the proximal (n = 4), in the middle (n = 3) and the distal (n = 9) third of the esophagus. Five patients presented with esophagotracheal fistula. The stent insertion was performed under fluoroscopic control.

Results: Exact positioning of the stent with reduction of the dysphagia was obtained in all patients. There were no complications related with the procedure. Esophagotracheal fistula was solved in those patients treated with covered stents. Six patients had recurrent dysphagia due to tumor ingrowth or overgrowth. In these patients an additional overlapping stent was placed. In latest evaluation 2 patients presented dysphagia grade I, 5 grade III, and 4 grade IV.

Conclusion: Implantation of stents proved to be an effective and safe method of palliating dysphagia and occluding esophagotracheal fistula. Placement of stents was feasible without major procedure-related complications.

(Nutr Hosp 1997, 12: 141-146)

Key words: Esophagus grafts and prostheses. Esophagus interventional procedure. Esophagus neoplasms

Introducción

En el momento del diagnóstico, un 50-60% de los pacientes con carcinoma de esófago son incurables debido a lo avanzado de la enfermedad local, a la presencia de metástasis a distancia o ambas circuns-

tancias¹⁻⁴. El síntoma inicial de la patología obstructiva tumoral de esófago es la disfagia, seguida de malnutrición y dolor torácico ocasional. La imposibilidad de tragar saliva y la consiguiente aspiración causa serios problemas en pacientes con enfermedad avanzada. Además, entre un 5-10% presentan fístulas esófago-traqueales o esófago-bronquiales que producen aspiración directa al árbol respiratorio^{5, 6}.

El tratamiento quirúrgico se realiza en pacientes con tumores resecables, obteniéndose una supervivencia del 5-15% a los 5 años^{1, 7}. En pacientes en estadios iniciales de la enfermedad se han comunicado supervivencias del 30% a los 5 años^{8, 9}.

El tratamiento del cáncer de esófago inoperable o irresecable está orientado a paliar la disfagia e intentar una supervivencia con una calidad de vida aceptable. La cirugía¹, radioterapia⁷, dilatación con balón¹⁰⁻¹², prótesis plásticas y terapia con láser¹³⁻¹⁵ han sido usadas como métodos de tratamiento paliativo.

Las endoprótesis metálicas, diseñadas originariamente para ser utilizadas en el árbol vascular, han ido ampliando sus indicaciones pasando a ser utilizadas en otros territorios¹⁶⁻¹⁸. Frimberger en 1983, comunicó la primera colocación de una endoprótesis metálica en el esófago¹⁹.

Presentamos nuestra experiencia con endoprótesis autoexpandibles tipo Wallstent en el tratamiento paliativo del carcinoma de esófago.

Pacientes y métodos

Desde agosto de 1994 a julio de 1996 se han colocado 25 endoprótesis de esófago a 16 pacientes. Catorce (87,5%) eran varones y 2 (12,5%) mujeres, de edades comprendidas entre los 36 y 86 años (media de 62). El diagnóstico histológico fue carcinoma epidermoide en 10 casos (62,5%) y adenocarcinoma de esófago en 6 (37,5%). Todos los pacientes eran inoperables o el tumor era irresecable, observándose fístula esófago-traqueal en 5 pacientes (31%).

El grado de disfagia fue clasificado en una escala de 0 a IV de la siguiente manera: grado 0 = ausencia de disfagia, grado I = posibilidad de deglutir semisólidos, grado II = posibilidad de deglutir solo comida triturada, grado III = cuando solamente es posible deglutir líquidos y grado IV = imposibilidad para la deglución. Cuatro pacientes (25%) presentaron disfagia grado III y 12 (75%) grado IV.

La localización y severidad de las estenosis fueron evaluadas mediante la realización de un esofagograma. En 4 pacientes (25%) se hallaba afectado el tercio proximal del esófago, en 3 (18,7%) el tercio medio y en 9 (56%) el distal. La longitud de la estenosis varió entre 2 y 17 cm (media de 7 cm) y el diámetro de la estenosis en el momento de la implantación de la endoprótesis varió de 0 a 3,5 mm (media 1 mm).

Todas las endoprótesis fueron implantadas bajo control radioscópico. Se realizó sedación con Mida-

zolam (1-3 mg) por vía endovenosa y se utilizó Lidocaina en aerosol al 10% como anestésico tópico.

Con una guía hidrofílica de ,035" (Terumo Corporation, Tokio, Japan) y un catéter multipropósito de 7F (Cordis Europa, Netherland) se avanzó hasta la estenosis esofágica. Administrando una pequeña cantidad de contraste, identificamos el límite superior e inferior de la estenosis tumoral que se señaló con una marca radiopaca sujeta a la piel. Posteriormente avanzamos el catéter hasta el estómago. Una vez comprobada la ubicación del catéter en estómago cambiamos la guía por una de mayor dureza, Amplatz superstiff de ,035" (Meditech, Boston Scientific, USA), sobre la que se avanzó la endoprótesis. En 19 pacientes se usaron endoprótesis Wallstent no cubiertas (Unistep; Schneider, Bülach, Switzerland) y en los 6 pacientes que presentaban fístula tráqueo-esofágica se utilizaron endoprótesis cubiertas de poliuretano (Telestep; Schneider, Bülach, Switzerland). Ambas endoprótesis van montadas sobre un sistema de transporte y liberación de 18 y 22 F para las endoprótesis cubiertas y 11,5 F para las no cubiertas. La longitud de la endoprótesis se calculó midiendo la zona de estenosis en el esofagograma, considerando extenderla al menos 2 cm proximal y distalmente a la neoplasia.

El sistema de transporte y liberación se avanzó sobre la guía posicionando la endoprótesis, con la ayuda de las marcas radioopacas que posee en su porción proximal y distal, en la zona de estenosis. Tras su liberación, se comprobó la permeabilidad mediante la administración de medio de contraste.

Se mantuvo dieta absoluta las 24 primeras horas tras el procedimiento, a continuación se reinició la dieta oral progresivamente. Durante la primera semana se evaluó el grado de disfagia.

A todos los pacientes se les realizó una radiografía de tórax y un esofagograma a las 24 horas y a los 3 meses. Se valoró la posición de la endoprótesis, su permeabilidad y el grado de disfagia. En los casos de fallecimiento anterior al control, el grado de disfagia fue recogido de la historia clínica o por comunicación con los familiares. No se trató de realizar seguimiento radiológico a más largo plazo.

Resultados

Se obtuvo éxito técnico, definido como la colocación y apertura de la endoprótesis en la zona tumoral, del 100% (figs. 1-4). Tres pacientes (18,7%) requirieron en el mismo acto terapéutico una segunda endoprótesis para conseguir el recubrimiento total de la zona tumoral.

En las primeras 24 horas tras el procedimiento, 3 pacientes refirieron la presencia de dolor torácico retroesternal que evolucionó favorablemente con tratamiento farmacológico. Tres pacientes con lesiones en tercio proximal, aquejaron sensación de cuerpo extraño, que disminuyó de intensidad con el tiempo siendo prácticamente imperceptible al cabo de una semana.



Fig. 1.—Esofagograma que demuestra estenosis esofágica severa en un paciente con disfagia grado III.

En 2 pacientes se objetivó la existencia de esputos sanguinolentos, que cedieron espontáneamente sin tratamiento médico. Dos endoprótesis quedaron con su extremo distal en el estómago, causando síntomas de reflujo gastroesofágico que se trató con medidas antirreflujo y tratamiento médico.

Tras la implantación del stent se obtuvo mejoría del grado de disfagia en el 100% de los pacientes. En los 6 pacientes en que se implantó una endoprótesis cubierta, se observó resolución radiológica completa de la fístula esofágica.

Durante el seguimiento, 6 pacientes (37,5%) presentaron empeoramiento de su disfagia, demostrándose la existencia de crecimiento tumoral en los extremos de la endoprótesis en 2 casos (ambos tenían endoprótesis cubiertas) y a través de la malla en 4. Un paciente desarrolló una fístula tráqueo-esofágica que no existía en el momento de la colocación de la endoprótesis. Tras la colocación de una nueva endoprótesis se consiguió recuperar el grado de disfagia que tenían previamente a la disfunción y la desaparición de la fístula traqueoesofágica.

En la actualidad tras un período de seguimiento que ha oscilado entre los 12 y 340 días (media de 81 días)

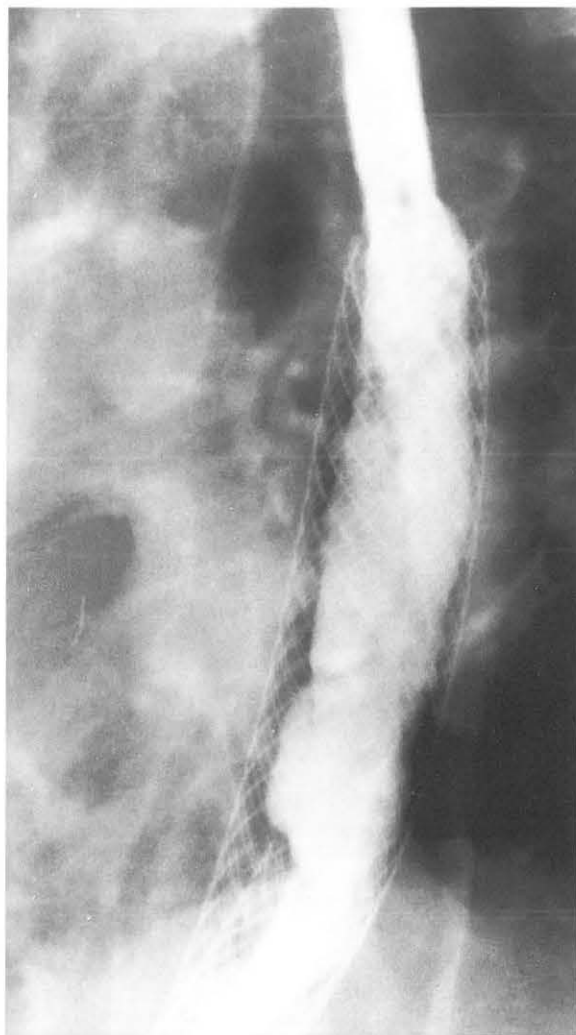


Fig. 2.—Esofagograma postimplantación de 2 endoprótesis Wallstent no cubiertas (Unistep) que demuestra un buen paso de contraste.

permanecen vivos 2 pacientes (12,5%). Al final del seguimiento hemos obtenido los siguientes resultados: grado I: 2 (12,5%), grado II: 5 (31%), grado III: 5 (31%) y grado IV: 4 (25%).

Uno de los pacientes con grado IV presentó alteraciones de sus funciones superiores que le impedían la deglución aunque la endoprótesis permanecía permeable.

Discusión

Los carcinomas epidermoides comprenden más del 90% de las neoplasias esofágicas, siendo los adenocarcinomas la segunda causa en frecuencia¹. El síntoma más precoz es la disfagia, seguido por malnutrición, presencia de fistulas tráqueo-esofágicas y en algunos casos dolor torácico. La incapacidad para tragar saliva con la aspiración subsiguiente causa graves problemas en pacientes con enfermedad avanzada⁹.

Aunque la cirugía se mantiene como la terapéutica



Fig. 3.—Esofagograma en el que se demuestra estenosis tumoral y fístula esófago-respiratoria.

ideal para los casos resecables sus resultados son pobres, con una supervivencia a los 5 años de menos del 10%⁸.

La nutrición y paliación de la disfagia son los problemas clínicos más importantes en los pacientes con tumores irresecables o inoperables, por lo que se han intentado diversos tratamientos como los by-pass quirúrgicos usando estómago, intestino delgado o colon. Estas intervenciones se han asociado con altas tasas de morbilidad como consecuencia del mal estado general de los pacientes. Por otra parte y como consecuencia de los largos períodos de hospitalización postquirúrgica la utilidad de esta terapéutica es controvertida⁹.

La radioterapia es eficaz en el alivio de la disfagia en el 60-80% de los casos; pero se necesitan 4-5 semanas de tratamiento y tiene efectos secundarios derivados de la fibrosis postradioterapia²⁰.

La terapia endoscópica con láser tiene las limitaciones de su alto coste, la necesidad de repetir las sesiones y la posibilidad de producir perforaciones esofágicas con cierta frecuencia²¹.

En el pasado se implantaron prótesis de plástico, pero la necesidad de anestesia general para su implantación, sus malos resultados y la alta tasa de complicaciones como migración, impactación de alimentos o perforación esofágica han prescrito su uso; así en la

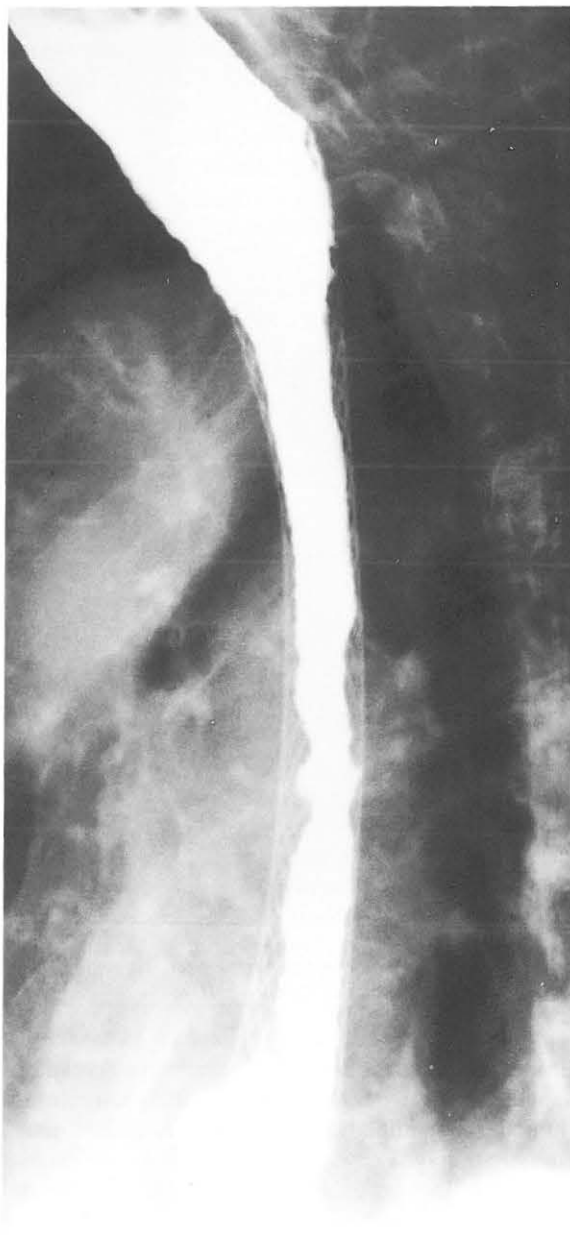


Fig. 4.—Resultado tras implante de una endoprótesis de Wallstent cubierta, con buen paso de contraste por la zonaestenótica y resolución de la fístula.

serie de Barr¹³ ninguno de sus pacientes pudo deglutir sólidos tras el tratamiento.

Dentro de las técnicas intervencionistas se ha empleado la dilatación con balón; ésta se asocia con irregularidad del tracto dilatado, escaso aumento del diámetro postdilatación y corto tiempo libre de disfagia¹⁰. Por otra parte, son necesarias múltiples sesiones para obtener resultados¹¹ y existe la posibilidad de perforación esofágica¹².

Las endoprótesis metálicas autoexpandibles^{3, 4, 22-25} son menos traumáticas que las primitivas de plástico. Estas nuevas endoprótesis van plegadas sobre catéte-

res de pequeño diámetro, expandiéndose en el momento de su liberación, lo que hace que las maniobras de colocación sean bien toleradas.

La primera publicación sobre el tratamiento de la disfagia con una endoprótesis metálica es de Frimberger en 1983¹⁹, desde entonces se han comenzado a utilizar endoprótesis metálicas que ya se usaban en otros territorios¹⁶⁻¹⁸.

En nuestra serie, la colocación de la endoprótesis fue posible en el 100% de los casos y todos los pacientes mejoraron significativamente su grado de disfagia. Se registró una mínima morbilidad y no existió mortalidad directamente asociada con el procedimiento.

La aparición de fístula esófago-respiratoria en pacientes con cáncer de esófago es considerado como una complicación grave, ya que la neumonía por aspiraciones repetidas es considerada como la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. En estos casos, el tratamiento paliativo va dirigido por un lado a mejorar la deglución y por otro a ocluir la fístula. Las endoprótesis no expandibles se han usado para el tratamiento de fístulas de etiología tumoral esofágica^{26, 27}, pero la cantidad de complicaciones relatadas y la poca efectividad demostrada para obliterar el tracto fistuloso han desestimado su uso²⁸⁻³⁰.

Recientemente, Song desarrolló una endoprótesis autoexpandible cubierta con silicona que se ha usado experimentalmente en conejos³¹. A partir de entonces diferentes equipos muestran su experiencia en la inserción de endoprótesis cubiertas en el tratamiento paliativo de cáncer de esófago complicado con fístula al árbol respiratorio^{2, 32-34}.

De los 16 pacientes de nuestra serie, 5 (31%) presentaban fístula esófago-traqueal o esófago-bronquial en el momento del diagnóstico y un paciente desarrolló una fístula en la evolución de su enfermedad. A los 6 se les implantó una endoprótesis cubierta observándose resolución de la fístula en el 100% de los casos.

Todas las endoprótesis se colocaron bajo control fluoroscópico aunque hay series que describen su colocación con control radioscópico y endoscópico²⁴ o mediante endoscopia solo³⁵. La fluoroscopia aporta como ventaja la posibilidad de colocar las endoprótesis en aquellos casos de estenosis muy importantes que impidan el paso del endoscopio. En la mayor parte de estos casos la manipulación con guías y catéteres angiográficos permite el paso de la estenosis y la posterior inserción de la endoprótesis.

Dentro de las complicaciones encontradas durante el seguimiento destacamos el empeoramiento clínico de 4 pacientes (25%) que finalizado el período de seguimiento no presentaron mejoría significativa de su disfagia por lo que se les realizó una gastrostomía percutánea, técnica sencilla que se puede realizar en régimen ambulatorio^{36, 37}.

En nuestra experiencia, el tratamiento paliativo de la disfagia y la resolución de las fístulas esófago-traqueales con endoprótesis autoexpandibles tipo Wallstent es un método eficaz, se realiza de forma ambula-

toria o con un ingreso de 1 ó 2 días, cuando la situación general del paciente lo exige; tiene un porcentaje de complicaciones bajo, obteniendo una importante mejora en la calidad de vida.

Bibliografía

1. Earlam R y Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg*, 1980, 67:381-390.
2. Wu WC, Katon RM, Saxon RR, Barton RE, Uchida BT, Keller FS y Rosch J: Silicone covered self-expanding metallic stents for the palliation of malignant esophageal obstruction and esophagorespiratory fistulas: experience in 32 patients and a review of the literature. *Gastrointest Endosc*, 1994, 40:22-23.
3. Wagner HJ, Stinner B, Schwerk WB, Hoppe M y Klose KJ: Nitinol prostheses for the treatment of inoperable malignant esophageal obstruction. *J Vasc Interv Radiol*, 1994, 5:899-904.
4. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M y Vakil N: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med*, 1993, 329:1302-1307.
5. Martin N, Goodner JT, D'Angio GT y Beattie EJ: Tracheoesophageal fistula due to cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1970, 59:319-324.
6. Lolley DM, Ray JF, Ransdell HT, Razzuk MA y Urschel HC: Management of malignant esophagorespiratory fistula. *Ann Thorac Surg*, 1978, 25:516-520.
7. O'Reilly S, Forastiere A: New approaches to treating oesophageal cancer. Combining chemotherapy, radiotherapy, and surgery may improve survival. *BMJ*, 1994, 308:1249-1250.
8. Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U y Pichlmaier H: Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *B J Surg*, 1990, 77:845-857.
9. Richelme H: Le traitement des cancers de l'oesophage. Paris: Masson, 1986.
10. Mc Lean G, Cooper GS, Hartz WH, Burke DR y Meranze SG: Radiologically guided balloon dilation of gastrointestinal strictures. Part I. Technique and factors influencing procedural success. *Radiology*, 1987, 165:35-40.
11. Maynar M, Guerra C, Reyes R, Mayor J, García J, Facal P, Castañeda-Zúñiga WR y Letourneau JG: Esophageal strictures: balloon dilation. *Radiology*, 1988, 167:703-706.
12. LaBerge JM, Kerlan RK, Pogany AC y Ring EJ: Esophageal rupture: complication of balloon dilatation. *Radiology*, 1985, 157:56.
13. Barr H, Krasner N, Raouf A y Walker RJ: Prospective randomised trial of laser therapy only and laser therapy followed by endoscopic intubation for the palliation of malignant dysphagia. *Gut*, 1990, 31:252-258.
14. Loizou L, Grigg D, Atkinson M, Robertson C y Bown S: A prospective comparison of laser therapy and intubation in endoscopic palliation for malignant dysphagia. *Gastroenterology*, 1991; 100:1303-1310.
15. Meroño E, Martín de Argila C y García-Plaza A: Tratamiento paliativo de tumores de esófago con láser (Nd-YAG). Resultados de experiencia inicial. *Rev Clin Esp*, 1993, 192:365-368.
16. Neuhaus H: Metal esophageal stents. *Semin Intervent Radiol*, 1991, 8:305-310.
17. Iguchi H, Kimur Y, Yanada J, Murasawa M: Treatment of malignant stricture after esophagectomy by a self-expanding metallic stent. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1993, 16:102-104.
18. Adam A, Chetty N, Roddie M, Yeung E, Benjamin IS: Self-expandable stainless steel endoprotheses for the treatment of malignant bile duct obstruction. *AJR*, 1990, 156:321-325.
19. Frimberger E: Expanding spiral-a new type of prosthesis for the palliative treatment of malignant esophageal stenoses. *Endoscopy*, 1983, 15:213-214.

20. Caspers RJ, Welvaart K, Verkes RJ, Hermans J y Leer JW: The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol*, 1988; 12:15-23.
21. Mason RC, Bright N y Mc Coll I: Palliation of malignant dysphagia with laser therapy: predictability of results. *Br J Surg*, 1991, 78:1346-1347.
22. Ellul JPM, Watkinson A, Khan RKJ, Adam A, Mason RC: Self-expanding metal stents for the palliation of dysphagia due to inoperable oesophageal carcinoma. *Br J Surg*, 1995, 82:1678-1681.
23. Cwikiel W, Stridbeck H, Tranberg KG, Staël von Holstein C, Hambraeus G, Lillo-Gil R y Willen R: Malignant esophageal strictures: Treatment with a self-expanding nitinol stent. *Radiology*, 1993; 187:661-665.
24. Winkelbauer FW, Schöfl R, Niederle B, Wildling R, Thurnher S y Lammer J: Palliative treatment of obstructing esophageal cancer with nitinol stents: Value, safety, and long-term results. *AJR*, 1996; 166:79-84.
25. García L, Del Cerro JV, García A, De las Heras JA y Cano C: Tratamiento de la disfagia maligna con prótesis de Wallstent. *Radiología*, 1995, 37 (8):545-549.
26. Hegarty MM, Angorn IB, Bryel JV y cols.: Palliation of malignant esophago-respiratory fistulae by permanent indwelling prosthetic tube. *Ann Surg*, 1977, 185:88-91.
27. Buess G, Schellong H, Kometz B y cols.: A modified prosthesis for the treatment of malignant esophagotracheal fistula. *Cancer*, 1988, 61:1679-1684.
28. Earlam R y Cunha-Melo JR: Malignant oesophageal strictures: a review of techniques for palliative intubation. *Br J Surg*, 1982, 69:61-68.
29. Van den Brandt-Gradel V, den Hartog Jager FCA y Tytgat GNJ: Palliative intubation of malignant esophagogastric obstruction. *J Clin Gastroenterol*, 1987, 9:290-297.
30. Merandi SF, Quinn SF y Clark RA: Complications of esophageal prostheses: Roentgenologic manifestations. *South Med J*, 1989, 82:1365-1369.
31. Song HY, Chung JY, Han YM y cols.: Expandable esophageal metallic stents coated with silicone rubber: an experimental study in rabbits. *J Korean Rad Soc*, 1990, 26:829-834.
32. Do YS, Song HY, Lee BL, Byun HS, Kim KH, Chin SY y Park JH: Esophagorespiratory fistula associated with esophageal cancer: Treatment with a Gianturco stent tube. *Radiology*, 1993, 187:673-677.
33. Watson AF, Ellul J, Entwisle K, Mason RC y Adam A: Esophageal Carcinoma; Initial Results of Palliative Treatment with Covered Self-expanding Endoprostheses. *Radiology*, 1995, 195:821-827.
34. Song HY, Do YS, Han YM, Sung KB, Choi EK, Sohn KH, Kim HR, Kim SH y Min YI: Covered expandable esophageal metallic stent tubes: Experiences in 119 patients. *Radiology*, 1994, 193:689-695.
35. Sala T, Pertejo V, Linares M y Del Val A: Carcinoma de esófago. Tratamiento paliativo con endoprótesis endoscópica. *Rev Esp Enf Digest*, 1990, 78:55-59.
36. Ho CS, Yeung EY: Percutaneous gastrostomy and transgastric jejunostomy. *AJR*, 1992; 158:251-257.
37. Górriz E, Mallorquín F, Reyes R, Pardo MD, Carreira JM y Maynar M: Gastrostomía percutánea bajo control fluoroscópico en régimen ambulatorio. Nuestra experiencia. *Nutr Hosp*, 1996, 3:195-199.

Evaluación del gasto energético en pacientes quemados: calorimetría indirecta respecto a ecuaciones predictivas

J. L. Pereira, L. Vázquez**, M. Garrido, Gómez-Cía*, J. Parejo, J. M. Mallen*, J. Fraile, P. Serrano, C. Ayala, H. Romero, A. Franco* y P. P. García Luna

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. * Unidad de Quemados (Servicio de Cirugía Plástica). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. ** Actualmente en el S. Endocrinología, Hospital U. Marqués de Valdecilla. Santander.

Resumen

Introducción: El conocimiento de la forma más fidedigna posible del gasto energético metabólico (GEM) es de gran importancia en los pacientes con quemaduras graves. Para el cálculo de las necesidades energéticas de los grandes quemados se utilizan diversas ecuaciones predictivas (EP) basadas en el peso, talla, edad, área de superficie corporal (ASC) y superficie corporal quemada (SCQ). Estudios previos señalan la tendencia a supervalorar el GEM según se usen unas u otras EP, por lo que se considera necesario el cálculo de los requerimientos calóricos de la forma más exacta posible, lo cual se puede realizar mediante calorimetría indirecta (CI).

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio 18 pacientes (14 varones y 4 mujeres) que ingresaron en la Unidad de Quemados entre los años 1994 y 1996 con los siguientes criterios de inclusión: edad > 18 años y < 65 años y que presentaban quemaduras profundas en más del 15% de superficie corporal. Se evaluó el GEM de los pacientes mediante CI utilizando una unidad Deltatrac™ II. El GEM calculado mediante CI se comparó con el GEM calculado mediante las cuatro EP más utilizadas en la literatura: Fórmula de Long: $GEM = \text{Gasto energético basal (CEB)} \times \text{Factor de actividad} \times \text{Factor de agresión variable según SCQ}$; Fórmula de Curreri: $GEM = (\text{Peso} \times 25) + (\text{SCQ total} \times 40)$, $GEM = 2 \times GEB$; $GEM = 2.000 \times ASC$. Como métodos estadísticos se buscó la existencia de correlación mediante el método de Pearson y los «r» se compararon mediante la conversión de Fisher. Se halló el coeficiente de regresión entre los valores obtenidos mediante las EP y los medidos por CI, así como entre la CI y el porcentaje de quemadura profunda y la superficie corporal quemada total.

Resultados: Todas las fórmulas incluidas supervaloraban el GEM medido entre un 30,6 y un 43,8%, siendo la fórmula de $2 \times GEB$ la que menos lo hace (30,6%). En cualquiera de ellas existe una importante variación del porcentaje de supervaloración respecto al GEM medido en este grupo. Todas se correlacionan de forma impor-

EVALUATION OF THE ENERGY USE IN BURN PATIENTS: INDIRECT CALORIMETRY AGAINST PREDICTIVE EQUATIONS

Abstract

Introduction: Knowing the most reliable method for measuring the metabolic energy use (MEU), is of great importance in patients with severe burns. For the calculation of the energetic requirements of large burn patients, several predictive equations (PE's) are used, based on weight, size, age, body surface area (BSA), and burned body surface (BBS). Previous studies note the tendency for over-or underestimating the MEU, depending on whether one or another PE is used, which is why it is considered necessary to calculate the energy requirements in the most exact manner possible, which can be done by means of indirect calorimetry (IC).

Material and methods: 18 patients (14 men and 4 women) who were admitted to the Burn Unit between 1994 and 1995, were included in the study, with the following inclusion criteria; age > 18 years and < 65 years, and who presented deep burns on more than 15% of the body surface. The MEU of the patients was evaluated by means of IC, using a Deltatrac™ II unit. The MEU calculated by means of IC was compared with that calculated by means of the four most commonly used PE's in literature: Long Formula: $MEU = \text{Basal energy use (BEU)} \times \text{activity factor} \times \text{aggression factor which is variable according to the BBS}$; Curreri Formula: $MEU = (\text{Weight} \times 25) + (\text{total BBS} \times 40)$; $MEU = 2000 \times BSA$. As statistical methods, one looked for the existence of correlation, by means of the Pearson method, and the «r» were compared by means of the Fischer conversion. The regression coefficient was found among the values obtained through the PE's and those measured by IC, as well as among those of IC and the percentage of deep burn and the total burned body surface.

Results: All the formulae included overestimated the MEU measured between 30,6% and 43,8% with the $2 \times MEU$ formula being the one which did so least (30,6%). In any of them, there is an important variation of the percentage of overestimation with respect to the average MEU in this group. All are correlated in an important way with the MEU. The reliability of these PE's is variable, as is shown by the slopes of the

Correspondencia: P. P. García Luna.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Recibido: 22-XI-1996.
Aceptado: 26-III-97.

tante con el GEM. La fiabilidad de estas EP es variable, como se demuestra en las pendientes de las rectas de regresión, siendo las EP más fiables la de $2.000 \times \text{ASC}$ y la de $2 \times \text{GEB}$ por Harris-Benedict. También se halló correlación entre el GEM medido mediante CI y la superficie corporal quemada profunda.

Conclusión: De nuestro estudio se concluye la utilidad de la CI para conocer el GEM en los pacientes quemados para evitar la hipernutrición de los mismos, así como el valor relativo de las fórmulas habitualmente utilizadas en la clínica para estimarlo.

(*Nutr Hosp* 1997, 12: 147-153)

Palabras clave: *Calorimetría indirecta. Quemados. Gasto metabólico.*

Introducción

El conocimiento de la forma más fidedigna posible del gasto energético metabólico (GEM) es importante en todos los pacientes críticos, y de manera especial en los pacientes que precisan el ingreso en una Unidad de Quemados. Debido al hipermetabolismo que en ellos existe, es esencial asegurarles el aporte energético necesario, así como evitar las complicaciones causadas por un exceso de nutrientes^{1,2}.

El cálculo del gasto energético en pacientes quemados es difícil de establecer utilizando ecuaciones predictivas (EP), útiles en otros tipos de pacientes a los que se ha de administrar nutrición artificial. Diversos factores característicos de los pacientes quemados contribuyen a ello, como el uso de medidas terapéuticas agresivas (analgesia, antibioterapia, fluidoterapia, medicación para la regulación de la función cardíaca, renal, etc.), la dificultad para conseguir una situación de termoneutralidad, la posible alteración del efecto térmico de los alimentos y sobre todo la propia existencia de las quemaduras. Estos factores son difíciles de evaluar mediante índices de corrección que modifiquen los cálculos obtenidos por las ecuaciones predictivas³. Aunque algunas de las EP habituales tienen en consideración parcialmente la superficie corporal quemada (SCQ), la profundidad de las lesiones, y el área de superficie corporal total (ASC), no incorporan ajustes para otros factores importantes en estos pacientes como temperatura y humedad de la habitación así como si las áreas lesionadas están cubiertas, injertadas o cicatrizadas³.

Estudios previos realizados en otros países señalan la tendencia a supra o infravalorar el GEM según se usen unas u otras EP; esto no sería un problema si la diferencia respecto al GEM medido tuviese un valor aproximado similar en la mayoría de los pacientes, pero estos estudios encuentran importantes variaciones interindividuales (independientes de la SCQ), por lo que se considera necesario el uso de la calorimetría indirecta (CI) como base para conocer el GEM en estos pacientes⁴⁻⁹.

regression lines, with the most reliable PE being that of $2000 \times \text{BSA}$, and that of $2 \times \text{MEU}$, by Harris-Benedict. There is also correlation between the average MEU by IC and the deeply burned body surface.

Conclusion: This study proves the usefulness of the IC for knowing the EME in burn patients, to prevent their hypernutrition, as well as the relative value of the formulae usually used clinically to estimate this parameter.

(*Nutr Hosp* 1997, 12: 147-153)

Key words: *Indirect calorimetry. Burn patients. Public expense.*

Se pretende en este trabajo evaluar si en nuestro entorno, el uso de la CI conduce a estimaciones muy diferentes del GEM respecto al calculado por las EP de uso clínico habitual, y con ello valorar la necesidad de su uso rutinario en pacientes que ingresan en Unidades de Quemados.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio 18 pacientes (14 V y 4 M) con un rango de edad de 18 a 59 años ($\bar{x} = 36,9 \pm 13,4$) que ingresaron en la Unidad de Quemados del Hospital Universitario Virgen del Rocío entre los años 1994 y 1996 con los siguientes criterios de inclusión: edad > 18 años y < 65 años, quemadura profunda en más del 15% de superficie corporal y ausencia de síndrome de inhalación grave; ninguno de ellos presentaba antecedentes médicos de interés ni tomaba ningún fármaco de forma habitual excepto en tres casos (un paciente había sido diagnosticado de úlcus duodenal hacía varios años y no seguía ningún tratamiento en el momento del estudio; otro estaba siendo tratado con glibenclamida por presentar una diabetes mellitus tipo 2; un tercero padecía una depresión endógena por la que recibía medicación antidepressiva). En la tabla I se resumen las características de los pacientes (edad, sexo, peso, talla, porcentaje de SCQ total y porcentaje de SCQ profunda). Presentaban las siguientes características antropométricas ($m \pm ds$): un peso de $76,8 \pm 15,8$ kg, una talla de $170,1 \pm 7,8$ cm, y un área de superficie corporal total de $1,86 \pm 0,23$ m². La SCQ total era de $40,7 \pm 11,2\%$, considerándose como SCQ profunda un $31 \pm 10,8\%$.

Se evaluó el GEM de los pacientes mediante CI utilizando una unidad Deltatrak™ II (Datex Division Instrumentation Corp., Helsinki, Finlandia), que calcula el consumo de O₂ y la producción de CO₂ de cada paciente durante media hora, con lo que se obtiene una medida indirecta del GEM a través de la ecuación de Weir; la temperatura de la Unidad es constan-

Tabla I
Características de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Peso	Talla	% SCQ total	% SCQ profunda
1	23	Mujer	54	155	30	15
2	18	Mujer	42	163	55	35
3	59	Mujer	78	155	21	21
4	21	Mujer	69	165	45	35
5	51	Hombre	84	170	35	35
6	23	Hombre	74	170	40	17
7	59	Hombre	70	170	28	20
8	35	Hombre	73	173	27	15
9	41	Hombre	80	167	43	43
10	50	Hombre	70	170	60	30
11	49	Hombre	83	170	55	45
12	39	Hombre	81	170	46	30
13	38	Hombre	75	175	38	38
14	26	Hombre	84	170	28	28
15	20	Hombre	80	172	45	40
16	31	Hombre	88	185	45	25
17	34	Hombre	88	179	47	35
18	48	Hombre	118	182	50	50

te (23 °C) y las exploraciones se realizaron con un mínimo de 4 horas de ayuno y en los días 1-26 tras la producción de la quemadura (media $10,7 \pm 5,7$)¹⁰⁻¹³.

El cálculo tanto de la SCQ total como de la profunda en cada paciente fue realizado por un cirujano plástico de la Unidad de Quemados, ajeno al conocimiento de los resultados obtenidos con la CI así como a cualquier otro dato del estudio. Se definió como quemadura profunda, aquella en la que es necesario realizar injerto de piel para la cobertura cutánea.

Para estimar el GEM se aplicaron sobre los pacientes las siguientes fórmulas:

1. Fórmula de Long^{14, 15}: $GEM = GEB^* \times FA^{**} \times$ FAg donde:

* GEB (Gasto energético basal) por ecuación de Harris-Benedict

Varones: $GEB = 66,47 + (13,75 \cdot P) + (5 \cdot A) - (6,76 \cdot E)$.

Mujeres: $GEB = 655 + (9,56 \cdot P) + (1,85 \cdot A) - (4,66 \cdot E)$

** FA = Factor de Actividad

Paciente encamado = 1,2

Paciente no encamado = 1,3

*** FAg = Factor de agresión según porcentaje de SCQ

0-20%.....	1,0-1,5
20-40%.....	1,5-1,85
40-100%.....	1,85-2,05

Fiebre: Por cada por cada grado > 37 °C, el GEM se multiplicará por 1,13

2. Fórmula de Curreri¹⁶ $GEM = (Peso \times 25) + (SCQ \text{ total} \times 40)$

3. $GEM = 2 \times GEB^{17}$

4. $GEM = 2.000 \times ASC^{18}$

* ASC: Área de Superficie Corporal.

Como métodos estadísticos se buscó la existencia de correlación mediante el método de Pearson y los «r» se compararon mediante la conversión de Fisher; para evaluar la fiabilidad de las evaluaciones del GEM calculado mediante las EP, respecto al GEM hallado por CI, se realizó un análisis de regresión lineal, obteniéndose el coeficiente de regresión (pendiente de la recta).

Resultados

El GEM de estos pacientes evaluado mediante CI fue de 2.640 ± 552 kcal (m $\pm$ ds), lo cual supone un 156% del gasto energético basal estimado por la ecuación de Harris-Benedict (tabla II). La estimación del GEM según la fórmula de Long fue de 3.706 ± 683 kcal, supervalorando en la muestra un $42,1 \pm 14\%$ el GEM medido por CI (tabla II); al aplicar la fórmula de Curreri para el cálculo de los requerimientos energéticos, el resultado fue de 3.540 ± 615 kcal, lo que supuso un $34 \pm 17\%$ más que cuando se midió mediante CI (tabla II). Cuando se utilizó la fórmula de $GEB \times 2$, el GEM obtenido fue de 3.401 ± 507 kcal que supervaloró al medido con CI en un $30,6 \pm 13,3\%$ (tabla II). Al usar la fórmula de $ASC \times 2.000$, el GEM calculado fue de 3.723 ± 443 kcal, con incremento en el recuento calórico de $43,8 \pm 16,8\%$ respecto a la CI (tabla II).

Para averiguar si las EP son realmente fiables en la estimación del GEM, buscamos si existía correlación entre cada una de ellas y el GEM medido con CI; en el caso de la fórmula de Long el coeficiente $r = 0,88$ ($p < 0,001$) (fig. 1) y respecto a la de Curreri $r = 0,78$ ($p < 0,001$) (fig. 2). En cuanto a la fórmula de $GEB \times 2$, $r = 0,88$ ($p < 0,001$) (fig. 3) y en la de $ASC \times 2.000$, $r = 0,84$ ($p < 0,001$) (fig. 4). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro coeficientes de correlación. Posteriormente se aplicó un análisis de regresión lineal entre las determinaciones del GEM calculado para cada una de las EP, y las medidas por el calorímetro en los 18 pacientes; los coeficientes de regresión «b» (pendiente de las rectas) más próximos a la unidad correspondieron a las fórmulas de $ASC \times$

2.000 ($b = 1,042$) (fig. 4) y a la de $2 \times \text{GEB}$ ($b = 0,956$) (fig. 3). En cuanto a las fórmulas de Long (fig. 1) y Curreri (fig. 2), el coeficiente de regresión fue de 0,7314 y de 0,698.

También se obtuvo una correlación entre el porcentaje de SCQ profunda y el GEM medido por CI con un $r = 0,48$ ($p < 0,05$) (fig. 5). Sin embargo, si comparamos el GEM medido mediante CI con la SCQ total

Tabla II

Resultados del GEM calculados por las diversas fórmulas predictivas y el GEM por calorimetría indirecta

Paciente	GEB por HB	GEM por CI	GEM por F. Long	GEM por F. Curreri	GEM $2 \times \text{HB}$	GEM ASC $\times$ 2.000
1	1.350	1.700	2.754	2.550	2.700	2.900
2	1.270	2.080	2.926	3.250	2.540	2.820
3	1.410	2.090	2.571	2.790	2.820	3.540
4	1.460	2.210	3.311	3.300	2.920	3.200
5	1.730	2.240	3.674	3.150	3.460	3.900
6	1.780	2.410	3.951	3.450	3.540	3.700
7	1.480	2.480	3.001	2.870	2.960	3.620
8	1.690	2.510	3.407	2.905	3.380	3.680
9	1.720	2.540	3.880	3.720	3.440	3.780
10	1.540	2.580	3.566	4.150	3.080	3.620
11	1.730	2.610	3.986	4.275	3.460	3.880
12	1.730	2.710	3.840	3.865	3.460	3.840
13	1.720	1.790	3.715	3.395	3.440	3.800
14	1.900	2.800	3.853	3.220	3.800	3.900
15	1.890	2.930	4.286	3.800	3.780	3.860
16	1.990	3.210	4.513	4.000	3.980	4.240
17	1.950	3.800	4.422	4.080	3.900	4.000
18	2.280	3.830	5.198	4.950	4.560	4.740

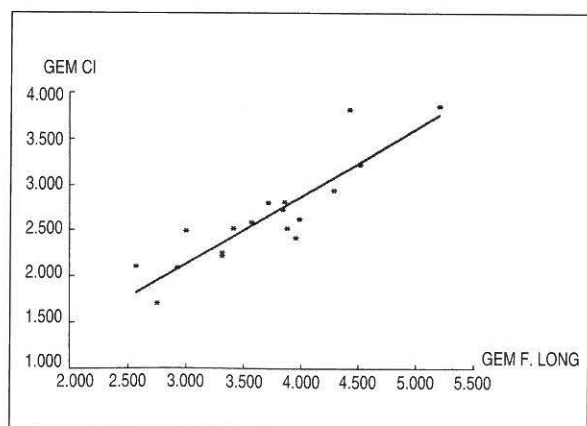


Fig. 1.—Recta de regresión lineal entre el GEM por CI y el GEM por fórmula de Long ($r = 0,88$, $p < 0,001$). Ecuación de regresión: $y = 0,729x - 73$.

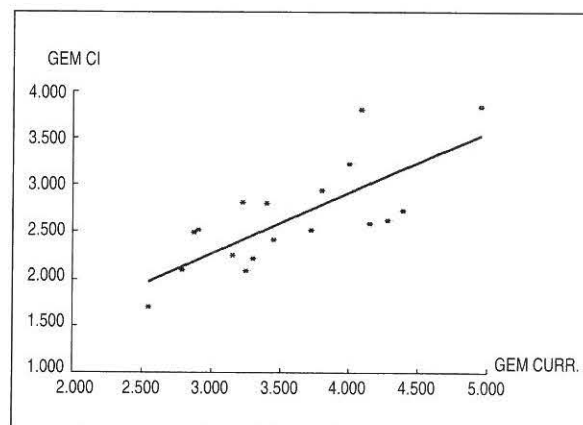


Fig. 2.—Recta de regresión lineal entre el GEM por CI y el GEM por fórmula de Curreri ($r = 0,78$, $p < 0,001$). Ecuación de regresión: $y = 0,698x + 168$.

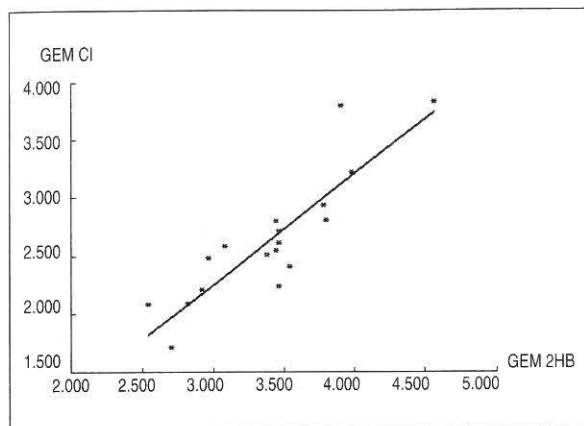


Fig. 3.—Recta de regresión lineal entre el GEM por CI y el $GEM = 2 \times GEB$ según Harris-Benedict ($r = 0,88$, $p < 0,001$). Ecuación de regresión: $y = 0,956x - 611$.

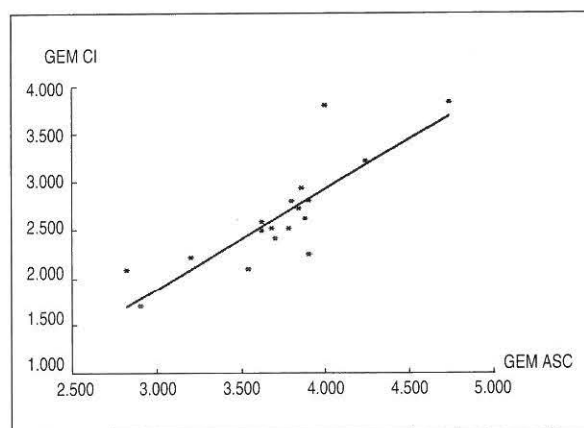


Fig. 4.—Recta de regresión lineal entre el GEM por CI y el $GEM = 2.000 \times ASC$ ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Ecuación de regresión: $y = 1,042x - 1241$.

no encontramos una correlación estadísticamente significativa ($r = 0,34$).

Discusión

En la actualidad el soporte nutricional del gran quemado es uno de los pilares básicos del tratamiento, fundamentalmente a través de la vía enteral¹⁹⁻²². Los problemas más importantes que nos enfrentamos en el soporte nutricional del gran quemado son los elevados requerimientos energéticos que precisan, y el severo catabolismo proteico que presentan. Los pacientes con quemaduras graves, son probablemente los enfermos con mayor grado de estrés y catabolismo que nos podemos en-

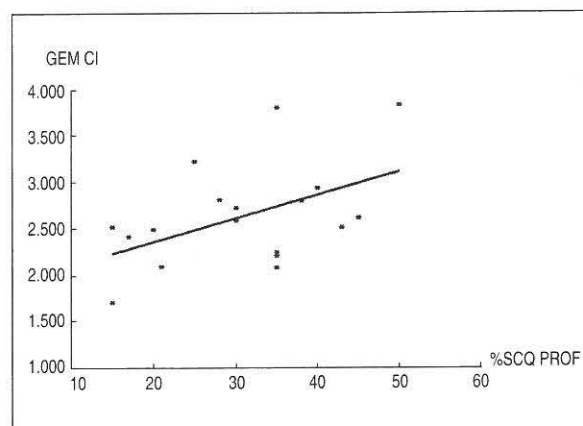


Fig. 5.—Correlación lineal entre el GEM por CI y el porcentaje de superficie corporal quemada profunda ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

contrar en la práctica médica diaria. A la hora de plantear el soporte nutricional en el tratamiento de los pacientes quemados, hay que evitar los problemas derivados de la hipo e hipernutrición. Desde la introducción de la técnica de la CI para medir el GEM de un modo fiable, contamos en la clínica con un arma útil que nos ayuda a solucionar parte de estos problemas. Sin embargo, en nuestro medio, la disponibilidad de esta técnica es todavía escasa, y por tanto, también lo es la experiencia de su uso en este tipo de pacientes.

En este estudio, con una muestra de 18 pacientes, la media del GEM medido con CI supuso un 156% del GEB, similar al encontrado por otros autores, en torno al 150%. Algunos investigadores han sugerido que el valor obtenido por la CI es una buena estimación del GEM, sin necesidad de modificaciones posteriores, pues los enfermos con quemaduras graves ya se encuentran en un estado de hipermetabolismo máximo, de forma que no pueden incrementar el GEM ante estímulos como el frío o la cirugía²³. Otros autores sugieren que el valor proporcionado por la CI no debe considerarse equivalente a los requerimientos energéticos durante 24 horas, sino que el valor del GEM calculado por CI se debe multiplicar por un factor añadido de 1,2-1,3²⁴, que tenga en cuenta los aumentos de necesidades energéticas que suponen la presencia de fiebre, curas, intervenciones quirúrgicas, efecto térmico de la NE...

Al comparar el GEM medido con CI al estimado por las EP habituales obtenemos que éstas supervaloran en un 42% (Long), en un 35,4% (Curreri), en un 30,6% ($GEB \times 2$), y en un 43,9% ($ASC \times 2.000$) de media respectivamente el GEM medido, lo cual no sería un problema si ese porcentaje fuese uniforme; sin embargo la dispersión de estos datos indica que esa supervaloración ($m \pm d.s$) se mueve entre 27-56,5% (Long), 18,1-42,7% (Curreri), 17,3-

43,9% (GEB x 2), y 27,1-60,6% (ASC x 2.000); esta amplia oscilación de en torno al 20% en todas las EP analizadas disminuye su fiabilidad en el cálculo del GEM. De todas las EP las que más se acercaron a la CI respecto a las necesidades energéticas fueron la de administrar dos veces las necesidades calóricas basales medidas por Harris-Benedict y la que halla el GEM al multiplicar el ASC por 2.000. Un problema común de las EP que utilizan como variable el porcentaje de SCQ (Long y Curreri) es la clara sobrevaloración de las necesidades energéticas con porcentajes de SCQ > 50%, cuando se ha demostrado que el hipermetabolismo del paciente quemado entra en una fase de meseta en quemaduras con porcentajes mayores de esta cifra²⁵. Además, estas fórmulas no tienen en cuenta la reducción de requerimientos energéticos como consecuencia de la disminución en el tiempo de la SCQ, por efecto de la cicatrización y cobertura de la piel mediante injertos, lo que podría favorecer la sobrecarga de nutrientes; de esta forma, la realización de la CI de forma secuencial y evolutiva, nos podría informar mejor cómo se van modificando los requerimientos calóricos conforme van curando las quemaduras. Por último, fórmulas como la de Curreri, no tienen en cuenta otros factores como la edad y el sexo, que tienen una clara influencia en el gasto metabólico de una persona, y se han desarrollado a partir de pequeñas muestras de pacientes, lo que cuestiona la reproductibilidad de la fórmula de Curreri, a pesar de su difusión en las unidades de quemados de Estados Unidos⁴.

Al igual que otros autores⁸, en nuestro trabajo hallamos una correlación, no excesivamente marcada ($r = 0,48$) pero estadísticamente significativa, de la SCQ profunda con el GEM medido con calorimetría, correlación que no existe con la SCQ total, a pesar de que es este último parámetro el que se aplica en las EP habituales. Este dato corrobora la importancia que se debe dar en la actividad clínica con pacientes quemados a la SCQ profunda, respecto a la SCQ total, a la hora de estimar los requerimientos calóricos en estos pacientes, existiendo una correlación entre el hipermetabolismo y el porcentaje de quemadura profunda no cubierta^{8, 25}.

En este estudio se ha pretendido mostrar los resultados obtenidos con CI y compararlos con los métodos habituales de determinación del GEM que se siguen utilizando en nuestra experiencia clínica habitual. Estos resultados son superponibles en gran parte a otros de trabajos publicados fundamentalmente por autores anglosajones. No conocemos estudios similares en nuestro país y nos parece interesante este acercamiento que muestra las ventajas de poder acceder a una evaluación más fiel del GEM mediante la utilización de la CI. Sería interesante en este aspecto el desarrollo en nuestro medio de otros estudios que evaluaran los resultados clínicos del tratamiento nutricional basado en medir el GEM mediante CI res-

pecto al basado en evaluarlo con las EP habituales, considerando, por ejemplo, mortalidad, morbilidad (infecciones, viabilidad de los injertos, cicatrización de las heridas, presencia de problemas metabólicos...), días de estancia en la Unidad de Quemados, costo económico, etc.

Bibliografía

- Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ y cols.: Glucose requirement following burn injury. *Ann Surg*, 1979, 190:274-85.
- Cunningham JJ, Hegarty MT, Meara PA y Burke JB: Measured and predicted calorie requirements of adults during recovery from severe burn trauma. *Am J Clin Nutr*, 1989, 49:404-8.
- Cunningham JJ: Factors contributing to increased energy in thermal injury: a review of studies employing Indirect Calorimetry. *JPEN*, 1990, 14(6):649-56.
- Ireton CS, Turner WW, Hunt JL y Liepa GU: Evaluation of energy expenditures in burn patients. *J Am Diet Assoc*, 1986, 86:331-3.
- Saffle JR, Medina E, Raymond J y cols.: Use of indirect calorimetry in the nutritional management of burned patients. *J Trauma*, 1985, 25:32-39.
- Turner WW, Ireton CS, Hunt JL y cols.: Predicting energy expenditures in burned patients. *J Trauma*, 1985, 25:11-16.
- Ireton-Jones CS, Turner WW y Baxter CR: The effect of burn wound excision on measured energy expenditure and urinary nitrogen excretion. *J Trauma*, 1987, 27:217-20.
- Matsuda T, Clark N, Hariyani GD y cols.: The effect of burn wound size on resting energy expenditure. *J Trauma*, 1987, 27:115-7.
- Schane J, Goede M y Silverstein P: Comparison of energy expenditure measurement techniques in severely burned patients. *J Burn Care Rehab*, 1987, 8:366-70.
- Weissman C, Kemper MS, Damask MC y cols.: The effect of routine intensive care interactions on metabolic rate. *Chest*, 1984, 86:815-8.
- Weissman C, Kemper MS, Elwyn DH y cols.: The energy expenditure of the mechanically ventilated, critically ill patient: an analysis. *Chest*, 1986, 89:254-9.
- Weissman C, Kemper MS y Hyman AI: Day-to-day variation in the resting metabolic rate of mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med*, 1986, 14 (suppl): 408.
- Takala J, Keinänen O, Väisänen P, Kari A: Measurement of gas exchange in intensive care: laboratory and clinical validation of a new device. *Crit Care Med*, 1989; 17:1041-47.
- Harris J y Benedict F: A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institution, 1919:40-44 (publication 279).
- Long CA: Energy expenditure of major burns. *J Trauma*, 1979; 19:904-6.
- Curreri PV, Richmond D, Marvin J y Baxter CR: Dietary requirements of patients with major burns. *J Am Diet Assoc*, 1974, 65:415-7.
- Molnar JA, Wolfe RR y Burke JF: Burns: metabolism and nutritional therapy in thermal injury. En: Schleider HA, Anderson CE, Coursin DB, eds.: *Nutritional support of medical practice*. 2nd ed. Philadelphia: Harper & Row Publishers, 1983:260-81.
- Wilmore DW: Nutrition and metabolism following thermal injury. *Clin Plast Surg*, 1974, 1:603-19.
- Pereira JL y García-Luna PP: Soporte nutricional en el gran quemado. *Med Clin*, 1991, 97:777-779.
- Pereira JL, Garrido M, Gómez-Cia T y cols.: Nutrición enteral en pacientes quemados. *Nutr Hosp*, 1992, 7:340-345.
- McDonald WS, Sharp CW y Deitch EA: Immediate enteral feeding in burn patients is safe and effective. *Ann Surg*, 1991; 213:177-183.

22. Pereira JL, Gómez-Cía T, Garrido M y cols.: Disminución de la incidencia de síndrome séptico tras nutrición enteral precoz en grandes quemados. *Nutr Hosp*, 1996, 9:274-278.
23. Saffle JR, Young E y Sullivan J: A randomized trial of indirect calorimetry based feeding in thermal injury. *J Trauma*, 1990, 30:776-783.
24. Waymack JP y Herndon DN: Nutritional support of the burned patient. *World J Surg*, 1992, 16:80-86.
25. Aulick LH, Hander EH, Wilmore DW, Mason AD Jr y Pruitt B: The relative significance of thermal and metabolic demands of burn hypermetabolism. *J Trauma*, 1979, 19:559-566.

Alternativas a las formas farmacéuticas sólidas administradas habitualmente por sondas de nutrición enteral

M. D. Nájera Pérez, M. A. de la Rubia Nieto, J. M. Alonso Herreros, M. M. Soler Soler y A. Vázquez Polo

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Servicio de Farmacia. Murcia. España.

Resumen

Analizamos qué medicamentos de los administrados por sondas de nutrición enteral presentan problemas inherentes a las formas farmacéuticas.

El estudio se realiza en una muestra de 40 pacientes portadores de sondas de alimentación, los cuales recibieron un total de 46 medicamentos distintos; 38 (78,3%) en forma farmacéutica sólida y 10 (21,7%) en forma líquida.

Entre los medicamentos más utilizados, sobresale la ranitidina en 12 pacientes, paracetamol en 8 y fenitoína en 7.

Destacamos el uso por sonda de las formas sólidas de fenitoína, nifedipina y morfina retardada como de mayor interés por su contraindicación.

Para todos los casos estudiados, proponemos alternativas y exponemos aquellos fármacos para los que no las encontramos.

En las guías farmacoterapéuticas de los hospitales se deberían incluir formas farmacéuticas líquidas de las especialidades que no deben ser trituradas.

Existe poca información en planta sobre la administración de medicamentos por sondas de nutrición.

(Nutr Hosp 1997; 12:154-159)

Palabras clave: *Sondas de nutrición. Medicamentos.*

Introducción

Debido a las ventajas demostradas de la nutrición enteral sobre la parenteral y a la existencia de unidades de nutrición en los hospitales, comienza a detectarse un mayor uso de las nutriciones enterales. Muchas de estas nutriciones han de ser administradas por sondas de alimentación las cuales tienen un estrecho

ENTERAL TUBE FEEDING: ALTERNATIVES TO STANDARD SOLID DOSAGE FORMS

Abstract

We analyze which drugs of those administered through an enteral nutrition tube, present problems which are inherent to the pharmaceutical forms.

The study is conducted with a sample of 40 patients who have a feeding tube, who received a total of 48 different medications. 38 (78,3%) were in a solid pharmaceutical form, and 10 (21,7%) were liquid.

Among the most used medications, ranitidine stands out in 12 patients, paracetamol in 8, and phenytoin in 7.

We note the use of the solid forms of phenytoin, nifedipine, and controlled release morphine, as having the greatest interest due to their contraindication.

For all the studied cases, we propose alternatives and we note those drugs for which we did not find any.

The hospitalary pharmaceutical guides should include liquid pharmaceutical forms of those drugs which should not be ground up.

There is little information on the wards about the administration of drugs through feeding tubes.

(Nutr Hosp 1997, 12:154-159)

Key words: *Feeding tubes. Drugs.*

calibre que permite una buena tolerancia y adaptación por parte del paciente y por tanto una mayor permanencia en el tiempo.

En un gran número de pacientes portadores de sondas enterales de alimentación, la administración de los medicamentos suele realizarse a través de las mismas, siendo una práctica habitual el triturado de los fármacos. De esta rutina se deriva un mal uso de los medicamentos.

En el presente trabajo, nos proponemos analizar los medicamentos que de forma habitual se trituraban en nuestro hospital según la muestra estudiada, así como cuales de ellos pueden presentar problemas de administración por sondas inherentes a la formulación de los mismos. También presentamos alternativas que pueden resolver los problemas planteados.

Correspondencia: M.^a Amelia de la Rubia Nieto
Infanta Cristina, Edif. Orysol 2.^a Esc. 3.^a B
30007 Murcia.

Recibido: 14-VI-96.
Aceptado: 20-IX-96.

Trabajo presentado como comunicación oral durante el XIII Congreso de la SENPE, Barcelona, 1996.

Material y método

Se han revisado 40 pacientes adultos sometidos a tratamiento terapéutico, portadores de sondas de nutrición enteral de poliuretano con un calibre entre 12 y 14 french, a los que se les nutría mediante este tipo de nutrición. Para ello se ha utilizado un impreso de recogida de datos que pertenece a un estudio más amplio sobre nutrición enteral que no trataremos en el presente trabajo.

Esta revisión se ha llevado a cabo a través del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria (SDMDU), la visita a planta y mediante el farmacéutico de la unidad de nutrición del hospital.

Debido a la dificultad de identificar los tipos de cubiertas de muchas especialidades, hemos recurrido a los departamentos técnicos de los distintos laboratorios farmacéuticos, con el fin de obtener dichas informaciones, así como se han consultado las distintas fuentes primarias y secundarias para obtener las informaciones precisas sobre los medicamentos que pueden ser o no triturados.

Las alternativas propuestas en el presente estudio han sido elaboradas en base a la información bibliográfica consultada. Cuando se disponía de forma farmacéutica líquida comercializada, hemos optado por ella y cuando no existía, la alternativa la hemos buscado en la vía parenteral, o como fórmula magistral extemporánea.

Resultados y discusión

A los enfermos revisados, se les administró un total de 46 medicamentos a través de las sondas, de los que se usaron en forma sólidas un total de 36 (78,26%) y en formas líquidas 10 (21,73%).

De las 36 especialidades en formas sólidas administradas por sondas, existen comercializadas 16 (44%) en forma líquida que no han sido utilizadas, de las que 10 se tenían en stock en el servicio de farmacia. De las 18 especialidades que no se encuentran comercializadas en forma líquida, disponíamos de fórmulas magistrales extemporáneas 6 (33%) y en 3 casos podrían haber sido administradas por sondas las presentaciones en ampollas o por administración sublingual directa las formas sublinguales. Permanecen 11 especialidades sin alternativa líquida, para las que recomendaríamos el cambio de vía o de principio activo y en último término, la trituración del comprimido siguiendo las normas estrictas recomendadas (tabla I). Diez de las especialidades que fueron trituradas previo a su administración por sondas, estaban totalmente proscritas en la práctica (tabla IIIa).

En la tabla II reflejamos los medicamentos más usados por sondas según nuestro estudio, destacando en primer lugar la ranitidina prescrita en un 30% de los pacientes.

En la tabla IIIa extractamos aquellos que han sido administrados por sondas, no siendo aconsejada esta

Tabla I

Administración de medicamentos por sondas de nutrición enteral

1. Detener la alimentación unos 15 minutos antes de administrar el fármaco en caso de administración continua y darlo 1 h antes o 2 h después en caso de administración por bolos.
2. Limpiar la sonda con 30 ml de agua con una jeringa previo a la administración del fármaco. Cuando no se disponga del principio activo más que en forma sólida, se tendrá en cuenta:
 - Triturar el comprimido hasta polvo fino o bien sacar el contenido de las cápsulas.
 - Añadir 10-15 ml de agua (los medicamentos de alta osmolaridad se diluirán con 60 ml de agua).
 - Agitar antes de tomarlo con la jeringa.
3. Administrar la medicación lentamente con una jeringa.
4. Limpiar de nuevo la sonda con 30 ml de agua.
5. Si se deben administrar varios medicamentos al mismo paciente:
 - No mezclarlos en la misma jeringa.
 - Pasar 5 ml de agua entre uno y otro.
 - Administrar primero las formas líquidas dejando para el final las más densas.

práctica ya que se trata de cubiertas entéricas, cubiertas especiales, formas de liberación modificada y otros casos especiales donde se sabe que los principios activos se adhieren a las sondas obteniéndose una infradosificación al emplear tales métodos, como son los de administración sublingual. Para estos fármacos se exponen las alternativas propuestas (tabla IIIb).

Consideramos *cubierta especial*, la cubierta insoluble en agua fabricada con algún tipo de película plástica tanto gastrosoluble como gastrorresistente (Methocel®, Eudagrit®, hidroxipropil metil celulosa, etc.). Este tipo de cubierta no permite una trituración fina, si se trituran las formas farmacéuticas que las poseen, y se administran por sondas pueden obturarse.

Las *cubiertas entéricas* son aquellas que están fabricadas con productos que resisten la acidez del estómago, por lo que no pueden disolverse en él y que ejercen su acción en otro tramo del tracto gastrointestinal. Con ellas unas veces se pretende proteger al estómago de la acción del medicamento y otras al principio activo de su destrucción por la acidez del estómago, por lo que no deben ser trituradas.

Los *productos de liberación modificada* permiten reducir el número de tomas al día sin disminuir la eficacia del fármaco. Con ellas se reducen las fluctuaciones de los niveles plasmáticos y por otro lado precisan de menor cantidad de principio activo, lo que permite disminuir o eliminar los efectos secundarios y, por tanto, condicionan una mejora en el cumplimiento posológico. Estos productos agrupan a las formas farmacéuticas de liberación retardada y las de liberación regulada. Los de liberación retardada son formas

Tabla II

Medicamentos frecuentemente administrados por sondas de nutrición

<i>Fármaco</i>	<i>Forma farmacéutica</i>	<i>Método de administración</i>	<i>Número de enfermos</i>
Ranitidina	comprimidos	triturado	12
Paracetamol	comprimidos	triturado	8
Fenitoína	comprimido y cáps.	triturado y polvo	4 + 3
Sucralfato	suspensión	directo	6
Lactulosa	suspensión	directo	5
Amoxicilina-clavulánico	cápsulas y sobres	polvo	2 + 2
Metamizol	cápsulas y ampollas	polvo y directo	3 + 2
Lactobacilos	polvo	diluido	3
Almagate	suspensión	directo	3
Captoprilo	comprimido	triturado	3
Diclofenaco	comprimido	triturado	3
Carbamazepina	comprimido	triturado	3
Ciprofloxacina	comprimido	triturado	2
Baclofeno	comprimido	triturado	2
Nifedipina	cápsulas gelatinosas	extracción de líquido	2
Nimodipino	comprimidos	triturado	2
Morfina Retard	comprimido	triturado	2
Norfloxacina	cápsulas	polvo	1
Metoclopramida	jarabe	directo	1
Loperamida	cápsulas	polvo	1
Ibuprofeno 600	comprimido	triturado	1
Bipedireno	comprimido	triturado	1
Tioridzina	gotas	directo	1
Ticlopidina	comprimido	triturado	1
Nicardipina	grageas	triturado	1
Fluconazol	cápsulas	polvo	1
Dizepán	comprimidos	triturado	1
Atenolol	comprimido	triturado	1
Valproato	comprimido	triturado	1
Clonazepán	comprimido	triturado	1
Bromazepán	cápsula	polvo	1
Aminofilina	jarabe	directo	1
Potasio	jarabe	directo	1
Complejo B	gragea	triturado	1
Calcio carbonato	comprimido	triturado	1
Codeína	comprimido	triturado	1
Larazepán	comprimido	triturado	1
Ac. salicilato lisina	vial liofilizado	diluido	1
Dexclorfeniramina	comprimido	triturado	1
Zidovudina	comprimido	triturado	1
Haloperidol	gotas	directo	1
Aspirina	comprimido	triturado	1
Atenolol	comprimido	triturado	1

gastroresistentes enterosolubles puras, pudiendo presentarse como comprimidos, cápsulas de gelatina dura y granulados. Los de liberación regulada liberan el principio activo escalonadamente en el tiempo. Estos productos pueden ser de acción sostenida (sistema osmótico tipo OROS), de acción prolongada (sistema bifásico, matricial o microencapsulados) y de acción repetida, que liberan primero la dosis inicial y posteriormente liberan dosis equivalentes a intervalos de tiempo.

Si se trituran estas preparaciones, se libera todo el contenido de la droga al mismo tiempo, elevándose rápidamente las concentraciones sistémicas, por lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios y toxicidad.

Los preparados de *administración sublingual* están diseñados para disolverse rápidamente en los fluidos orales y conseguir una rápida absorción a través de la mucosa oral. Si se trituran, no se obtendrían los efectos farmacológicos deseados por poseer estas preparaciones concentraciones pequeñas de principio activo.

Tabla IIIa

Principios activos y formas farmacéuticas prescritas que no deben ser trituradas

Principio activo	Forma farmacéutica	Motivo
Carbamazepina	comprimido	cubierta especial
Ciprofloxacina	comprimido	cubierta especial
Diclofenaco	comprimido	cubierta entérica
Fenitoína	comprimido y cápsula	se adhiere a la sonda
Ibuprofeno	comprimido	cubierta especial
Nifedipina	caps. gel. blanda	se oxida y adhiere sondas
Nimodipino	comprimido	cubierta especial
Morfina retard	comprimido	forma retardada
Ranitidina	comprimido	cubierta especial
Valproato	comprimido	cubierta especial

Tabla IIIb

Alternativas propuestas

Principio activo	Alternativa
Carbamazepina	Fórmula extemporánea
Ciprofloxacina	Cambio de p. activo o vía
Diclofenaco	La ampolla por sonda
Fenitoína	Fórmula líquida comercial
Ibuprofeno	Fórmula líquida comercial
Nifedipina	Vía sublingual
Nimodipino	Cambio de p. activo
Morfina retard	Fórmula extemporánea comercial o caps. microgránulos
Ranitidina	Fórmula extemporánea
Valproato	Fórmula líquida comercial

Por otro lado debemos tener en cuenta, que la fabricación de los medicamentos bajo determinadas formas farmacéuticas, les condicionan unas características farmacocinéticas propias y que los ensayos clínicos se realizan con estas formas farmacéuticas con las que se comercializan posteriormente. La trituración de dichas formas conlleva la posibilidad de alterar el LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) y los niveles plasmáticos con consecuencias de potenciación de efectos secundarios, de intoxicaciones o de disminución e incluso desaparición de los efectos terapéuticos.

En la tabla IV sugerimos alternativas comerciales que creemos válidas para subsanar los problemas planteados.

En la tabla V proponemos alternativas como fórmulas magistrales extemporáneas para algunas que no están comercializadas en formas líquidas.

En la tabla VI exponemos aquellos casos donde no hemos encontrado alternativas líquidas. Para estos recomendamos la sustitución por otro principio activo en forma líquida, la vía parenteral o en último término

Tabla IV

Alternativas comerciales planteadas

Principio activo	Alternativa	Dosis
Amoxicilina-clavulánico	jarabe y gotas	125 mg/5 ml y 100 mg/ml
Clonazepán	gotas	2,5 mg/ml
Codeína	jarabe	6,4 mg/5 ml
Complejo B	jarabe	ajustable
Dexclorfeniramina	jarabe	2 mg/5 ml
Diazepán	gotas	2 mg/ml
Diclofenaco	dar a la amp. por sonda	75 mg/3ml
Fenitoína	jarabe	125 mg/5 ml
Fluconazol	jarabe	50 y 200 mg/5 ml
Haloperidol	gotas	2 mg/ml
Ibuprofen	jarabe	100 mg/5 ml
Metamizol	dar a la amp. por sonda	2 g/5 ml
Nicardipina	jarabe	20 mg/ml
Nifedipina	dar vía sublingual	
Paracetamol	jarabe y gotas	120 mg/5 ml y 100 mg/ml
Valproato	jarabe	200 mg/ml
Zidovudina	jarabe	50 mg/5 ml

el uso del polvo diluido de la cápsula o del comprimido finamente triturado teniendo presente lo anteriormente expuesto para la trituración de comprimidos y las recomendaciones sobre administración de medicamentos por sondas de alimentación que se distribuyó a las plantas de hospitalización (tabla VII).

Conclusiones

1. La utilización de formas líquidas comercializadas como sustitución de formas sólidas orales, no siempre es posible por tratarse de dosificaciones pediátricas.

2. Creemos que las guías terapéuticas de los hospitales deberían contener las formas farmacéuticas líquidas de aquellas especialidades cuyas formas sólidas no deban ser trituradas.

3. Ante la falta de información detectada sobre la administración de medicamentos por sondas de nutrición en las plantas de hospitalización, se distribuyó un capítulo perteneciente al manual de nutrición del hospital, confeccionado en estrecha colaboración entre la Unidad de Nutrición y el Servicio de Farmacia que en la actualidad está en fase de imprenta. En él se reflejan los problemas inherentes a la trituración de los comprimidos, los nombres de los principios activos y sus especialidades correspondientes disponibles en nuestra guía terapéutica que no deben ser triturados, así como normas y consideraciones farmacológicas sobre la administración de medicamentos por las sondas de nutrición.

Tabla V

Fórmulas magistrales alternativas

Atenolol suspensión 2 mg/ml¹⁴
 Atenolol 200 mg
 Diluyente 100 ml
 Diluyente: Etanol, 1%; sacarina, 0,05%; PEG, 8.000 33%
 Estable 40 días a 525 °C

Baclofeno suspensión 5 mg/ml¹²
 Baclofeno 300 mg
 Jarabe USNF csp 60 ml
 Glicerina cs
 Estable 35 días a 4 °C

Captopril suspensión oral 1 mg/ml¹³
 Captopril 150 mg
 Metilcelulosa 70 ml
 Jarabe USNF csp 150 ml
 Estable 7 días a 422 °C

Carbamacepina suspensión 40 mg/ml¹¹
 Carbamacepina 4 g
 Jarabe USNF csp 100 ml
 Esencia de limón 2 gotas
 Estable 3 meses a 4 °C

Ranitidina suspensión 15 mg/ml¹⁰
 Ranitidina 1,5 g
 Agua destilada 50 ml
 Esencia de anís 2 gotas
 Jarabe USNF csp 100 ml
 Estable 8 días a 4 °C

Solución analgésica 2% (experiencia propia)
 Morfina ClH 2 g
 Sacarina 30 comp
 Agua conservans csp 100 ml
 Estable 3 meses a temperatura ambiente

Tabla VI

Sin alternativa líquida

Principio activo	Presentación
Aspirina	comprimidos
Biperideno	comprimidos
Bromazepán	cápsulas
Carbonato cálcico	comprimidos
Ciprofloxacina	comprimidos
Lactobacilos	polvo
Loperamida	cápsulas
Lorazepán	comprimidos
Nimodipino	comprimidos
Norfloxacina	comprimidos
Ticlopidina	grageas

Tabla VII

Consideraciones para la administración de medicamentos con la nutrición enteral

1. Siempre es preferible que el paciente tome la medicación por vía oral.
2. Siempre que se pueda dar la nutrición enteral en bolo, se administrará la medicación 1 h antes o 2 h después de cada toma.
3. Cuando se tenga que administrar el medicamento por sonda de nutrición, elegir formas farmacéuticas líquidas siempre que sea posible. Si la administración es en yeyuno, los jarabes y suspensiones de alta osmolaridad pueden favorecer la producción de diarreas si no se diluyen adecuadamente.
4. Sustituir un principio activo por otro cuando existan en forma líquida y a continuación calcular la dosis equivalente.
5. Cuando el fármaco no esté disponible en forma líquida se consultará a Farmacia la posibilidad de preparar fórmula magistral.
6. Las cápsulas de gelatina dura pueden abrirse y su contenido se debe administrar diluido con 10-15 ml de líquido.
7. Se debe evitar siempre la trituración de los comprimidos para su administración por sondas. Esto queda prohibido para los comprimidos de liberación modificada, de administración sublingual o de cubierta entérica. En el caso del cambio a forma líquida de una forma de liberación modificada, será necesario fraccionar la dosis en varias tomas.
8. Cuando la forma sólida no se puede triturar y la única forma líquida sea la parenteral, se podrá administrar por vía oral cuando el principio activo no se inactive por el pH del estómago. Siempre se diluirán para evitar la alta osmolaridad que suelen poseer.
9. Los medicamentos en cápsulas gelatinosas blandas, no debe extraerse su contenido y administrarlo por sonda ya que se suelen adherir a ellas.
10. Los medicamentos gastrotóxicos se deben diluir con 60-90 ml de agua.
11. Cuando los medicamentos se administren a través de sondas nasoduodenales o en yeyuno, deberán hacerse siempre disueltos ya que en estas zonas por el pH, no se pueden disolver.
12. No se recomienda la administración de los fármacos a las bolsas de nutrición enteral.

4. Como consecuencia de la información realizada, se reciben consultas relacionadas con las especialidades líquidas disponibles, por lo que nos hemos visto obligados a preparar las alternativas a los problemas derivados de no poder triturar ciertas formas farmacéuticas sólidas.

Bibliografía

1. Massó J, Cardona D y Sabin P: Perspectivas farmacéuticas en nutrición artificial. En: Celaya S. *Avances en nutrición artificial*. Ed. Universidad de Zaragoza, 1993: 363-386.

2. Estivill E, Cardona D, Castro I y Bonal J: Administración de fármacos por sonda nasogástrica: formas farmacéuticas orales que no deberían ser trituradas antes de su administración. *Farm Clin*, 1988, 5:324-338.
3. Mitchel JE y Pawlicki S: Oral dosage forms that should not be crushed: 1994 Revision. *Hosp Pharm*, 1994, 29(7):666-668; 670-675.
4. Ortega C, Villalba D, Damas M y García E: Guía para la administración de medicamentos a través de sonda nasogástrica. *Rev SEFH*, 1991, 15:17-21.
5. Preparados para vía oral que no deberían romperse. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 1992, 16:124-130.
6. Cacek AT y cols.: In vitro evaluation of nasogastric administration method for phenytoin. *Am J Hosp Pharm*, 1986, 43:689-692.
7. Gora ML, Pharma D y Marva M y cols.: Considerations of drug therapy in patients receiving enteral nutrition. *Nutr Clin Prac*, 1989, 4:105-110.
8. Ortega de la Cruz C, Villalba Bedoya D y cols.: Guía de administración de medicamentos a través de sonda nasogástrica. *Rev SEFH*, 1991, 15(1):3-13.
9. Tico Grau JR: Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificadas. En: Faulí i Trillo. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid Luzán, S.A ediciones, 1993: 600-602.
10. Karnes HT, Harris RS, Garnett WR y March C: Concentration uniformity of extemporaneously prepared ranitidine suspension. *Am J Hosp Pharm*, 1989, 46:304-307.
11. Burckart GJ y Hammond RW: Akere Stability of extemporaneous suspensions of carbamazepine. *Am J Hosp Pharm*, 1981, 38:1929-1931.
12. Nahata MC: Pediatric drugs formulations. 2.^a ed. 1992 Cincinnati. Harvey Whitney Books Company: 12.
13. Nahata MC: Stability of Captopril in liquid containing ascorbic acid or sodium ascorbate. *Am J Hosp Pharm*, 1994, 51:1707-1708.
14. Gramer SS, Wiest DB y Reynolds ER: Stability of Atenolol in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am J Hosp Pharm*, 1994, 51:508-511.
15. Wright B y Robinson L: Enteral feeding tubes as drug delivery systems. *Nutritional Support Services*, 1986, 6:33-48.
16. Hidalgo FJ, Delgado E, García D, De Juana P y Bermejo T: Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. *Farm Hosp*, 1995, 19(5):251-258.

Resultado del tratamiento nutricional de la anorexia nervosa: nuestra experiencia (1989-1995)

M. A. Martínez-Olmos, C. Gómez-Candela, A. I. de Cos, B. González-Fernández, C. Iglesias, N. Hillman y R. Castillo

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

Con el fin de evaluar el tratamiento nutricional de la anorexia nervosa (AN) en nuestro centro, se recogieron datos evolutivos, parámetros antropométricos y bioquímicos de nuestra consulta externa (CE) y los ingresos hospitalarios (IH) ocurridos en 1989-91 (período A) y 1992-95 (período B). Se incluyeron 79 casos de IH (5 varones, 31 mujeres) con una duración de $36,96 \pm 22,02$ días, siendo el motivo de alta más frecuente (86,84%) el cumplimiento del peso pactado, y 124 casos de CE (12 varones, 112 mujeres) seguidos durante $11,53 \pm 12,13$ meses y una tasa de alta definitiva de 14,14%. El estado nutricional (EN) en los pacientes con IH al ingreso más frecuente fue la malnutrición calórica (MC) severa (64,55%) y al alta la MC moderada (60,75%), mientras en CE fue la MC moderada la más frecuente en la visita inicial y en la última registrada. El parámetro antropométrico más afectado fue el pliegue tricipital (PT), seguido del peso (P). Las anomalías bioquímicas fueron escasas, destacando la hipercolesterolemia y la ferropenia. El tratamiento nutricional en CE requirió la adición de suplementos dietéticos en 31% de los casos y de psicofármacos en 43%. En IH, sólo 6 pacientes llegaron al peso pactado con dieta oral libre, 35 pacientes precisaron suplementos dietéticos, 20 terapia mixta (nutrición enteral y suplementos) y 17 casos nutrición enteral por sonda nasogástrica. Se presentan modelos multivariantes significativos que encuentran asociaciones independientes para la probabilidad de alta (menor edad al diagnóstico, varón, menos ingresos, ausencia de bulimias, no necesidad de suplementos dietéticos), de amenorrea (peor EN, ausencia de vómitos) y para el tiempo de IH (tratamiento más intervencionista, menor peso, menor edad). La comparación entre períodos pone de manifiesto un inicio del contacto de los pacientes con AN con nuestra CE en mejor estado nutricional en años recientes, así como mejor resultado nutricional, más tendencia a usar la nutrición enteral y a acortar el tiempo de ingreso en IH.

(*Nutr Hosp* 1997, 12: 160-166)

Palabras clave: *Anorexia nervosa. Estado nutricional. Tratamiento nutricional.*

Correspondencia: Dr. M. A. Martínez Olmos
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid

Recibido: 14-VI-96.
Aceptado: 20-IX-96.

RESULT OF THE NUTRITIONAL TREATMENT OF ANOREXIA NERVOSA: OUR EXPERIENCE (1989-1995)

Abstract

With the aim of evaluating the nutritional treatment of anorexia nervosa (AN) in our center, evolutive data were collected, as well as anthropometric and biochemical parameters, of out patient department (OPD) as well as of our hospital admissions (HA) which took place between 1989-91 (period A) and between 1992-95 (period B). 79 cases of HA were included (5 men, 31 women), with a duration of hospitalization of $36,96 \pm 22,02$ days, with the reason for release most often (86.84%) being reaching the agreed upon weight, and 124 cases of OPD (12 men and 112 women), who were followed for 11.53 ± 12.13 months achieving a final release rate of 14,14%. The nutritional status (NS) of the HA patients upon admission was most often severe caloric malnutrition (CM) (64.55%), and upon release this was moderate CM (60,75%), while in the OPD the moderate CM was most frequent at the initial visit and at the last visit registered. The anthropometric parameter which was most affected, was the triceps fold (TF), followed by the weight (W). The biochemical abnormalities were few, with hypercholesterolemia and ferropenia being notable. The nutritional treatment in the OPD required the addition of dietary supplements in 31% of the cases, and of psycho-medication in 43%. In the HA cases, only 6 patients reached the agreed upon weight with a free oral diet, and 35 patients required dietary supplements, 20 needed mixed therapy (enteral nutrition and supplements), and 17 cases required enteral nutrition through a naso-gastric tube. Significant multivariate models are presented which find independent associations for the probability of release (lower age upon diagnosis, male, lower income, absence of bulimia's, no need for dietary supplements), of amenorrhoea (worse NS, absence of vomiting), and for the HA time (more interventionist treatment, lower weight, lower age). The comparison between periods, shows an initial contact of the patients with AN with our OPD, with a better nutritional status y recent years, as well as a better nutritional result, a greater tendency towards the use of enteral nutrition, and a shorter time of HA.

(*Nutr Hosp* 1997, 12: 160-166)

Key words: *Anorexia nervosa. Nutritional status. Nutritional treatment.*

Introducción

La anorexia nervosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria caracterizado por una pérdida de peso rápida y autoinducida, con una serie de alteraciones psíquicas de base y aparición de complicaciones fisiológicas secundarias¹⁻³.

Esta patología afecta de modo preferente a mujeres jóvenes, con una relación mujer/varón de 10/1, y su prevalencia (aunque desconocida) se ha estimado en 1-4% en las adolescentes de países occidentales⁴, llegando hasta el 5% si se incluyen casos subclínicos⁵. Se piensa que su incidencia está aumentando en los países desarrollados debido a la constante preocupación por el peso⁶.

La mayoría de los estudios sobre AN se centran en los aspectos psicológicos⁷⁻¹¹ y repercusiones hormonales¹²⁻¹⁶, siendo escasos los que se dedican a los aspectos nutricionales y al tratamiento en esta esfera. El propósito del presente trabajo es evaluar los aspectos nutricionales de los pacientes con AN seguidos desde 1989 en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del hospital La Paz así como el resultado del tratamiento nutricional empleado y buscar factores clínicamente asequibles asociados con un mejor pronóstico.

Pacientes y métodos

Se evaluaron retrospectivamente todos los pacientes con AN² atendidos de forma simultánea en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética y Psiquiatría del Hospital La Paz desde el 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre de 1995. Para un mejor análisis de los mismos se valoraron independientemente los pacientes atendidos en consultas externas (CE) y en régimen de ingreso hospitalario (IH). El estudio se dividió en 2 períodos: 1989-91 (período A) y 1992-95 (período B) con el fin de comparar los resultados iniciales con el seguimiento durante los últimos años. Se excluyeron los casos diagnosticados de bulimia nervosa².

Régimen hospitalario

Se incluyeron 79 episodios de IH en 36 pacientes (5 varones y 31 mujeres), con una edad media de $22,98 \pm 6,77$ años y un tiempo medio de evolución de $4,21 \pm 4,58$ años. Cada episodio de IH se analizó de forma independiente, valorando el estado nutricional el día del ingreso y el día del alta. Una vez ingresado el paciente y evaluado su estado nutricional, se procedía por parte del equipo terapéutico a pactar un peso-objetivo para el alta, iniciándose una dieta oral libre. Si tras una semana no se producía un aumento mínimo de 1 kg de peso se procedía a una intervención terapéutica que, dependiendo de la situación nutricional, varió entre la adición de suplementos dietéticos a la utilización de nutrición enteral (NE) por sonda nasogástrica (SNG). Se evaluaron los distintos motivos del

alta (cumplimiento del pacto terapéutico, alta voluntaria o traslado a centro psiquiátrico).

Régimen ambulatorio

Se incluyeron 124 pacientes (12 varones y 112 mujeres) remitidos a nuestra CE, con una edad media de $23,61 \pm 6,01$ años y un tiempo medio de evolución de $4,09 \pm 4,68$ años. Se evaluó el estado nutricional de los pacientes en la primera visita y en la última registrada, registrando asimismo la presencia de crisis bulímicas, vómitos autoinducidos, abuso de laxantes o diuréticos, uso de psicofármacos y amenorrea en los pacientes del sexo femenino. El tratamiento nutricional se basó en la educación de los pacientes para llevar una alimentación equilibrada y suficiente, en función de sus registros de ingesta y la evolución de sus parámetros nutricionales, cuando ésta fue desfavorable se intensificaba el programa educativo y se iniciaba el uso de suplementos dietéticos. La pérdida progresiva de peso (menor del 65% del peso ideal o evolución rápida y desfavorable) o la presencia de alteraciones psíquicas o metabólicas graves (frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos/minuto, tensión arterial sistólica inferior a 70 mm de Hg, potasio sérico menor de 2,5 mEq/litro o nitrógeno ureico sanguíneo mayor de 30 mg/dl con función renal normal) indicaron la necesidad de IH. Se consideraron los abandonos (ausencia de controles posteriores a la fecha indicada en la última visita registrada) y las altas definitivas (estabilización de los parámetros nutricionales en rangos normales, pautas de comportamiento alimentario adecuadas y recuperación de la menstruación durante al menos un año) ocurridas en el seguimiento de los pacientes..

Evaluación nutricional

Se realizó determinando parámetros antropométricos (peso, pliegue tricipital, circunferencia muscular del brazo), bioquímicos (concentración plasmática de albúmina) e inmunológicos (recuento de linfocitos). El pliegue cutáneo tricipital (PT) se determinó con el lipocalibre de presión constante de Holtain y la circunferencia braquial (CB) mediante una cinta flexible a nivel del punto medio entre el acromion y el olécranon; la circunferencia muscular del brazo (CMB) se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{CMB} = \text{CB} - (0,314 \times \text{PT})$$

Los parámetros antropométricos se compararon con los percentiles 50 de individuos sanos de la misma edad, sexo y talla según las tablas de la Association of Life Insurance Directors and Actuarial Society of America y la US Health and Nutrition Examination Survey¹⁷, asignándoles un porcentaje respecto a la normalidad. Se consideró normal un porcentaje respecto al ideal entre 90-110%, afectación leve entre 80-89%, moderada entre 60-79% y severa $\leq 59\%$.

Los niveles de albúmina $\geq 3,5$ g/dl se consideraron normales, entre 3-3,4 g/dl afectación leve, entre 2,5-2,9 g/dl moderada, y grave $\leq 2,4$ g/dl. El recuento de linfocitos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ se consideró normal, entre 1.000-1.499/ mm^3 afectación leve, entre 750 y 999/ mm^3 moderada y severa $\leq 749/\text{mm}^3$.

Se asignó puntuación 1 a las determinaciones normales, 2 a las leves, 3 a las moderadas y 4 a los grados severos. La malnutrición calórica (MC) se cuantificó mediante la suma de puntuaciones obtenidas en los parámetros antropométricos (peso, PT, CMB), y la malnutrición proteica (MP) mediante la suma de puntuaciones obtenidas en los niveles de albúmina y el recuento de linfocitos.

Otras determinaciones

La evaluación inicial incluyó hemograma, bioquímica (glucemia, uricemia, proteínas totales, triglicéridos, colesterol, urea, creatinina, sodio, potasio, magnesio, función hepática), así como marcadores nutricionales (proteína plasmática ligada al retinol o RBP, prealbúmina, transferrina, sideremia, ferritina, ácido fólico, vitamina B₁₂, zinc, vitamina A, vitamina E).

Análisis estadístico

Para la comparación de medidas independientes utilizamos la prueba de la t de Student para datos no apareados, comprobando previamente que los resultados seguían una distribución normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, modificada por Lilliefors¹⁸. La comparación entre distribuciones de frecuencias se realizó conforme a la prueba de la X² (pearson), aplicando la corrección de Yates para frecuencias pequeñas. Para evaluar la importancia relativa de parámetros clínicos asequibles sobre el pronóstico de los pacientes evaluados se realizó un análisis multivariante. Como variables independientes (explicativas) del modelo se incluyeron aquellos parámetros que mostraron una correlación lineal estadísticamente significativa con los factores pronósticos;

cuando la variable dependiente era dicotómica se construyó un modelo de regresión logística, y un modelo de regresión lineal múltiple cuando la variable dependiente fue continua.

Todos los cálculos fueron realizados con el programa R-Sigma (©HORUS HARDWARE). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas valores de $p < 0,05$.

Resultados

Régimen hospitalario

El tiempo medio de ingreso fue de $36,96 \pm 22,02$ días (rango 1-105 días); el tiempo de ingreso fue inferior en varones que en mujeres, resultando la diferencia casi significativa ($26,27 \pm 17,33$ frente a $38,71 \pm 22,31$ días, $p < 0,1$). El motivo de alta hospitalaria fue en el 86,84% de los casos el cumplimiento del pacto terapéutico, y en 6,5% de los casos de alta voluntaria; en 2 casos se produjo traslado a un centro psiquiátrico, y se registró un fallecimiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Por lo que se refiere al estado nutricional de los pacientes, todos presentaban algún grado de malnutrición en el momento del ingreso y del alta. Así, mientras que en la evaluación inicial 51 pacientes (64,55%) presentaban MC severa, sólo 29 (36,7%) se encontraban en dicho grado de malnutrición en el momento del alta ($p < 0,001$); asimismo, en el momento del ingreso 28 pacientes (35,44%) presentaban MC en grado moderado, siendo la cifra de 48 pacientes (60,75%) al alta ($p < 0,001$). La suma de puntuaciones obtenidas en los parámetros antropométricos y bioquímicos se redujo significativamente de $12,16 \pm 1,43$ al ingreso a $11,13 \pm 1,27$ al alta ($p < 0,001$). En la tabla I puede observarse el grado de afectación de los parámetros antropométricos al ingreso y al alta.

Sólo 3 pacientes presentaban niveles de albúmina < 3 g/dl y recuento de linfocitos $< 1.000/\text{mm}^3$ en el momento del ingreso, que se normalizaron al alta en todos ellos. 4 pacientes presentaban niveles de ferriti-

Tabla I

Parámetros antropométricos en la evaluación inicial y final

	Inicial (Media $\pm$ D.S.)	Final (Media $\pm$ D.S.)	Significación (p)
Ingreso hospitalario:			
% peso ideal.....	64,57 $\pm$ 7,81	71,95 $\pm$ 7,57	$< 0,001$
% pliegue tricipital.....	29,15 $\pm$ 14,52	36,63 $\pm$ 19,04	$< 0,05$
% C. muscular brazo.....	76,11 $\pm$ 8,88	78,98 $\pm$ 13,66	N.S.
Consulta externa:			
% peso ideal.....	82,66 $\pm$ 13,10	88,35 $\pm$ 13,94	$< 0,01$
% pliegue tricipital.....	58,04 $\pm$ 29,52	51,50 $\pm$ 25,45	N.S.
% C. Muscular brazo.....	88,77 $\pm$ 13,01	89,52 $\pm$ 12,78	N.S.

C: Circunferencia. D.S.: Desviación estándar.

na < 15 ng/ml, 1 paciente niveles de vitamina B₁₂ < 200 µg/ml, 15 casos con RBP < 3,5 mg/dl y 2 pacientes niveles de prealbúmina < 10 mg/dl. Asimismo, se detectaron niveles de colesterol total ≥ 200 mg/dl en 24,05% de los casos e hipokaliemia en otro 12,65%.

Respecto al tratamiento empleado (ver figura 1), sólo 6 pacientes llegaron al peso pactado utilizando una dieta oral libre, 35 pacientes mejoraron con la adición de suplementos dietéticos (media de calorías 635,22 ± 178,8 kcal/día), 20 pacientes requirieron una terapia mixta (NE + suplementos) y 16 pacientes precisaron NE por SNG (media de calorías 1.929 ± 637 kcal/día). En un paciente que requirió traslado a la UCI se inició nutrición parenteral total, falleciendo a los 7 días.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para la variable tiempo de ingreso, en el que los parámetros que resultaron factores independientes predictivos de un mayor tiempo de ingreso fueron la mayor intensidad del tratamiento empleado, un menor peso al ingreso y un menor tiempo de evolución (tabla II).

La comparación de todas las variables estudiadas entre el período A y B encontró diferencias significativas en el porcentaje de varones (26% frente a 5%, p < 0,01), presencia de MC moderada al ingreso (23% frente a 45%, p < 0,05) y porcentaje de pacientes dados de alta por cumplimiento del pacto terapéutico (76% frente a 95%, p < 0,05). En el último período existe una tendencia a un mayor uso de la NE (12% frente a 27%, p < 0,1) y a un menor tiempo de ingreso (41,85 ± 25,95 frente a 33,18 ± 17,83 días, p = 0,10).

Régimen ambulatorio

El tiempo medio de seguimiento fue de 11,53 ± 12,13 meses (rango 1-83 meses). 65 de las 112 muje-

res (58,03%) presentaban o habían presentado amenorrea, 36 pacientes (29,03%) requirieron IH (de 1 a 10 episodios). Durante el seguimiento se produjeron 25 abandonos, siendo dados de alta definitiva por mejoría 14 pacientes (14,14% de los 99 que no abandonaron). En 39 pacientes (31,45%) se utilizaron suplementos dietéticos, siendo tratados el resto sólo con dieta libre y consejos nutricionales. Un total de 53 (43,08%) precisó el uso de psicofármacos.

La presencia de patología alimentaria asociada se redujo significativamente entre la primera y la última visita registrada, tanto para crisis de bulimia (43,9% frente a 18,75%, p < 0,001), autoinducción de vómitos (39,83% frente a 23,95%, p < 0,05) y abuso de laxantes y/o diuréticos (24,39% frente a 4,04%, p < 0,001).

En la evaluación del estado nutricional de los pacientes, tanto en el momento de la primera visita como de la última registrada la MC moderada fue la hallada con más frecuencia (47,58% y 35,21%, respectivamente), seguida de la MC leve (17,74% y 23,94% respectivamente); un grado severo de MC sólo se observó en 16,93% al inicio y 11,26% en la última visita. Ninguna diferencia mostró significación estadística. La valoración de la suma de puntuaciones no mostró diferencias significativas entre la primera y la última visita registradas (9,46 ± 2,32 frente a 9,59 ± 2,03). En la tabla I se puede observar la evolución de los parámetros antropométricos evaluados.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, en la visita inicial sólo 1 paciente mostró niveles de albúmina < 3 g/dl, 3 pacientes recuento linfocitario < 1.000/mm³, ferropenia en 50,8% de los pacientes, hipovitaminosis B₁₂ en 1 caso, hipovitaminosis E en 7, hipovitaminosis A en 11,29% de los casos, déficit de ácido fólico en 1 paciente, RBP < 3,5 mg/dl en

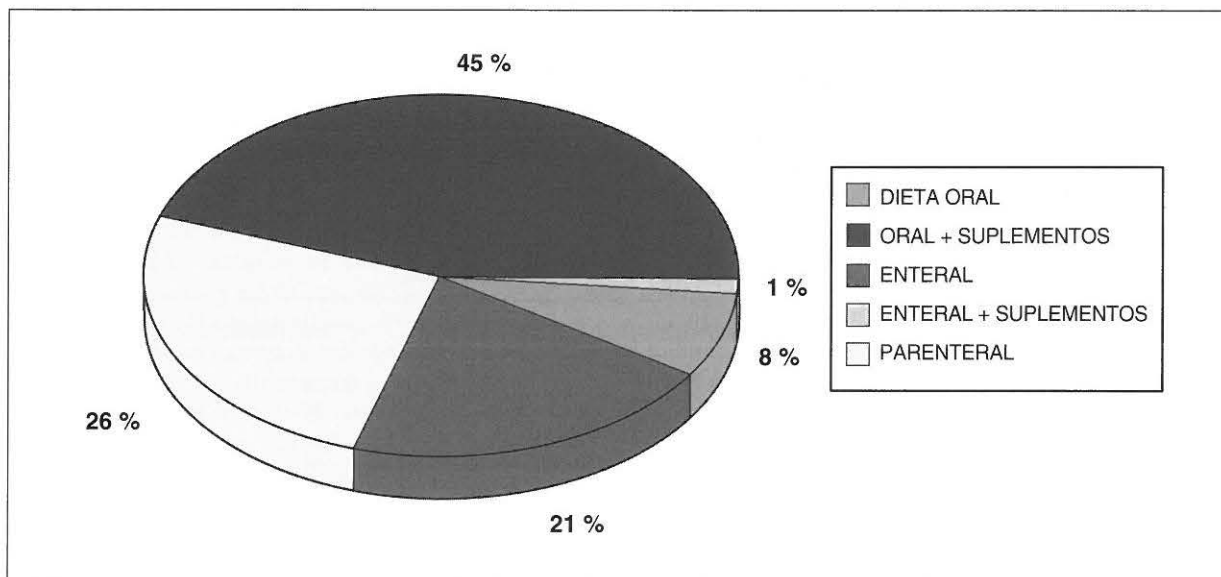


Fig. 1.—Tratamiento nutricional empleado durante el ingreso hospitalario.

Tabla II

Regresión lineal múltiple para tiempo de ingreso

	Coefficiente β	Probabilidad
Independiente.....	119,687	N.S.
Edad.....	0,040	N.S.
Tratamiento.....	8,008	0,008
Score ingreso.....	- 0,405	N.S.
% peso ingreso.....	- 1,431	0,008
Tiempo evolución.....	- 1,974	0,029
Sexo.....	3,115	N.S.

$R^2 = 0,30$. Anova: $p < 0,01$.
N.S.: No significativo.

33,06% de los casos y prealbúmina < 10 mg/dl en 1 caso. Se detectaron niveles de vitamina A $> 0,8$ μ g/ml y de vitamina E > 21 μ g/dl en 21 y 9 casos respectivamente. En 41,12% de los pacientes se observaron valores de colesterol total ≥ 200 mg/dl, parámetro que mostró correlación con los niveles de vitamina E ($r = 0,339$, $p < 0,05$), pero no con los de vitamina A ($r = 0,101$, no significativo).

Se realizó un análisis multivariante para la probabilidad de ser dado de alta definitiva entre los pacientes que no abandonaron, encontrándose un modelo de regresión logística significativo ($p < 0,001$) en el que los parámetros que se mostraron independientes fueron la edad al diagnóstico más joven, el sexo masculino, menor número de ingresos hospitalarios, ausencia de bulimias al inicio y ausencia de necesidad de uso de suplementos dietéticos (tabla III). Asimismo, se realizó un análisis multivariante para la presencia de amenorrea, encontrándose un modelo de regresión logística significativo ($p < 0,001$) en el que los factores independientes fueron una mayor puntuación en la evaluación nutricional inicial y una menor presencia de vómitos autoinducidos al inicio (tabla IV).

La comparación de los distintos parámetros estudiados entre los períodos A y B mostró diferencias significativas que se pueden observar en la tabla V. El resto de las variables no fue significativamente diferente entre ambos períodos.

Discusión

En los pacientes con AN, el estado nutricional que se encuentra con mayor frecuencia es la MC, tal y como se había señalado en estudios previos de nuestro grupo^{19, 20}, siendo aquellos parámetros antropométricos más directamente relacionados con el estado energético (peso, PT) los más comprometidos en nuestros pacientes y con una menor afectación de los parámetros que reflejan el compartimento proteico (CMB, albúmina, RBP). Asimismo, lógicamente son los primeros los que experimentan una mayor mejoría con el tratamiento nutricional en nuestros pacientes, que se hace estadísticamente significativa en el grupo IH. Los déficit de vitaminas y oligoelementos, relativamente infrecuentes y muy variables en otras series²¹, sólo se observaron en pacientes con los mayores grados de MC y deben ser sustituidos únicamente cuando se detecte alguna carencia.

La presencia de hipercolesterolemia en nuestros pacientes se observó en 41,12% de los casos, situación previamente descrita^{20, 22} y todavía no bien explicada, si bien la baja ingesta calórica, el hipoestrogenismo o la disminución de la tasa metabólica basal podrían estar relacionados^{23, 24}. Hemos encontrado correlación entre los niveles de colesterol total y los de vitamina E, posiblemente por las alteraciones en el metabolismo lipídico en estos pacientes, aunque la relación en-

Tabla III

Regresión logística para probabilidad de alta

	Coefficiente β	Probabilidad
Independiente.....	- 6,45	0,028
Edad diagnóstico.....	- 0,84	0,003
Sexo.....	- 3,20	0,034
N.º de ingresos.....	- 3,74	0,009
Bulimia inicio.....	- 2,84	0,027
Suplementos.....	- 15,10	0,005
Estado nutricional inicio.....	0,65	N.S.

Razón de verosimilitud = 89,675.
N.S.: no significativo.

Tabla IV
Regresión logística para probabilidad de amenorrea

	<i>Coficiente β</i>	<i>Probabilidad</i>
Independiente	- 2,86	N.S.
Score inicial	0,43	0,003
Vómitos inicial	- 1,32	0,019
N.º ingresos	0,52	N.S.
Edad diagnóstico	- 0,05	N.S.

Razón verosimilitud = 29,211.
N.S.: No significativo.

Tabla V
Comparación de parámetros entre períodos A (1989-91) y B (1992-95) en consulta externa

	<i>Período A (n = 34)</i>	<i>Período B (n = 90)</i>	<i>Significación (p)</i>
Amenorrea	71 %	52 %	< 0,05
% peso visita inicial	79,13 $\pm$ 12,97	84,21 $\pm$ 12,93	< 0,05
% peso última visita	80 $\pm$ 13,23	89 $\pm$ 13,94	< 0,01
% C. M. brazo inicial	84,82 $\pm$ 10,49	90,52 $\pm$ 13,68	< 0,05
Vómitos visita inicial	63 %	29 %	< 0,001
Bulimia visita inicial	66 %	34 %	< 0,001
Bulimia última visita	39 %	18 %	< 0,05
Laxante/diurético visita inicial	39 %	19 %	< 0,05

C.M.: circunferencia muscular.

tre los valores de colesterol y vitaminas liposoplubles no siempre se ha constatado²⁵.

Por lo que se refiere al tratamiento de la AN, éste debe ir encaminado a un doble objetivo: mejorar o mantener el estado nutricional y modificar las conductas anómalas. En relación al tratamiento nutricional de nuestros pacientes ambulatorios, el empleo de una dieta oral libre junto a consejos nutricionales en función de los hábitos de base y la psicoterapia individual o de grupo fue la pauta empleada con más frecuencia, consiguiendo una mejoría significativa de los comportamientos anómalos. En los pacientes ingresados, tendemos cada vez más frecuentemente al uso de tratamientos efectivos a más corto plazo.

El curso clínico de la AN es variable⁸⁻¹¹, con tasas de recuperación completa de 20-50%, mejoría parcial en 25% de casos y estabilización en otro 25% de los casos. Dadas las características de nuestra consulta, en el seno de un centro hospitalario que actúa como referencia para remitir pacientes que presentan criterios de gravedad o de mala evolución de la enfermedad, los abandonos alcanzan un 20% de los casos, existen pacientes con un largo tiempo de seguimiento, y las altas definitivas por mejoría suponen sólo un 14% de los pacientes que siguieron el tratamiento de forma regular. Asimismo, los criterios de ingreso utilizados suponen el hecho de que los pacientes son seguidos regularmente a nivel ambulatorio el mayor

tiempo posible, y sólo ante situaciones de especial riesgo desde el punto de vista nutricional, metabólico o psiquiátrico se indica la separación de su medio habitual con el fin de superar de manera rápida y eficaz las circunstancias que suponen mayor riesgo.

En nuestra serie es de destacar el hallazgo, a través de modelos multivariantes, de factores clínicos asequibles que predicen de forma independiente el tiempo de ingreso necesario en los casos de IH, un mayor riesgo de amenorrea (con sus implicaciones respecto al desarrollo de la masa ósea) y una mayor probabilidad de alcanzar un grado de recuperación que permita el alta de nuestra consulta por mejoría. Asimismo, resulta positivo el hecho de que los pacientes con esta patología que se atienden en nuestro hospital en el último período analizado (1992-95) iniciaron su contacto con una consulta especializada en un mejor estado nutricional que en el período previo, quizás como reflejo de una mayor preocupación de distintos sectores sociales y sanitarios ante este problema.

En resumen, la situación nutricional más frecuente en la anorexia nervosa es la malnutrición calórica, siendo los déficit vitamínicos y de oligoelementos relativamente infrecuentes. La terapia nutricional, junto al tratamiento psiquiátrico, mejora el estado nutricional de los pacientes y reduce la presencia de hábitos alimentarios anormales. Se describen parámetros asequibles en una consulta hospitalaria asociados de for-

ma independiente con algunas situaciones de interés en el curso clínico de los pacientes con anorexia nervosa.

Bibliografía

- Schwabe AD, Lippe BM, Chang RF, Pops MA y Yager J: Anorexia Nervosa. *Ann Intern Med*, 1981, 94:371-381.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (4.^a Ed.). Washington: APA 1994.
- Theander S: Anorexia Nervosa: A psychiatric investigation of 94 female cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1970, 214(suppl):1-194.
- Crisp AH, Palmer RL y Kalucy RS: How common is anorexia nervosa? A prevalence study. *Br J Psychiatry*, 1976, 128:549-554.
- Button EJ y Whitehouse A: Subclinical anorexia nervosa. *Psychol Med*, 1981, 11:509-516.
- Moses N, Banilivy MM y Lifshitz F: Fear of obesity among adolescent girls. *Pediatrics*, 1989, 83:393-398.
- Rosenvinge JH y Moulund SO: Outcome and prognosis of anorexia nervosa. A retrospective study of 41 subjects. *Br J Psychiatry* 1990, 156:92-97.
- Hsu LKG, Crisp AH y Harding B: Outcome of anorexia nervosa. *Lancet*, 1979, 1:61-65.
- Morgan HG, Purgold J y Welbourne J: Management and outcome in anorexia nervosa: a standardized prognostic study. *Br J Psychiatry*, 1983, 143:282-297.
- Hall A, Slim E, Hawker F y Selmond C: Anorexia nervosa: long term outcome in 50 female patients. *Br J Psychiatry*, 1984, 145:407-413.
- Windawer U, Lennerts W, Talbot P, Touyz SW y Beumont PJV: How well are «cured» anorexia nervosa patients? An investigation of 16 weight-recovered anorexic patients. *Br J Psychiatry*, 1993, 163:195-200.
- Boyar RM, Katz J, Finkelstein JW y cols.: Anorexia nervosa: immaturity of the 24-hour luteinizing hormone secretory pattern. *N Engl J Med*, 1974, 291:861-865.
- Rigotti NA, Nussbaum SR, Nerzoz DB y Meer RM: Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med*, 1984, 311:1601-1606.
- Kiyohara K, Tamai H, Takaichi Y, Nakagawa T y Kumagai LF: Decreased thyroidal triiodothyronine secretion in patients with anorexia nervosa: influence of weight recovery. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50:767-772.
- Count DR, Gwirtsman H, Carlsson LMS, Lessem M y Cutler GB: The effect of anorexia nervosa and refeeding on Growth Hormone-Binding Protein, the insulin-like Growth Factors (IGFs), and the IGF-Binding Proteins. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75:762-767.
- Ferrari E, Fraschini F y Brambilla F: Hormonal circadian rhythms in eating disorders. *Biol Psychiatry*, 1990, 27:1007-1020.
- Frisancho AR: New norms of upper limb and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*, 1981, 34:25-40.
- Lilliefors HW: On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *J Am Stat Assoc*, 1967, 62:399-402.
- Gómez-Candela C, García P, Sierra T, Herranz L, Luna R, Megía A y Cos AI: Nuestra experiencia en el estudio y tratamiento de pacientes con anorexia nervosa. *Nutrición Clínica*, 1990, 10:27-34.
- Megía A, Gil Canalda Y, Luna R, Herranz L, Weisz P, Bacalcoia A, Cos A y Gómez-Candela C: Nuestra experiencia en el tratamiento nutricional de la anorexia nerviosa (1989-1991). *Nutr Hosp*, 1994, 9:399-406.
- Mira M, Stewart PM y Abraham SF: Vitamin and trace element status of women with disordered eating. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50:940-944.
- Klinefelter HF: Hypercholesterolemia in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 1965, 25:1520-1521.
- Halmi KA: Anorexia Nervosa: recent investigations. *Ann Rev Med*, 1978, 137-148.
- Mira M, Abraham SF y Stewart PM: Managing hyperlipidaemia. *Med J Aust*, 1988, 148:316.
- Robboy MS, Sato AS y Schwabe AD: The hypercarotenemia in anorexia nervosa: a comparison of vitamin A and carotene levels in various forms of menstrual dysfunction and cachexia. *Am J Clin Nutr*, 1974, 27:326-367.