

Editorial

Nutrición y metabolismo oxidativo hepático

F. Jorquera Plaza* y J. Culebras Fernández**

* Sección de Digestivo. ** Servicio de Cirugía. Hospital de León. España.

El metabolismo oxidativo hepático refleja la actividad de los diversos isoenzimas del citocromo P-450 situados en la fracción microsómica hepática. La importancia creciente que se concede a esta parcela del metabolismo hepático está fundamentada en la multitud de sustancias, tanto endógenas como exógenas, que precisan de este sistema enzimático para ser eliminadas.

Enumerar los diversos sustratos del sistema excede la intención de este editorial aunque tiene interés comentar que entre las sustancias exógenas que necesitan el metabolismo oxidativo hepático para su biotransformación están numerosos fármacos de uso habitual en la clínica: diazepam, esteroides, nifedipina, ciclosporina, teofilina, amitriptilina, fenitoína, eritromicina, barbitúricos, acetaminofeno, β bloqueantes, etc., son algunos ejemplos. Entre las sustancias endógenas merece la pena destacar los esteroides endógenos, las prostaglandinas y los ácidos biliares. Además, hoy se sabe que el sistema oxidativo hepático es capaz de activar y desactivar muchos carcinógenos.

El sistema del citocromo P-450 funciona como una oxidasa terminal en el sistema de monooxigenasas microsómicas. Los componentes enzimáticos esenciales de dicho sistema son la flavoproteína NADPH citocromo P-450 reductasa y el citocromo P-450, que es la hemoproteína y que funciona como aceptor electrónico terminal, siendo el lugar de unión de los sustratos del sistema. El citocromo P-450 es probablemente el más versátil y singular de los catalizadores biológicos¹. Hay diversas maneras de acercarse al estudio del metabolismo oxidativo hepático, unas utilizan técnicas *in vitro* cuantificando el citocromo P-450 y las diversas actividades enzimáticas del sistema; otras, *in vivo*, valoran parte del sistema de una manera dinámica aunque generalmente no completa. La técnica *in vivo* más utilizada es el estudio de la cinética de la antiprina, que permite realizar una valoración global del sistema y la de, al menos, tres de los isoenzimas del citocromo P-450².

Hay multitud de factores que influyen sobre el metabolismo oxidativo hepático y que, por lo tanto, pueden

modificar su actividad, estimulándola o inhibiéndola según el factor de que se trate. En este sentido, por ejemplo, el ejercicio físico, las intervenciones quirúrgicas de corta duración, los tóxicos como el tabaco, los estimulantes como el café y muchos fármacos como la rifampicina, la carbamacepina, la espironolactona, los barbitúricos, los esteroides, la fenitoína, etc., son capaces de estimular el metabolismo oxidativo hepático. Por el contrario, las enfermedades hepáticas, el envejecimiento, las intervenciones quirúrgicas de larga duración y diversos fármacos de uso frecuente en la clínica como el alopurinol, la amiodarona, el verapamil, la cimetidina, el omeprazol, el ciprofloxacino, los contraceptivos orales, etc., lo deprimen. La importancia de que existan circunstancias que induzcan o inhiban el metabolismo oxidativo hepático radica, entre otras cosas, en la modificación de los niveles terapéuticos de los fármacos que son sustratos del sistema de citocromos P-450, con lo que ello significa en cuanto a su eficacia terapéutica o su toxicidad. Hay que tener en cuenta, además, que los procesos de inducción pueden generar metabolitos tóxicos y que muchos sustratos del sistema pueden ser también inductores o inhibidores del mismo, con lo que se pueden provocar importantes interacciones medicamentosas.

La nutrición, desde sus diferentes vertientes, ha demostrado que puede afectar al funcionamiento del sistema de citocromos P-450 sin que los mecanismos por lo que se desarrolla esta influencia se hayan aclarado hasta el momento. Desde que Drill³ comprobó cómo la deficiencia proteica podía incrementar la toxicidad de algunos fármacos, diferentes estudios, tanto experimentales como clínicos, han intentado comprobar si el estado nutritivo influye sobre el metabolismo oxidativo hepático. Los estudios más completos y homogéneos han demostrado que las personas con desnutrición tienen deprimida la capacidad oxidativa hepática, recuperándose dicha capacidad cuando se corrige el déficit con nutrición artificial^{4,5}. Estos resultados no se han obtenido en los ancianos desnutridos⁶, quizá porque en éstos el metabolismo oxidativo ya se encuentra notablemente disminuido por la propia edad. La obesidad, que es una situación frecuente en los países desarrollados, no parece modificar la capacidad oxidativa hepática.

Además del estado nutritivo, se ha visto que determinados tipos de dieta pueden variar también la acti-

vidad del sistema. Así, las ratas alimentadas con dietas deficitarias en proteínas reducen el contenido de citocromo P-450 y la actividad citocromo P-450 reductasa, recuperándose ambas tras la administración de una dieta hiperproteica. En estudios clínicos se han obtenido resultados concordantes con los anteriores, coincidiendo todos en que el enriquecimiento de las dietas en hidratos de carbono reduce la capacidad oxidativa hepática, capacidad que se recupera al aumentar las proteínas. La adición de grasas en cualquiera de sus formas no parece producir modificaciones. Quizá, para plasmar lo que esto puede suponer desde el punto de vista clínico, sea útil comentar el trabajo de Feldman y cols.⁷ Estos autores encontraron, en un grupo de niños asmáticos que recibían tratamiento crónico con teofilinas, una concentración plasmática de las mismas un 62% más alta y un 50% menos de crisis asmáticas cuando se alimentaban con una dieta rica en carbohidratos y baja en proteínas que cuando la dieta era baja en carbohidratos y alta en proteínas. Algunos vegetales como las coles de bruselas, el repollo y la coliflor, así como determinadas formas de cocinar, como utilizar la parrilla para las carnes, también parecen incrementar la capacidad oxidativa hepática⁸.

La nutrición parenteral se ha asociado a numerosas alteraciones hepáticas: colestasis, coleditiasis, colestitis acalculosa, hígado graso, fibrosis, fosfolipidosis, hepatopatía crónica y alteraciones del metabolismo oxidativo hepático, siendo estas últimas, probablemente, las menos conocidas. Existe una falta de correlación entre los resultados obtenidos en los estudios que utilizan métodos *in vivo* para valorar la función oxidativa hepática y aquellos que la valoran con métodos *in vitro*⁹, fundamentalmente en los estudios experimentales. Los estudios clínicos en humanos coinciden en general en encontrar una capacidad oxidativa hepática menor cuando las infusiones se realizan exclusivamente a base de glucosa, con independencia del número total de calorías aportadas. Una modalidad de nutrición parenteral, la nutrición parenteral periférica hipocalórica (NPPH), ha demostrado un incremento del aclaramiento de la antipirina en los pacientes sometidos a cirugía y posteriormente mantenidos con NPPH con respecto a los pacientes control que se mantenían con sueroterapia convencional tras la cirugía¹⁰.

Es evidente la influencia que la nutrición, en todos sus aspectos, tiene sobre el metabolismo oxidativo hepático. Parece fundamental el papel que juega tanto la reserva proteica corporal como la proporción de proteínas de la dieta. También parece claro que la relación hidratos de carbono-proteínas tiene más importancia que el número total de calorías consumidas. Lo que no queda claro es cómo estas variaciones influyen sobre la fracción microsómica hepática para que varíe

la cantidad y actividad del sistema de citocromos P-450. Temas pendientes, además, son el efecto de los diferentes lípidos, capaces de alterar el transporte intracelular y modificar la fluidez de las membranas, muy ricas en los microsomas hepáticos. Las discordancias entre las técnicas *in vivo* e *in vitro* ponen de manifiesto la presencia de factores dinámicos que aún desconocemos. Sean cuales sean las razones de los cambios, una de las consecuencias directas que se pueden extraer de todo lo anterior es que la nutrición artificial es en sí una terapéutica que puede modificar la eficacia de otros tratamientos al alterar su biotransformación hepática. Los pacientes sometidos a nutrición parenteral están con frecuencia críticamente enfermos, precisando de polifarmacoterapia para sus procesos de base. En estas circunstancias, el tipo de fármacos utilizado habrá de valorarse con extremo cuidado, máxime si su rango terapéutico es estrecho, como ocurre con los anticonvulsivantes, los dicumarínicos o los inmunosupresores, entre otros. La biotransformación de otros xenobióticos, sustancias endógenas o carcinógenos alcanzará en el futuro, con toda seguridad, también una enorme importancia.

Bibliografía

1. Gascon MP y Dayer P: Metabolismo hepático de los fármacos y de las toxinas. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntre N y Rizzetto M (eds.): *Tratado de hepatología clínica*. Eds. Científicas y Técnicas, S. A. Barcelona, 1993, I:291-305.
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. 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.
5. Pantuck EJ, Pantuck CB, Wiessman Ch, Gil KM y Askanazi J: Stimulation of oxidative drug metabolism by parenteral re-feeding of nutritionally depleted patients. *Gastroenterology*, 1985, 89:241-5.
6. Jorquera F, Cuevas MJ, Pozuelo M, San Segundo D, Almar MM, González Sastre M y González-Gallego J: Influencia de los cambios en el estado nutritivo inducidos por la edad sobre el metabolismo oxidativo hepático. *Nutr Hosp*, 1997, 3:134-140.
7. Feldman CH, Hutchinson VE, Pippenger CE, Blumenfeld TA, Feldman BR y Davis WJ: Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children. *Pediatrics*, 1980, 66:956-962.
8. Jorquera F, Culebras JM y González-Gallego J: Influence of nutrition on liver oxidative metabolism. *Nutrition*, 1996, 12:442-447.
9. Earl-Salotti GL y Charland SL: The effect of parenteral nutrition on hepatic cytochrome P-450. *J Parent Ent Nutr*, 1994, 18:458-465.
10. Jorquera F, Almar M, Martínez C, González M, Culebras JM y González J: Antipyrine clearance in surgical patients maintained on hypocaloric peripheral parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr*, 1994, 18:544-548.



Como decíamos ayer... o en un lugar de la red, de cuyo...

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

* Miembro del Comité de Redacción de NUTRICIÓN HOSPITALARIA. ** Director de NUTRICIÓN HOSPITALARIA. *** Redactor Jefe de NUTRICIÓN HOSPITALARIA.

Palabras clave: Internet. Comunicación electrónica. Revistas científicas electrónicas. Inéditos. SENPE. Nutr Hosp «on line».

Apenas hace dos meses, comentábamos en la editorial¹ de NH la conveniencia de olvidar nuestra desconfianza (¿miedo?) a lo desconocido, e incorporarnos a la tecnología de la RED. Como universitarios y por todo lo que ello significa: (inquietud por la adquisición del conocimiento, derecho de acceder libremente a la información, deseo de comunicación de nuestras experiencias, etc.), estamos obligados a ello. Pues bien... ¡El futuro es hoy! Ya es posible acceder a la información en estado puro... o ¿sería más correcto decir... en bruto?

Pero no debemos esperar que este conocimiento nos llegue previamente, preseleccionado, *predigerido* y *purificado* por personas o entidades. Es tanto el caudal informativo que circula por Internet, que si, por comodidad o ignorancia, nos abandonamos en manos de técnicos telemáticos, o empresas especializadas, sólo llegarán a nuestro entorno aquellas selecciones que ellos consideren preferentes, perdiendo posiblemente información interesante y sobre todo una de las características fundamentales de la RED y base de su creación: la espontaneidad, la personalización de la búsqueda y la potenciación de nuestras ideas mediante el intercambio de puntos de vista (intercomunicación). Debemos evitar a toda costa la trampa de la educación basura: aquella en la que la representación de las ideas sustituya a las ideas mismas, es decir la educación superficial, en lugar de enseñar a pensar por sí mismo. Nosotros como miembros de una sociedad científica debemos de elaborar ese entorno deseable que nos ofrezca las posibilidades informativas y de comunicación que todos deseamos.

En el campo de la investigación, el desarrollo de las redes, con todas sus posibilidades: teleconferencias, correo electrónico, multimedia, edición electrónica, permiten múltiples posibilidades: a) la comunicación por correo electrónico con otros investigadores de cualquier parte del mundo; b) la transferencia de archivos de datos entre investigadores y entre éstos y diversas bases de datos; c) contribución, participación y acceso a noticias sobre temas de interés (informacio-

nes de conferencias, cursos, congresos, etc.); d) búsqueda bibliográfica electrónica; e) acceso a ordenadores especiales de gran capacidad o con programas específicos (FTP); f) acceso a instrumentos de investigación remotos.

Los científicos pueden comunicar hoy sus informes de investigación —desde su inicio hasta el resultado definitivo— empleando las redes electrónicas. Aparecen nuevos conceptos de investigación científica: Los comentaristas de los artículos pasan a ser miembros de los equipos de investigación. La red abre posibilidades de participación *multidisciplinaria* y *multicéntrica* en la actividad experimental. Investigadores de todas las disciplinas pueden colaborar en el desarrollo de un proyecto científico, siendo testigos de su evolución e incluso colaborando con sus comentarios, que a su vez serán examinados por otros expertos. De esta manera la *imaginación*, fuente del proyecto investigador, no sólo se estimula o se incrementa, sino que se potencia de forma logarítmica por efecto de las diversas aportaciones.

La comunicación científica tiene cada vez más de comunicación e información directa y menos de descripción histórica (registro en directo de la evolución de un proceso de investigación). Por lo tanto podemos acordar todo el proceso burocrático de edición (artículos que pueden permanecer durante meses o años aceptados y pendientes de publicación, después de que sus autores hayan abordado su siguiente proyecto). (¡Y... ojalá que fuera así y que la imaginación de los investigadores progresara más rápidamente que su realización final).

Un experto en este tema, Stevan Harnard² comentaba a propósito de las revistas electrónicas: «*La letra impresa, si bien es necesaria e importante, peca de lentitud y escasa maleabilidad. El trabajo y la inspiración de un intelectual podrían alcanzar alturas mucho más elevadas si recibieran respuesta inmediata, más próxima a la velocidad del pensamiento*».

Otro capítulo a tener en cuenta al analizar las ventajas e inconvenientes de la nueva tecnología es de la *capacidad de acceso a la información*.

El caudal de la información científica se está duplicando cada doce años. El costo y la demora se ha convertido en un atolladero para la comunicación especializada. Por otra parte, los precios de las revistas se han duplicado en los últimos años. Las suscripciones a determinadas revistas científicas suponen un impor-

Correspondencia: azarazaga@sinix.net
culebras@nora.es
<http://www.servitel.es/nutricionhospitalaria>

Recibido: 20-V-1997.
Aceptado: 20-V-1997.

tante desembolso económico y consecuentemente los bibliotecarios han recortado gastos en las suscripciones. Una importante vía alternativa es la de la revista electrónica. Mediante este procedimiento investigadores y profesores pueden componer, elaborar tipográficamente sus propios artículos e incluso distribuir la publicación desde sus centros de investigación a través de la RED.

Pero *no toda información escrita o electrónica es válida o fiable*. La facilidad de elaboración y acceso puede desarrollar un exceso de información inútil e incluso errónea (basura), que puede saturar el medio o cuando menos enlentecer el proceso de selección de las fuentes de información. No faltan los puristas que afirman que el incremento de información y la falta de criterios para distinguir lo esencial de lo superfluo, se traducirá en una pérdida generalizada de la calidad. Por ello es preciso canalizar la avalancha de inéditos, para filtrarlos a través de algún *proceso de revisión autorizada*.

Existen ejemplos a seguir para mantener e incluso incrementar la calidad de las publicaciones telemáticas. El citado Harnard, director y fundador de la revista electrónica *Behavioral and Brain Sciences* desarrolla el siguiente esquema editorial: En primer lugar los artículos son examinados por cinco expertos pertenecientes por lo menos a tres disciplinas distintas. Si el artículo se considera idóneo, puede ser enviado hasta a cien especialistas, para comentario crítico. Finalmente, una vez aceptado para su publicación, el artículo final puede ir acompañado por hasta treinta de dichos comentarios.

Algunos se preguntarán si este procedimiento de *prepublicación de inéditos*, puede favorecer la piratería científica, perdiendo el autor sus derechos de propiedad intelectual. A esto podemos contestar recordando el concepto básico que hizo nacer Internet: *La posibilidad de acceso universal al conocimiento, en una era digital, en la que la obra de cualquier autor estuviera a disposición de cualquiera, en todo momento y desde cualquier lugar*. Este concepto no está reñido, la mayor parte de las veces, con nuestros deseos íntimos. Al fin y al cabo, ¿qué mejor recompensa puede tener el investigador o el comunicador científico, que el hecho de que su obra sea rápida e internacionalmente conocida? Pero de todas formas, para aquellos autores que quieran preservar, al menos hasta su publicación *en papel*, su información, existen otras posibilidades: Estas irían desde la *publicación inédita* tan sólo del resumen, hasta la utilización de los llamados *sistemas fiables*, mediante los cuales un ordenador, se negaría a realizar copias no autorizadas sin que previamente se hayan pagado los derechos correspondientes.

Ya que hablamos de derechos, antes que nada, será preciso describir formalmente qué actividades están permitidas y cuáles no a las personas que accedan a una determinada base de datos: Actualmente, los *derechos de utilización digital* pueden clasificarse en

varias categorías naturales. Los *derechos de transporte* que permiten copiar, transferir o alquilar. Los *derechos de entrega* permiten la reproducción e impresión. Finalmente los *derechos de obra derivada* permiten extraer y modificar información e incluirla en otras publicaciones. En el caso de una revista científica, el acceso a los resúmenes de los artículos podría ser gratuito, mientras que la posibilidad de recibir en el domicilio el artículo íntegro exigiría un desembolso económico.

En resumen, creemos en la necesidad de que una Sociedad como la nuestra, compuesta por miembros pertenecientes a diversas disciplinas, con un demostrado interés científico, plasmado en la participación activa en congresos, múltiples y variadas líneas de investigación, con una revista en expansión, debe incorporar a sus recursos logísticos la comunicación electrónica. Con esa idea, llevamos trabajando, desde hace algún tiempo, en un proyecto de desarrollo telemático que iría incorporando progresivamente herramientas que potenciarían las inquietudes y logros científicos de los miembros de la sociedad. A partir de ahora, la SENPE dispondrá de un nuevo órgano de información, expresión y expansión, íntimamente ligado a cada uno de los eslabones fundamentales de la sociedad. Bajo la dirección del nuevo grupo de trabajo de actividades telemáticas, dependiente del Comité Científico Educativo de SENPE y con el apoyo de los socios, las actividades de la sociedad contarán con una nueva caja de resonancia.

Proyecto del desarrollo de la hoja WEB de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)

SECCION INFORMATIVA

La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)

- **Desarrollo histórico**
- **Estatutos**
- **Nombres y direcciones*** de los miembros de:
 - Junta Directiva
 - Comité Científico-educacional
 - Directores
 - Comité de redacción de la revista NUTRICIÓN HOSPITALARIA
 - Grupos de expertos (revisiones) [ciber-comentaristas (E-mail)]
- * Direcciones (correo convencional [teléfono y fax] y electrónico)
- **Secretaría**
- **Boletín de la Sociedad**
- **Revista NUTRICIÓN HOSPITALARIA** electrónica
 - **Publicación previa (inéditos)**
- **Noticias (información de interés sobre):**
 - Actividades:
 - Congresos
 - Cursos de Formación
 - Cursos de Doctorado

SECCION DE ACTIVIDADES «ON LINE»

- **Búsquedas de documentación y bibliografía.**
Acceso de los socios a bases de datos de documentación y archivos bibliotecarios.
- **Congresos de la Sociedad.**
Hoja Web del congreso.
Elaboración progresiva del programa (actualización según períodos).
Secretaría:
Inscripción.
Reserva de hoteles.
Comunicación entre los organizadores (comisiones).
Recepción de ponencias y comunicaciones (formato mixto: papel y electrónico) lo que favorecería las labores de evaluación de los comités de expertos y la publicación electrónica.
- **Organización de cursos de formación «on line»**
El director del curso, comunicaría con los profesores, desarrollando un temario.
Previamente se comunicarían las fechas de aparición en la RED y su mantenimiento (3-4 meses).
Los participantes se identificarían vía Internet, recibiendo una contraseña de acceso.
Durante el período previamente concertado, los alumnos tendrían acceso a los artículos, direcciones y bibliografía recomendada por cada profesor en su tema. Asimismo, sería posible la comunicación entre los profesores y alumnos por E-mail.
Existiría un control de los participantes (número de accesos) y *ejercicios examen* sobre los temas tratados, que serían valorados por los profesores del curso.
Finalmente se realizaría un examen con *presencia física* del alumno, si las características del curso lo exigiera (cursos de doctorado, etc.) con el fin de acreditar el aprovechamiento del alumno.
- **Foros científicos**
Debe existir un moderador que propone el tema a debatir y el programa de desarrollo (fechas, tiempo y temario). El programa debe ser aceptado por el Comité Científico-Educacional que solicitaría el apoyo de un grupo *específico* de expertos, si ello fuera preciso.
- **Creación del Comité de expertos** (intercomunicados por correo electrónico)
La facilidad de comunicación, la mayor rapidez de entrega y devolución de los trabajos y la posibilidad de intercomunicación, sin dejar a un lado la economía del procedimiento, permitiría la ampliación de los grupos y la incorporación de mayor número de expertos, tanto nacionales, como extranjeros, lo que innegablemente revertiría en una mejoría en la calidad de los trabajos realizados.
- **Protocolos y estudios multicéntricos**
Herramienta muy útil, ya que permitiría el envío *directo*, por E-mail, de los datos solicitados por enfermo y la comunicación directa entre todos los miembros pertenecientes a los grupos de trabajo. Elo simplificaría extraordinariamente la recogida de datos, facilitando la labor de los coordinadores del protocolo. La base de datos general podía estar continuamente actualizada, teniendo cada hospital participante su clave de acceso a su «pareja» y recibiendo asimismo datos estadísticos de sus resultados (FTP).
- **Grupos de trabajo**
La facilidad de comunicación permitiría un contacto más fluido y continuado entre los participantes en los distintos grupos de trabajo.
- **Buzón de sugerencias**
A rellenar por los miembros de la Sociedad.

Dirección Nutr Hosp «on line»: <http://www.servitel.es/nutricionhospitalaria>.

Bibliografía

1. Zarázaga A, Culebras JM y García de Lorenzo A: Nunca digas nunca jamás. Reflexiones sobre las infopistas o autopistas de la información. *Nutr Hosp*, 1996; 11:305-308.

2. Stix G: Tendencias en la comunicación científica. ¿Muere la letra impresa? *Investigación y Ciencia*, 1995, 221:70-75.

Originales

Respuesta a la agresión: valoración e implicaciones terapéuticas

A. García de Lorenzo, C. Ortiz Leyba y Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la SEMIUC

Expertos: T. Caparrós, J. B. Padró

Comité Científico SEMIUC: R. Abizanda, J. Ibáñez, M. A. de la Cal, A. Navarro

Comité de Valoración:

Presidente: J. M. Culebras

Vocales:

J. Gómez Rubí

A. Herreros de Tejada

V. Jiménez Torres

C. Vázquez

J. Zaldumbide

Ponentes:

J. Acosta

J. López Martínez

R. Núñez

A. Bonet

J. A. Lorente

M. Planas

S. Celaya

P. Marsé

J. Salas

T. Español

J. Massó

J. A. Salgado

J. Garnacho

J. C. Montejo

C. Sánchez

F. J. Jiménez

J. Ordóñez

A. Sitges

Resumen

La respuesta metabólica al estrés/agresión es un proceso complejo mediado, principalmente por la interacción entre el sistema neuroendocrino y las citocinas circulantes. Esta interacción condiciona alteraciones fisiológicas y metabólicas —déficits metabólico-nutricionales severos— del tipo de hipermetabolismo, proteólisis muscular, lipólisis, glicogenólisis y neoglucogénesis, entre otras, que deben de ser estudiadas y entendidas antes de indicar o no un soporte nutricional. El soporte nutricional parenteral o enteral se indica habitualmente para prevenir el empeoramiento de estas situaciones de alterado metabolismo asociado frecuentemente a inanición, aunque no se debe pretender el revertir a la normalidad situaciones preexistentes de déficit. Por otra parte, y en este especial contexto, no podemos olvidar los avances en los nutrientes con efectos farmacológicos y en la farmacología nutricional.

En esta II Conferencia de Consenso de la SEMIUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias) nos hemos propuesto como finalidad cuatro objetivos:

i) Efectuar recomendaciones, basadas tanto en la evidencia científica como en la propia experiencia de los componentes. ii) Definir la terminología científica a em-

RESPONSE TO AGGRESSION: EVALUATION AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Abstract

The metabolic response to stress/aggression is a complex process which is mainly mediated by the interaction between the neuro-endocrine system and the circulating cytokines. This interaction brings about physiological and metabolic alterations —severe metabolic-nutritional deficits— of the hypermetabolic type, muscular proteolysis, lipolysis, glycogenolysis, and gluconeogenesis among others, which should be studied and understood prior to initiating or not a nutritional support. The parenteral or enteral nutritional support is usually indicated to prevent a worsening of these situations of altered metabolism frequently associated with inanition, although one should not attempt to revert to normal pre-existing deficit situations. On the other hand, and in this special context, we should not forget the advances in nutrients with pharmacological effects, and in pharmacological nutrition.

At this II Consensus Conference of the SEMIUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias = Spanish Society of Intensive Medicine

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

Recibido: 12-III-1997.
Aceptado: 16-IV-1997.

Nota: Este artículo ha sido publicado con el título: *García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, y Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición. Segunda Conferencia de Consenso organizada por la SEMIUC. Respuesta a la agresión: Valoración e implicaciones terapéuticas. Medicina Intensiva 1997; 21:13-28, y se reproduce en Nutr Hosp con los permisos del Comité Científico de la SEMIUC y de la Dirección de Medicina Intensiva.*

plear en este contexto específico. iii) Dar respuesta a los diferentes y variados problemas clínicos secundarios a la situación de estrés pluri-etiológica. iv) Aportar nuevas ideas para el desarrollo de ensayos clínicos y estudios en este contexto específico.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:178-194)

Palabras clave: *Agresión. Paciente crítico. Metabolismo. Gasto energético. Mediadores. Soporte nutricional. Modulación mediadores.*

and Coronary Units), we have proposed four objectives:

i) To make recommendation, based both on the scientific evidence, as on the experience of the components. ii) Define the scientific terminology to be used in this specific context. iii) Give an answer to the different and assorted clinical problems which are secondary to a situation of stress which has a multiple etiology. iv) Provide new ideas for the development of clinical trails and studies of this specific context.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:178-194)

Key words: *Aggression. Critical patient. Metabolism. Energy expenditure. Mediators. Nutritional support. Modulation of mediators.*

I. Respuesta metabólica a la agresión: definición y tipos

I.1. Definición

Respuesta generalizada ante un trauma o situación de estrés influida por las hormonas de la contrarregulación y una compleja red de mediadores proteicos y lipídicos liberados del endotelio vascular, tejidos agredidos y células inflamatorias.

La energía y los substratos son movilizados para soportar la inflamación, función inmune y reparación tisular y todo ello ocurre a expensas de la masa magra corporal.

I.2. Características generales

Se debe diferenciar la respuesta metabólica al ayuno de la respuesta metabólica a la agresión.

La respuesta metabólica al ayuno es una respuesta de adaptación a la inadecuada ingesta de nutrientes que pretende preservar la masa magra corporal, y se caracteriza por una depresión del gasto energético, utilización de fuentes energéticas alternativas (grasas y cuerpos cetónicos) y disminución del catabolismo proteico.

La respuesta metabólica a la agresión se caracteriza fundamentalmente por:

1. Hipermetabolismo.
2. Hipermetabolismo.
3. Aumento de la neoglucogénesis y proteolisis.
4. Aumento de la excreta de nitrógeno urinario.
5. Intolerancia a la glucosa.
6. Incremento de la lipolisis y disminución del aclaramiento de ácidos grasos.

Se originan una serie de respuestas neuroendocrinas, metabólicas y circulatorias que tienen como misión adecuar las funciones vitales ante una situación de emergencia y a la vez procurar un aporte energético ante unas necesidades incrementadas.

I.2.1. Hipermetabolismo

Se caracteriza por:

- a) Incremento del gasto energético en reposo.
- b) Aumento del consumo de O₂ (VO₂) y producción de CO₂ (VCO₂).
- c) Aumento del gasto cardíaco.
- d) Cociente respiratorio (CR) de 0,8-0,88, lo que indica una oxidación energética mixta: 30% de los aminoácidos (AA), 40% de la glucosa y 30% de las grasas.
- e) Hiperglucemia, hiperlactacidemia e incremento de la excreción urinaria de nitrógeno.
- f) Pérdida de la autorregulación que se aprecia en los estados de ayuno, por lo que el aporte exógeno de glucosa, grasa o AA es menos capaz de disminuir la tasa de neoglucogénesis, lipolisis o proteolisis.

I.2.2. Hipermetabolismo

Se caracteriza por:

- a) Aumento de las pérdidas diarias de nitrógeno que reflejan la gravedad y duración del proceso.
- b) Las pérdidas de nitrógeno disminuyen con la evolución de la enfermedad o agresión.
- c) Hay un aumento de la síntesis y degradación proteicas, aunque esta última se incrementa de manera notable.
- d) Se produce un aumento de la depleción proteica muscular y la liberación de estos AA van a un «pool» donde son reutilizados como material neoglucogénico para satisfacer los requerimientos.
- f) Condiciona un patrón de aminoácidos plasmáticos alterado y una disminución de las concentraciones intracelulares de AA.

I.3. Tipos genéricos de respuestas metabólicas y su finalidad

Podemos hablar de 2 tipos de respuesta:

I.3.1. Patrón de respuesta compensada

Ocurre en la fase temprana de la enfermedad, con una agresión moderada o en pacientes que reciben terapia de soporte adecuado y se caracteriza por:

- Aumento del VO_2 y buena extracción de O_2 en la periferia.
- Hiperglucemia sensible a la administración de insulina.
- Buen aclaramiento de los triglicéridos exógenos.
- Producción hepática de cuerpos cetónicos y neogluco-genesis aumentada.
- El hígado cataboliza los AA del músculo, sobre todo los aminoácidos ramificados, la alanina y la glutamina.
- El hígado es capaz de aclarar el lactato (ciclo de Cori) aunque puede haber hiperlactacidemia por un fallo terapéutico en la oxigenación o en el mantenimiento de una hemodinámica correcta.

I.3.2. Patrón de respuesta descompensada

Es la que ocurre ante la persistencia de la agresión y en la evolución hacia el fracaso multiorgánico y tiene las siguientes características:

- Hiperglucemia con neogluco-genesis incrementada e intolerancia a la infusión de glucosa.
- Disminución del efecto de la insulina.
- Aumento de los niveles de lactato y piruvato, pero con un cociente normal lo que sugiere una imposibilidad de incorporarse el piruvato al ciclo de Krebs.
- Elevación de triglicéridos y ácidos grasos del plasma.
- Incapacidad progresiva para usar la glucosa, las grasas y eventualmente los AA como energía.
- Dificultad creciente de extraer O_2 de los tejidos.
- Las células mueren por incapacidad de metabolizar sustratos y generar energía.
- Si la agresión o sepsis continua se origina una gran proteólisis muscular con una intolerancia cada vez más marcada a la glucosa, dificultad en el aclaramiento de los triglicéridos y finalmente se produce una hidrólisis de sus propias proteínas en un intento de mantener el metabolismo energético.

Podemos concluir que todos los cambios metabólicos que ocurren en la situación de agresión tienen los siguientes objetivos:

1. Aportar AA al hígado (síntesis de proteínas re-actantes de fase aguda) y al foco séptico o de lesión para su recuperación.
2. Aumentar los precursores de la neogluco-génesis hepática y de esa manera disponer de glucosa para cubrir las necesidades de los órganos vitales.
3. Proporcionar ácidos grasos para ser utilizados como fuente energética para los órganos hiper-metabólicos que no requieren específicamente glucosa.

II. ¿Es uniforme la respuesta a la agresión?

Los pacientes que sufren cualquier tipo de agresión desarrollan una alteración en su metabolismo como respuesta a dicha agresión que condiciona deterioro en la función de los órganos vitales y disminución de la capacidad de recuperación crítica.

Esta respuesta se consideraba clásicamente con unas características fijas, y que eran el ser *proporcional* a la intensidad de la agresión; *estructural*, al mantener siempre unas relaciones constantes entre sus elementos; y por último *universal*, al no distinguir entre los estímulos que la provocaban. Hoy conocemos que no es así.

No es *universal* ya que se han visto patrones metabólicos diferentes según el tipo de agresión. No es *proporcional*, observándose diferente intensidad en la respuesta, y no es *estructural*, ya que puede estar condicionada por factores diferentes.

Podríamos decir que la respuesta está condicionada por factores ligados al huésped, y factores de la propia agresión.

II.1. Factores relacionados con el huésped

II.1.1. Edad. La composición corporal, el estado inmunitario y la reserva proteica y energética del organismo, junto con la disminución de la función de determinados órganos y la frecuencia de enfermedades crónicas y de desnutrición, condicionan la respuesta en los ancianos. Hay una respuesta metabólica y endocrina diferente en los neonatos y el crecimiento es un proceso anabólico de la infancia en donde hay un metabolismo basal más elevado que en la edad adulta.

II.1.2. Sexo. La respuesta a la agresión puede estar ligada al dimorfismo sexual. La diferencia está en la regulación de las hormonas gonadales sobre los componentes de la respuesta al estrés. Los estrógenos tienen una acción potenciadora de esta respuesta mientras que los andrógenos tienden a inhibirla.

II.1.3. Enfermedad de base. La situación basal de cada paciente condiciona su respuesta frente a la agresión. La asociación con malnutrición, inmunosupresión, también influye, al igual que la toma de medicamentos, actos anestésicos y el tipo de órganos afectados, en especial el SNC.

II.1.4. Estado nutricional. Condiciona la respuesta tanto de la producción de mediadores como de proteínas de fase aguda. Está bien documentada la relación entre desnutrición calórico-proteica e inmuno-competencia ya que el funcionamiento de ésta se relaciona con el estado nutricional en el momento de la agresión y la respuesta estará ligada a ambas.

II.1.5. Factores genéticos. Amplio espectro inter-individual. Algunos estudios han demostrado diferencias genéticas en grupos de pacientes con similar agresión y diferente gasto energético.

II.2. Factores relacionados con la agresión

II.2.1. Tipo de agresión. El factor desencadenante da lugar a perfiles metabólicos diferentes. Midiendo el aminograma plasmático, se encuentran diferencias significativas entre los sépticos y los politraumatizados, y dentro de estos últimos el patrón también es diferente si hay TCE aislado o es politraumatizado sin TCE. Los flujos de glutamina son diferentes según el tipo de agresión. La respuesta pues no es universal.

II.2.2. Intensidad de la agresión. La respuesta es variable en función de la intensidad del estímulo. Hay estudios que demuestran una correlación de la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con la intensidad de la agresión.

II.2.3. Duración de la agresión. Si el estímulo permanece activo durante un tiempo prolongado, la capacidad de respuesta del organismo se va modificando o extinguiendo según se van agotando las reservas que el organismo puede dedicar para ponerla en marcha. Las respuestas por tanto son diferentes.

II.2.4. Mediadores de la agresión. Hay mediadores específicos e inespecíficos. En función de la prevalencia de los mediadores, así será la calidad de la respuesta a la agresión.

III. Fisiopatología y mediadores de la respuesta

III.1. Huésped

III.1.1. Proteínas

III.1.1.a. Degradación proteica

Se produce una destrucción proteica marcada, sobre todo a nivel de las proteínas musculares, con oxidación de AA de cadena ramificada que son utilizados como fuel energético local y liberación de AA, principalmente alanina y glutamina, que se utilizarán para:

- a) Servir de sustrato gluconeogénico (ciclo glucosa-alanina).
- b) Participar en la respuesta inflamatoria a través de:
 - Síntesis de proteínas de fase aguda.
 - Cubrir la demanda de aminoácidos para la síntesis proteica del tejido hematopoyético (aumento producción leucocitos).
- c) Participar en la reparación tisular.

III.1.1.b. Síntesis proteica

Como respuesta a los procesos anteriormente citados, se produce un aumento en la síntesis proteica corporal total. Sin embargo, este aumento de la síntesis es incapaz de compensar la degradación proteica.

III.1.2. Lípidos

Lipólisis, que no está inhibida por los niveles de glucosa e insulina.

A partir de los depósitos grasos se libera al torrente sanguíneo glicerol y ácidos grasos libres.

El primero servirá de sustrato gluconeogénico y los ácidos grasos libres se utilizarán como sustrato energético en aquellos tejidos no dependientes de la glucosa como son el músculo, hígado y corazón.

Se producirá una reesterificación en el hígado de los ac. grasos restantes almacenándose en el mismo y/o pasando al torrente sanguíneo donde el aclaramiento de triglicéridos está disminuido por alteración de la enzima lipoproteinlipasa lo que puede condicionar un aumento de los niveles de triglicéridos plasmáticos.

III.1.3. Hidratos de carbono

Niveles relativamente poco elevados de glucemia por aumento en la producción endógena y por una baja utilización de la misma como sustrato energético.

Procesos gluconeogénicos a partir de: aminoácidos (fundamentalmente alanina), glicerol, lactato/piruvato producido a partir de la glucólisis aumentada en los tejidos lesionados y en la reparación tisular.

La oxidación absoluta de glucosa aporta más energía que la oxidación grasa.

Hiperglucemia que se mantiene elevada a pesar de niveles plasmáticos normales de insulina debido, en parte, a una resistencia hepática y periférica a su acción.

III.2. Patología específica

III.2.1. Mediadores

Las citocinas son los mediadores que aparecen con una mayor importancia en el inicio de esta respuesta, especialmente aquellos con mayor naturaleza proinflamatoria como el TNF α o la IL-1 β , considerados determinantes fisiopatológicos de la sepsis y shock séptico.

La propia agresión mediante la acción del TNF α con la acción sinérgica de la IL-1 β median una intensa respuesta celular con la liberación de nuevos mediadores tales como otras citoquinas (IL-6, IL-8...), eicosanoides, PAF, óxido nítrico, etc. Se producen asimismo una serie de citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) que disminuyen la producción de TNF α e IL-1 β en los monocitos como respuesta a la agresión.

La capacidad de documentar los efectos clínicos de estas citocinas es difícil, viéndose influido por una serie de factores tales como la corta vida media, su acción predominantemente paracrina, el tiempo en que se recogen las muestras, tipo de sepsis (niveles mucho más elevados en la sepsis meningocócica que en la sepsis abdominal) y la sensibilidad del método empleado entre otras.

La determinación de los niveles de mediadores no guarda pues una buena correlación con el curso de la enfermedad dado los factores antes comentados.

La IL-6 es la citocina que se eleva de forma más importante en plasma tanto en sepsis, trauma grave o gran quemado y sus niveles elevados se correlaciona con una mayor mortalidad.

El TNF α se ha comunicado elevado en sepsis aunque no de forma constante. Por su corta vida media sólo aparece precozmente y existe controversia sobre si su ascenso se correlaciona con un peor pronóstico. Por contra, se ha propuesto que los niveles permanentemente elevados sí se correlacionan con una mayor mortalidad. En el traumatizado o tras shock hemorrágico no parece detectarse elevación significativa de esta citocina, lo cual llena de interrogantes el mecanismo de la respuesta a estas agresiones. De igual modo, no se detectan niveles muy altos en el quemado aunque parecen ascender cuando se añade un cuadro séptico.

Sin embargo, tanto en la sepsis como en el traumatizado se ha hallado un ascenso de los receptores solubles de TNF (I y II) desde el inicio, lo cual discrimina aquellos que van a fallecer y nos indica que el TNF α debe participar no solo en la agresión séptica, sino también en el traumatizado.

La IL-8 (factor quimiotáctico) se encuentra circulante en el enfermo séptico y existen pocos datos en los otros modelos de agresión. La IL-1 sube en la sepsis y hay escasa información disponible en otras situaciones.

En cuanto a las citocinas antiinflamatorias, los niveles de IL-4 no se han estudiado hasta la actualidad por problemas técnicos mientras que asciende la IL-10 en la sepsis, pero parece que en contra de lo que cabría esperar se encuentran niveles más altos en los que mueren.

III.2.2. Respuesta metabólica

En el paciente crítico por acción de las citocinas, especialmente TNF α e IL-1 β , y por las modificaciones endocrinas (ascenso de catecolaminas, cortisol y glucagón) se producen alteraciones metabólicas caracterizadas por una intensa proteólisis, con alta excreción urinaria de nitrógeno, incremento de la neoglucogénesis y lipólisis acelerada.

Las pérdidas de nitrógeno urinario son muy altas, especialmente en el gran quemado donde se detectan niveles muy elevados de catecolaminas y cortisol.

Estas situaciones se caracterizan por un hipermetabolismo que se traduce en incremento en el gasto energético (GE). Sin embargo, el aumento del GE que presentan estos pacientes no es tan alto como cabría esperar y no existe correlación directa con la severidad de la agresión. No está completamente aclarado el porqué de ello, pero se piensa que existen diversos factores implicados entre los que destacan el reposo, la sedación y relajación, la desnutrición previa y el ayuno.

Se ha propuesto que los aumentos del GE teórico varían desde un 10% en el postoperatorio, un 10-30%

en el traumatizado, un 30-50% en la sepsis y hasta un 100-120% en el gran quemado.

III.3. Mediadores de la respuesta inflamatoria

Las reacciones inmediatas o de fase aguda (RFA) que siguen a la agresión que pretenden la reparación y la restauración de la homeostasis constituyen el fenómeno inflamatorio.

Estas reacciones se inician en el lugar de la agresión aunque determinan —mediante mediadores solubles— una respuesta metabólica que implica a todo el organismo.

La célula clave en el inicio de la RFA es el macrófago tisular o el monocito sanguíneo, ambos se activan tanto por la agregación plaquetar y sus mediadores quimiotácticos o directamente por productos bacterianos (endotoxinas) o subproductos de la agresión (opsoninas). Los macrófagos activados producen un amplio espectro de mediadores de los que las citocinas iniciales, IL-1 y TNF son claves en el inicio de la RFA. Estas «citocinas de alarma» poseen acción local y general. A nivel local, actúan sobre las células del estroma, fibroblastos y endotelio induciendo la producción de una segunda ola de citocinas, IL-1, IL-6, IL-8 y Macrophage Chemotactic Protein (MCP). Las IL-8 y el MCP son altamente quimiotácticos para granulocitos y monocitos que una vez localizados en el área de la lesión son asimismo fuente de citocinas y elementos quimiotácticos. Así, en la sepsis experimental se demuestra un aumento secuencial de las concentraciones plasmáticas de TNF- α , IL- β , IL-6 y IL-8.

En lo que hace referencia al endotelio estas citocinas inducen la expresión de moléculas de adhesión (integrinas y selectina) que facilitan la adhesión de monocitos y neutrófilos y su posterior migración tisular.

La liberación de radicales libres como potenciadores de la lesión tisular y la producción de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales así como de los productos derivados del ácido araquidónico o eicosanoides (tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos) generan una reactividad vascular anómala con vasodilatación y la extravasación vascular característica del fenómeno inflamatorio.

Desde un punto de vista metabólico, IL-1 e IL-6 actúan sobre el eje hipofisario aumentando la secreción de ACTH y de cortisol. En resumen, el inicio y la progresión de la RFA incluye una serie de acontecimientos coordinados que incluyen la liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria.

El hígado es la principal diana metabólica de los mediadores inflamatorios al sintetizar los metabolitos básicos de la fase de estrés (proteínas de fase aguda o PFA). Esta regulación se realiza mediante cuatro categorías de mediadores: citocinas tipo IL-6, tipo IL-1 y TNF, glucocorticoides y factores de crecimiento que inducen en los hepatocitos la expresión de los genes

de las PFA. Los mediadores más importantes son el tipo IL-6 e IL-1, mientras que los glucocorticoides y los factores de crecimiento actúan de forma sinérgica o regulando la acción de la IL-6 e IL-1. De esta forma, las citocinas proinflamatorias estarían implicadas en el hipermetabolismo característico del estrés.

Se sabe de la influencia que la nutrición y la malnutrición poseen en la producción de las citocinas y de otros aspectos inmunológicos, pero estudios que pretendan neutralizar las moléculas en la circulación o bloquear la interacción entre las citocinas proinflamatorias y sus receptores celulares de superficie se han realizado exclusivamente en sepsis graves y shock séptico con resultados contradictorios hasta la fecha. Algo parecido puede afirmarse de la inhibición de la producción de NO.

III.3.1. Eicosanoides

La oxigenación parcial del ácido araquidónico (AcA) origina ácidos grasos poliinsaturados (polyunsaturated fatty acids, PUFA) de 20 átomos de carbono, los eicosanoides.

Estos compuestos incluyen las prostaglandinas (PG), los leucotrienos (LT), las lipoxinas (Lx), el ácido hidroxieicosatetranoico (HETE) y los epóxidos. También se incluyen en este grupo productos de oxigenación de otros ácidos grasos como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA).

Estudios tanto en modelos animales como en pacientes han demostrado la importancia de la liberación de mediadores lipídicos (productos de la ciclooxigenasa, leucotrienos y factor activador de las plaquetas [PAF]) o en la fisiopatología de la sepsis. El paso limitante en la producción de eicosanoides es la liberación de AA a partir de los fosfolípidos de la membrana por la fosfolipasa A o la fosfolipasa A2 o la fosfolipasa C.

El AcA puede metabolizarse en dos vías: i) la ciclooxigenasa para la síntesis de PG_{12} (prostaciclina), PGD_2 , PGE_2 , PGF_2 y TxA_2 ; ii) y las lipooxigenasa, para la síntesis de leucotrienos (LTA_4 , LTB_4 , 5-HETE, LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 y lipoxinas).

Aunque pequeñas cantidades de ácido linoleico (un PUFA esencial, precursor de AcA) son importantes para el normal funcionamiento del sistema inmune, dosis elevadas tienen un efecto inmunosupresor. Este efecto parece estar mediado por la generación de prostaglandinas mono y dienoicas (con uno o dos dobles enlaces). La administración de ácidos grasos $\omega 3$ (ácidos linoléico, EPA, DHA) se asocia con la producción de prostaglandinas trienoicas, cuyo efecto biológico es menor (p.ej. el TxA_2 produce menos agregación plaquetaria que el TxA_3 o la PGE_3 menos inmunosupresión que la PGE_2).

El enriquecimiento de la dieta con ácidos grasos $\omega 6$ produce un efecto inmunosupresor por generación de grandes cantidades de PGE_2 . Por otro lado, estudios *in vitro* y en modelos de sepsis en animal pequeño in-

dicen que la administración de ácidos grasos $\omega 3$ (EPA y DHA) se asocia a un efecto antiinflamatorio, demostrado también en sujetos sanos. El efecto de estas intervenciones sobre el curso de la sepsis en pacientes críticos no es conocido.

Los datos disponibles indican que el contenido lipídico de la dieta es capaz de alterar la función metabólica y celular. Los lípidos alteran la composición y función de la membrana celular, alteran la generación de citoquinas y prostaglandinas y pueden alterar la respuesta del huésped a la infección.

Hoy, la comprensión de la respuesta inmune y metabólica del estrés es incompleta. Los datos disponibles indican que no conocemos el tipo de respuesta del huésped que se asocia con un mejor pronóstico. Así, se ha de ser extremadamente cuidadosos al tratar de manipular la respuesta normal, ya que ciertas intervenciones pueden mejorar o empeorar simultáneamente diferentes aspectos de la respuesta del huésped.

III.4. Mediadores de la respuesta específica

La respuesta inmunológica específica es realizada por los linfocitos B y T tras la estimulación antigénica, especialmente por agentes infecciosos. Los linfocitos B maduran y se diferencian a células plasmáticas productoras de Ig's o anticuerpos (AC). La alta especificidad de esta respuesta viene determinada por el propio receptor del antígeno (Ag), una Ig de membrana adecuada para cada uno de ellos, y la gran variabilidad de estas moléculas (utilizando recombinaciones genéticas para sintetizar solo el Ac. específico para el Ag. desencadenante).

Los linfocitos T responden a los antígenos que le son presentados por las células de la serie monocito/macrófago (y otras células presentadoras de Ag) en conjunción con los Ag del complejo mayor de histocompatibilidad (antígenos HLA). La especificidad de la respuesta se inicia también en el receptor para el Ag (TcR) y las moléculas sintetizadas, linfocinas o mediadores linfocitarios, especialmente por los linfocitos CD4-colaboradores, tienen como función la activación y diferenciación de otros linfocitos, especialmente las células citotóxicas (CD8), las células NK y los linfocitos B.

Las linfocinas son proteínas de bajo peso molecular y vida media muy corta. Su síntesis es rápida a partir de la activación celular, local en muchas ocasiones, y desempeñan un papel regulador de la amplitud y duración de la respuesta inmunitaria.

Algunas de las citocinas como la IL-2 y el IFN γ son imprescindibles para la respuesta antiinfecciosa por gérmenes de vida intracelular (virus, hongos, parásitos...) y en la respuesta antitumoral; otras linfocinas estimulan la maduración de las células precursoras hematopoyéticas (IL-3, G-CSF, M-CSF, GM-CSF), y activan la maduración de los linfocitos B (IL-4, IL-5...).

En algunas ocasiones se produce la síntesis de mediadores de la respuesta específica en procesos graves producidos por agresiones no-infecciosas, como ocurre en grandes quemados, politraumatizados, etc. En estos casos la liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria, que ya se han comentado, pueden dar lugar a una estimulación inespecífica de la célula B (como la hipergammaglobulinemia inducida por estimulación policlonal) y un incremento en la síntesis de IL-2 (en situaciones de estrés y ejercicio físico agudo). También en grandes quemados se encuentran incrementadas las células T activadas y la síntesis de IL-2, que inducirían la apoptosis, o muerte celular programada, responsable de los estados de inmunodeficiencia transitoria que se detecta en estos casos. Otro factor a tener en cuenta es la posibilidad de que exista una sobreinfección en el curso de un proceso inicialmente no-infeccioso, que añadiría una activación específica al proceso inicial.

Se han descrito y caracterizado ya 17 citocinas distintas, algunas de ellas agrupadas en familias con funciones similares como las citocinas inflamatorias y las quimiocinas (como la IL-8). Entre los mediadores sintetizados por los linfocitos T colaboradores (CD4) activados se distinguen dos familias principales de linfocitos T:

— Linfocitos Th1: Producen IL-2, IFN γ ... que activan la respuesta citotóxica.

— Linfocitos Th2: Producen IL-4, IL-5, IL-10 ... que estimulan la producción de Ig's y son mediadores inflamatorios.

Los factores estimuladores de colonias tienen un papel importante en procesos infecciosos graves ya que ayudan a la recuperación de la neutropenia y aportan nuevas células para la eliminación de la infección.

La función reguladora-supresora de la respuesta inmune está posiblemente mediada por el balance entre la síntesis de distintas citocinas con acciones diversas. Algunas de estas moléculas, como la IL-10, tienen un efecto claramente supresor sobre la respuesta de los linfocitos Th1 y del monocito/macrófago.

IV. Utilidad de los diferentes parámetros de medición y valoración

IV.1. Clínica

La respuesta no específica a la agresión da lugar a un cuadro vago con aumento de la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca, fiebre, aumento del consumo de oxígeno... respuesta que es modulada por la edad, el sexo, el estado nutricional y la patología de base, todo lo cual ocasiona un grave deterioro nutricional. Así, se produce un aumento notable del catabolismo, que condiciona una disminución de la masa celular corporal, tanto muscular como del tejido adiposo.

Esta respuesta, que se produce en los primeros días de la enfermedad incluso aunque se instaure precozmente una nutrición, provoca una desnutrición protei-

ca aguda, que se ve agravada en muchas ocasiones por la existencia previa de desnutrición y/o la situación de ayuno en que se encuentran muchos de estos pacientes.

Valorar la respuesta metabólica en la agresión exige conocer unos valores previos a la misma, para poder apreciar correctamente los cambios que se producen. Por tanto, en la historia contaremos con una buena anamnesis, una correcta exploración clínica, y como medida coadyuvante los parámetros antropométricos.

IV.1.1. Anamnesis: Dará una idea de la situación que partimos: si no podemos preguntar al paciente, sí a los familiares, si ha existido pérdida de peso, si conoce el peso habitual, el peso actual y la altura del paciente, así como la historia nutricional previa.

IV.1.2. Exploración clínica: La exploración del paciente tanto inicial como posterior es indispensable para la valoración metabólica: la existencia de edemas al inicio o a lo largo de la evolución, la presencia de atrofiás musculares, si existen signos de desnutrición previa... Evolutivamente, en los primeros días de la respuesta hipermetabólica, seremos testigos de la gran retención hídrica con aparición de edemas, piel fina y brillante, flictenas incluso, todo derivado de la proteólisis y la secundaria hipoalbuminemia, amén de la afectación de la pared vascular, como expresión de la respuesta metabólica. Posteriormente, pasados 10-15 días, se iniciará una disminución de edemas y podemos comprobar en la situación final la disminución de musculatura periférica, la disminución de fuerza muscular, la menor excursión respiratoria, taquicardia... secundario a la gran proteólisis que existió.

IV.1.3. Parámetros antropométricos: Puesto que la respuesta metabólica se acompaña indefectiblemente de una malnutrición proteica grave, debemos estudiarlos.

El conocimiento inicial del peso en el paciente crítico nos sirve para conocer la situación inicial del paciente y para realizar formulaciones para un correcto soporte metabólico y nutricional. Pero no sirve como parámetro de seguimiento nutricional, no sólo por la dificultad técnica de pesar al paciente (no todas las UCI tienen pesos adecuados para pesar al paciente crítico), sino que en los primeros días de la agresión hay una gran expansión del compartimento extracelular, apareciendo edema intersticial, favorecido por la existencia de hipoproteïnemia. Los cambios de peso nos dan una idea del balance hídrico, y la ganancia de peso se acompaña de un gran deterioro nutricional. Tampoco servirá de parámetro evolutivo posterior: los diuréticos, la resolución de edemas, la insuficiencia renal oligúrica o poliúrica, colaboran a desvirtuar el peso como parámetro nutricional. Será la situación final del paciente la que nos explicará el gran deterioro metabólico y nutricional sufrido, con pérdidas de más del 15% en el primer mes en muchos de los pacientes.

Los cambios en los pliegues cutáneos, difíciles de medir por la exigencia de una valoración técnica co-

recta, son mínimos a lo largo de la evolución del paciente, pudiendo estar siempre dentro de los límites de normalidad. Igual ocurre con las medidas indicadoras de la masa magra del organismo a partir del perímetro del brazo y la circunferencia muscular del brazo: la aparición de edema y la probable combinación de flebitis desvirtúa totalmente estos parámetros como indicadores de cambios nutricionales.

IV.2. Bioquímica

La agresión provoca una respuesta neuroendocrina, y una liberación de mediadores de la inflamación, apareciendo un cuadro clínico caracterizado por aumento de la temperatura corporal, incremento de las necesidades energéticas, aumento de la eliminación urinaria de elementos nitrogenados, e hiperglucemia con intolerancia al aporte de glucosa. El hipermetabolismo condiciona incremento del consumo de O₂, de la producción de CO₂ y del ácido láctico.

IV.2.1. Incremento de la degradación proteica y de las pérdidas nitrogenadas

El incremento de la eliminación diaria de urea es proporcional a la intensidad de la agresión y, en este sentido, resulta importante su cuantificación inicial, en ausencia de soporte nutricional. Debe determinarse simultáneamente la urea plasmática, para descartar errores por cambios en la hidratación, o por fallo renal. En el fracaso renal, las variaciones de la urea plasmática han de ser consideradas. En presencia de soporte nutricional, el balance de nitrógeno nos informará de la retención o pérdida de elementos nitrogenados, pero deberá tenerse en cuenta que este balance se influye por la cuantía y calidad de los sustratos aportados, y no sólo por la evolución de la agresión.

La eliminación diaria de creatinina, la evolución del índice creatinina/altura (poco útil) y la eliminación urinaria de 3-metil histidina se relacionan con la degradación de la proteína muscular. La aparición de insuficiencia renal invalida estos parámetros.

Las concentraciones plasmáticas de aminoácidos sufren importantes cambios, dependientes del tipo e intensidad de la agresión. Los aminoácidos de cadena ramificada están bajos en los pacientes sépticos, pero estas alteraciones no aparecen en otros tipos de agresión. La fenilalanina y la tirosina suelen estar elevadas en todos los pacientes críticos. Los niveles intracelulares de aminoácidos varían también tras la agresión, con descenso de la glutamina y aumento de fenilalanina, tirosina, alanina y ramificados. La nutrición modifica notablemente los niveles plasmáticos, de AA, pero poco los intracelulares.

IV.2.2. Alteración de la síntesis proteica

La liberación de citocinas, fundamentalmente la interleucina-6, orienta la síntesis hepática hacia la pro-

ducción de proteínas reactantes de fase aguda, en detrimento de las proteínas de vida media corta.

Los niveles plasmáticos de albúmina se reducen por disminución de su síntesis, pero también por cambios en su volumen de distribución. Su frecuente aporte terapéutico, con la consiguiente influencia sobre sus niveles, obliga a cuestionar su validez como marcador. Los bajos niveles de transferrina son atribuibles a la realineación de la síntesis proteica, pero también a los cambios que experimenta el hierro en la agresión.

La prealbúmina, el factor de crecimiento insulínico I (somatomedina C) y la fibronectina se alteran por la reacción inflamatoria que acompaña a la agresión, pero también por soporte nutricional. La proteína ligada al retinol se modifica poco por los fenómenos inflamatorios. Sus niveles dependen del aporte de sustratos, siendo buen marcador nutricional; no resulta fiable en el fracaso renal. Las proteínas reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina, haptoglobina, alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina) detectan precozmente los cambios que se producen en la respuesta inflamatoria que acompaña a la agresión.

IV.2.3. Alteración del metabolismo de los carbohidratos

La hiperglucemia y la intolerancia a la sobrecarga de glucosa son dos alteraciones casi constantes tras la agresión. Aunque se ha podido comprobar la resistencia a la insulina en estas situaciones, la hiperglucemia se debe casi siempre a un mayor flujo hepático al aumentar los niveles de lactato y de alanina.

IV.2.4. Alteración del metabolismo de los lípidos

El colesterol cae tras la agresión, siendo un marcador de la inflamación. La hipertrigliceridemia acompaña a la agresión severa. Las causas más frecuentes de elevación de los niveles de triglicéridos son, dejando aparte los aportes de emulsiones lipídicas con fines nutricionales o como vehículos de medicaciones, los bajos niveles de carnitina, apolipoproteínas y/o lipoproteinlipasa atribuibles a la malnutrición secundaria a la agresión, o la inactivación de la lipoproteinlipasa por el TNF.

IV.2.5. Alteración del metabolismo de micronutrientes y vitaminas

La agresión produce cambios importantes en los metales de transición (Fe, Cu y Se) y en los niveles de sus proteínas transportadoras (transferrina y ceruloplasmina). La aparición de hiposideremia con ferritina alta es un cambio muy precoz tras la agresión. Se está investigando la importancia de los niveles de algunas vitaminas (A, C y E) en relación con el tipo de agresión.

IV.3. Inmunológica

Las determinaciones que se pueden realizar para la valoración del estado inmunológico son muchas, pero no todas van a aportar datos que puedan representar variaciones en las pautas terapéuticas. En muchas ocasiones su correcta interpretación es de mayor utilidad que la obtención de muchos datos complejos. Así, y por orden de facilidad de realización e interpretación, se pueden clasificar en:

IV.3.1. Sencillas y esenciales

- a) Número de células inmunocompetentes: leucocitos neutrofilos y linfocitos.
- b) Proteínas totales, de fase aguda, del complemento y cifra de Ig's.

IV.3.2. Muy orientativas en procesos seleccionados

- a) Linfocitos T y B, subpoblaciones CD4/CD8 y células T activadas (DR+).
- b) Valores de algunas citocinas en plasma y/o receptores solubles. Capacidad oxidativa de los polinucleares.

IV.3.3. Complejas pero necesarias para la definición de inmunodeficiencia

- a) Síntesis de citocinas *in vitro*. Moléculas de adhesión.

- b) Respuesta linfocitaria a mitógenos y antígenos.

En la interpretación de parámetros inmunológicos en un enfermo grave debe tenerse en cuenta además:

- El tipo de agresión (infección, trauma...) y duración de la misma (aguda o crónica).
- El estado inmunitario del paciente previo a la agresión: inmunodeficiencia conocida, inmunodeprimido por tratamientos, malnutrición, paciente de edad avanzada, etc.

La cuantificación y los porcentajes (si hay neutropenia, o linfocitosis...) de las células inmunocompetentes nos indican el grado de movilización de estas células y la capacidad de respuesta de la médula ósea.

La síntesis de proteínas inflamatorias se relaciona con la intensidad de la estimulación inmunológica y el pronóstico del proceso resultante. La cifra de proteínas totales y de Ig's puede manifestar una situación de déficit por pérdidas o excesivo consumo, que en ocasiones precisa tratamiento sustitutivo transitorio. La disminución de las proteínas del complemento indica activación de esta respuesta, que puede ser provocada por la vía clásica (por los complejos antígeno/anticuerpo), o por la vía alternativa como ocurre con las endotoxinas bacterianas. También pueden sustituirse los déficits importantes con plasma fresco.

La elevación de IL-6 en plasma tiene valor pronóstico. La IL-1 no se encuentra elevada en plasma, en sepsis u otra agresión.

Las poblaciones y subpoblaciones linfocitarias son indicativas de infección viral cuando hay incremento de las células citotóxicas CD8, de infección oportunista en los déficits de CD4 en pacientes con antecedentes o no de inmunosupresión, de respuesta antibacteriana cuando hay linfocitos B elevados, etc.

Cifras altas de IL-1/FNT están presentes en la respuesta inflamatoria y pueden tener valor pronóstico en algunos procesos como el shock séptico. La presencia de valores elevados de IL-2 y/o sus receptores en plasma indican activación de la respuesta específica y pueden tener valor diagnóstico y pronóstico en algunos procesos con el rechazo agudo, SLE en fase aguda, etc. También son precisas las determinaciones adecuadas si se utilizan tratamientos con mediadores (IL-2) o antimediadores (anti IL-1).

La respuesta inmunológica es un conjunto de mecanismos estrechamente relacionados por lo que su valoración debe realizarse también conjuntamente y en el contexto de otros datos hematológicos y bioquímicos del paciente. Y su interpretación requiere conocer las distintas posibilidades que se dan en los distintos procesos desencadenantes de la situación de gravedad estudiada.

IV.4. Hormonal

Los efectos metabólicos del estrés están bien documentados, pero los factores que producen esta respuesta están menos claros. Dado que las hormonas regulan aspectos del metabolismo de los principios inmediatos, y que las concentraciones de hormonas se encuentran alteradas en las situaciones de estrés, su papel debe ser el de regulador primario de los cambios metabólicos en estas situaciones. Es por ello que la determinación de niveles hormonales debería indicar la situación de estrés y el grado de éste, teniendo además valor pronóstico.

Estudios en voluntarios sanos con infusión de hormonas a dosis suprafisiológicas han reproducido los cambios metabólicos consecutivos al estrés, con las características indicadas en la tabla siguiente (+ = incremento, - = disminución).

IV.4.1. Cuantificación de niveles de hormonas en situaciones patológicas

Hay que señalar que la mayoría de los datos proceden de patología traumática.

- *Cortisol*: Está consistentemente aumentado en el estrés. Su incremento se relaciona con el nivel de gravedad, la mortalidad, el tipo de patología, la situación hemodinámica en el momento de la muestra y el tratamiento con esteroides.

- *Catecolaminas*: Los niveles de adrenalina y norepinefrina están consistentemente aumentados en el estrés. Su incremento se relaciona con el nivel de gravedad.

Hormona	Degradación proteica	Síntesis proteica	Pérdida nitrogenada	Gasto energético	Rapidez de respuesta
Tiroideas.....	+		+	++	días
Andrógenos.....		+	-	+	días
GH.....		+	+	+	horas
Cortisol.....	+		+	++	horas
Glucagón.....	+		+	+	minutos
Insulina.....	-		-		minutos
Adrenalina.....	-	+		++	segundos

• *Insulina*. Está consistentemente aumentada en el estrés. La eliminación urinaria de péptido C aumenta progresivamente.

• *Glucagón*: Consistentemente aumentado en el estrés.

• *Hormonas tiroideas*: Es frecuente apreciar un patrón de descenso en T₃, aumento en rT₃ y TSH normal (síndrome eutiroideo o de T₃ baja). La T₄ suele estar normal, pero disminuye con el incremento del nivel de gravedad. El descenso en T₃ tiene correlación con el aumento de catecolaminas, hipoalbuminemia, nivel de gravedad y pronóstico de los pacientes.

• *Estrógenos/Andrógenos*: Los cambios son mínimos o inexistentes.

• *Hormonas hipofisarias*: Los datos descritos son contradictorios y existe una importante variabilidad intra e interindividual.

— *ACTH*: Suele encontrarse en el límite inferior de la normalidad.

— *TSH*: Se describe descenso de sus valores (relacionado con grado de afectación neurológica), pero también incremento o valores normales.

— *Prolactina*: Sus valores pueden estar normales o incrementados. Se describe también un descenso relacionado con el grado de afectación neurológica.

— *Hormona del crecimiento*: Los cambios descritos son contrapuestos (incremento, descenso o normalidad) y pueden relacionarse con la edad, el peso corporal y el soporte nutricional.

IV.4.2. Aplicación clínica

La relación glucagón/insulina aumenta con el grado de estrés y puede servir para la valoración de éste. La valoración conjunta de los niveles de cortisol, T₄ y TSH (índice endocrino) parece ser indicador de gravedad, aunque debe ser corroborado. La falta de respuesta en la TSH a la administración de TRH sería igualmente indicador de gravedad, pero también precisa mayor estudio.

La situación de estrés puede ser identificada por un aumento en los niveles sanguíneos de cortisol, catecolaminas, glucagón e insulina (con relación glucagón/insulina aumentada). La presencia de síndrome eutiroideo es igualmente frecuente en situación de estrés.

Para valorar el nivel de estrés, el único parámetro hormonal concretado es la relación glucagón/insulina. El comportamiento de las hormonas tiroideas parece mostrar asimismo patrones diferentes según el nivel de estrés, pero ello no ha sido cuantificado. La valoración hormonal del estrés metabólico parece tener implicaciones pronósticas.

IV.5. Gasto energético (GE)

IV.5.1. Definiciones

• **Gasto energético basal (GEB)**: Energía necesaria para mantener la vida y funciones fisiológicas del individuo. Componente del gasto medido en situación de reposo, ayuno de 24 horas y termo-ambiental neutral.

• **Gasto energético de reposo (GER)**: Energía necesaria para mantener al individuo despierto. Incluye el gasto calórico ligado a la actividad psíquica, el tono muscular y la termogénesis inducida por la alimentación (oral, enteral o parenteral).

• **Gasto energético total (GET)**: GE del total de los procesos del organismo incluyendo la actividad y la agresión.

IV.5.2. Cálculo del gasto energético

• **Calorimetría directa (CD)**: Mide las pérdidas de calor del organismo (pérdidas de radiación, convección y evaporación). La complejidad de la técnica imposibilita su utilización en pacientes críticos. No da información sobre la utilización de los nutrientes por parte del organismo.

• **Calorimetría indirecta (CI)**: Mediante intercambio de gases consiste en medir la producción de anhídrido carbónico (VCO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂) reflejo de la oxidación de los nutrientes a nivel celular. Conociendo el VO₂, la VCO₂ y la excreción urinaria de nitrógeno (Nu) (oxidación proteica), es posible determinar el gasto calórico y el cociente respiratorio (CR) indicativo de la utilización de substratos.

Las ecuaciones más utilizadas para determinar el GER son las de:

$$\text{Weir: GER (kcal/min)} = 3,941 \text{ VO}_2 + 1,106 \text{ VCO}_2 - 2,17 \text{ Nu.}$$

Bursztein et al: $GER \text{ (kcal/min)} = 3,581 \text{ VO}_2 + 1,448 \text{ VCO}_2 - 1,773 \text{ Nu}$.

Existen ecuaciones simplificadas en el caso de no conocer el Nu.

- **Calorimetría indirecta ventilatoria (CIV):** Consiste en determinar los flujos ventilatorios y las fracciones de O_2 y CO_2 en gases espirados y a veces inspirados. Es posible su utilización en pacientes intubados con fracciones inspirada de $\text{O}_2 < 0,7$ aunque es deseable mediaciones realizadas con fracciones de O_2 menores. Permite conocer la producción de energía durante las mediciones y con ello calcular con mayor precisión las necesidades energéticas del paciente. El cociente respiratorio (VCO_2/VO_2) refleja la proporción de energía proveniente de la oxidación de los diferentes sustratos. El CR típico de la oxidación de los carbohidratos, de las grasas y de las proteínas es de 1,0, 0,7 y 0,83 respectivamente. El CR es de 0,85 en el paciente que ingiere una dieta mixta. Aunque el CR suele estar entre 0,7 y 1, en determinadas circunstancias puede ser > 1 (síntesis de lípidos a partir de carbohidratos, metabolismo anaeróbico) o $< 0,7$ (cetogénesis y acumulación de cuerpos cetónicos).

Esta técnica se basa en asumir unas premisas:

a) Todo el O_2 consumido es rápida y exclusivamente utilizado para oxidar los sustratos.

b) Todo el CO_2 del aire espirado deriva únicamente y sin retraso de la oxidación completa de los sustratos (ello se cumple ante estabilidad ventilatoria, metabólica y del equilibrio ácido-base).

c) Todo el nitrógeno secundario a la oxidación proteica se recupera en la orina (el Nu representa el 90% del nitrógeno total excretado).

Errores en la colección del Nu repercuten en poca medida sobre la determinación del GE y de forma muy importante sobre el cálculo de la proporción lípidos/carbohidratos utilizados por el organismo.

Para poder interpretar correctamente los resultados de la CI, es esencial realizar las mediciones evitando grandes cambios en el pool de CO_2 del organismo (infusión de bicarbonato, cambios ventilatorios bruscos...) y, del pool de nitrógeno (cambios bruscos en el aporte nitrogenado o en la función renal...). Para evitar las consecuencias de dichos cambios, siempre que sea posible, las mediciones tendrán que ser superiores a 15-30 minutos.

- **Calorimetría indirecta circulatoria (CIC):** Se basa en la determinación de gases en sangre arterial y venosa mezclada y en la aplicación de ecuaciones según el principio de Fick:

$$\text{VO}_2 \text{ (ml min m}^2\text{)} = \text{IC} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \times 10$$

$$\text{VO}_2 \text{ (ml min)} = \text{GC} \times 1,34 \times (\text{SataO}_2 - \text{SatvO}_2)$$

[IC = índice cardíaco; GC = gasto cardíaco]

Precisa catéter Swan-Ganz. Algunos pacientes críticos requieren este catéter para su tratamiento. Presenta una mala correlación con CIV.

IV.5.3. Determinación de las necesidades energéticas del paciente

Ante la imposibilidad de medir el GE, se utilizarán ecuaciones de predicción del GE a partir de la edad, el sexo, el peso y la talla obtenidas con grandes series de individuos normales. La más usada es la de Harris-Benedict (H-B):

GEB (varones): $66,4230 + 13,7516 \text{ P (kg)} + 5,0033 \text{ T (cm)} - 6,7750 \text{ E (años)}$

GEB (hembras): $655,0955 + 9,6534 \text{ P (kg)} + 1,8496 \text{ T(cm)} - 4,6756 \text{ E (años)}$

Su aplicación a sujetos sometidos a diversos grados de agresión obliga a usar las correcciones propuestas por Long:

$\text{GET} = \text{GEB (H-B)} \times \text{Factor actividad} \times \text{Factor de agresión}$.

[Factor actividad: 1,0 en reposo cama a 1,3 en la deambulación. Factor agresión: 1,2 cirugía programada a 2,1 grandes quemados]

La práctica de la CIV ha puesto de manifiesto que la fórmula de Long sobreestima los requerimientos calóricos del paciente crítico (paciente desnutrido con sepsis puede tener un GE cercano al normal).

Si podemos determinar el GEB mediante CI, multiplicaremos por 1.2 el valor obtenido para determinar el aporte calórico a administrar para cubrir el gasto ligado a la actividad y a la termogénesis inducida por los nutrientes.

Es preciso tener en cuenta la influencia que tienen los diferentes fármacos estimuladores del GE (α y β agonistas...) o depresores del GE (relajantes musculares...) a la hora de determinar las necesidades energéticas del paciente crítico.

IV.6. Grados de agresión

Definiremos los grados de estrés en función de las manifestaciones del hipermetabolismo existente.

Valoraremos:

- El grado de catabolismo proteico (nitrógeno ureico).
- El índice del consumo de oxígeno (VO_2).
- El grado de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (hiperglucemia y resistencia a la insulina).
- El grado de producción de lactato (hiperlactacidemia).

- **Nitrógeno ureico.** Representa aproximadamente el 90% del catabolismo proteico. Es el método más habitual de determinación del turnover proteico. En la fase evolutiva, el depósito corporal y las variaciones en el volumen extravascular pueden alterar sus resultados.

- **Consumo de oxígeno.** Se define como la cantidad de oxígeno que utiliza el organismo para el intercambio aeróbico. Su incremento es proporcional a la actividad metabólica y es equivalente a las necesidades de oxígeno. Si bien aumenta en el estrés, en la

sepsis, el VO_2 disminuye debido a un defecto en la transferencia desde el capilar a la célula o al daño primario celular, siendo demostrativo de disfunción orgánica.

- **Hiperglucemia.** Por: a) aumento de la captación periférica de glucosa por los tejidos lesionados y los que participan en la respuesta inmunitaria; proceso mediado por las citoquinas; b) aumento de la utilización periférica de la glucosa vía glicólisis, produciendo lactato y piruvato que básicamente formarán glucosa; c) aumento de la gluconeogénesis por disponibilidad de sustratos, si la sepsis progresa se induce un descenso de la producción de glucosa e hipoglucemia; d) aumento de la lactacidemia; en situación de hipoperfusión el lactato aumenta mucho más que el piruvato, en el estrés la relación lactato/piruvato se mantiene normal (10:1 a 15:1); e) disminución de la glucogénesis, y f) resistencia a la insulina e intolerancia periférica a la glucosa; el mecanismo responsable de la resistencia periférica a la insulina en el estrés no es conocido, pero parece ser un fenómeno postreceptor y puede participar en la disminución de la captación de glucosa por el músculo esquelético.

- **Hiperlactacidemia.** Las elevadas concentraciones de lactato tenderían a reparar heridas, inhibir el crecimiento bacteriano, aumentar el flujo sanguíneo a nivel de la lesión y estimular la síntesis de colágeno por el fibroblasto; parece que la utilización del piruvato está alterada (¿menor actividad del enzima piruvato dehidrogenasa?) y contribuyen más que a oxidarse a formar glucosa en hígado vía ciclo de Cori.

- **Resistencia a la insulina.** La resistencia a la insulina puede ser central o periférica. Predomina la resistencia periférica que condiciona la disminución de la capacidad de la insulina para la utilización de glucosa a nivel muscular.

Grado de estrés	Leve	Moderado	Severo
Nitrógeno orina (g/d)	> 10	10-20	> 20
Índice VO_2 (ml/mm ²)	< 140	140-180	> 180
Glucemia (mg/dl)	< 150	150-250	> 250
Lactato (mmol/l)	< 1,5	1,5-3	> 3
Resistencia insulina	No	Alguna	Sí

Los requerimientos energéticos y proteicos estarán en función del grado de estrés:

Grado	AA/kg/día	kcalnp/g N ₂
0	1,0-1,2	150/1
1	1,3-1,5	130/1
2	1,6-1,8	110/1
3	> 1,9	80-100/1

V. Posibilidades de modulación terapéutica en la agresión

V.1. Sustratos

V.1.1. Consideraciones generales

Algunos sustratos tienen efectos diferentes a los derivados de su papel como nutrientes, por lo que se han denominado «fármaco-nutrientes». Estos efectos extra-nutricionales han sido investigados en diferentes niveles (influencia sobre mediadores inflamatorios, respuesta inmunitaria, parámetros evolutivos).

La modulación terapéutica de la agresión mediante sustratos puede ser valorada a corto plazo (modificación de parámetros analíticos) o a largo plazo (interferencia sobre parámetros evolutivos de los pacientes, como complicaciones sépticas, incidencia de FMO, mortalidad y estancia en UCI). Teóricamente, los sustratos que modulen la respuesta a la agresión deberían tener un efecto sobre las variables evolutivas de los pacientes.

No obstante, el estudio del papel de dichos sustratos está interferido por los efectos de la técnica de soporte nutricional (NP frente a NE) y de su momento de aplicación (precoz frente a tardía). Por ello se considera que la administración de algunos sustratos puede modular la respuesta a la agresión, o sus consecuencias, y acompañarse de ventajas evolutivas para los pacientes.

V.1.2. Sustratos que pueden considerarse fármaco-nutrientes

V.1.2.a. Hidratos de carbono

- **Fructosa, sorbitol, xilitol, glicerol.** Su empleo como sustitutos de la glucosa en las mezclas de nutrición parenteral contribuye al control de la hiperglucemia grave, previene su aparición y reduce los requerimientos de insulina en los pacientes que reciben glucosa como aporte hidrocarbonado exclusivo en situaciones de estrés.

V.1.2.b. Grasas

- **Triglicéridos de cadena media (MCT).** Las ventajas metabólicas teóricas y experimentales derivadas del aporte intravenoso de mezclas de LCT/MCT (mejor utilización en situación postestrés, menor efecto inmunosupresor que los LCT) no han sido claramente demostradas en estudios clínicos aunque algunos trabajos realizados en pacientes sépticos indican mejoría del balance nitrogenado y de las proteínas de corta vida media. Quizá su efecto principal sea la modulación de la respuesta inflamatoria debido al menor aporte de a. linoleico en comparación con las emulsiones de LCT.

El aporte enteral de dietas enriquecidas en MCT mejora la absorción de grasas si existe alteración de la

mucosa digestiva y/o afectación de la secreción enzimática.

- Triglicéridos de cadena corta. Tienen un papel teórico en la disminución del FMO de origen digestivo, a través de la mejoría del trofismo intestinal y del funcionalismo hepático, pero falta el desarrollo de su aplicabilidad clínica.

- Ácidos grasos n-3. Modifican la producción de mediadores inflamatorios (eicosanoides) y la respuesta inmunitaria en condiciones experimentales. Las soluciones parenterales están en fase de investigación. La experiencia clínica derivada de su aporte enteral ha sido realizada conjuntamente con otros fármaco-nutrientes.

- Ácidos grasos monoinsaturados. Ácido oleico. No tienen influencia en la producción de eicosanoides.

V.1.2.c. Sustancias nitrogenadas

- Nucleótidos. Su efecto principal consiste en la estimulación del sistema inmunitario, constatable experimentalmente. La experiencia clínica derivada de su aporte enteral ha sido realizada conjuntamente con otros fármaco-nutrientes.

- Aminoácidos de cadena ramificada (AAR). Su aporte inhibe la degradación y estimula la síntesis proteica e incrementa los niveles de glutamina. En estudios clínicos en pacientes sépticos, la NP con soluciones enriquecidas en AAR (45%), mejora la eficacia nutricional y disminuye la mortalidad. Los pacientes con trauma grave no parecen beneficiarse del aumento parenteral de AAR.

- Arginina. El aumento en el aporte de arginina (vía enteral) mejora la respuesta inmunitaria y la supervivencia tras sepsis experimental. La experiencia clínica derivada de su aporte enteral ha sido realizada conjuntamente con otros fármaco-nutrientes.

- Glutamina. Su administración tiene efectos a nivel muscular (restaura la depleción de glutamina postestrés), intestinal (nutriente específico para el enterocito) e inmunológico (estimula la función inmune). La NP enriquecida en glutamina (L-Gln o dipéptidos) en pacientes postoperados o sometidos a trasplante de médula ósea, mejora el balance nitrogenado, previene la atrofia de la mucosa digestiva y la alteración de la permeabilidad y disminuye las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria. La experiencia clínica derivada de su aporte enteral ha sido realizada conjuntamente con otros fármaco-nutrientes.

V.1.1.d. Vitaminas

- Vit C, Vit E, Vit A, β -caroteno. Tienen un efecto antioxidante (previenen o tratan la lesión inducida por radicales libres) y un efecto inmunomodulador. No obstante, su aplicación presenta problemas no aclarados como la definición de la importancia real de la le-

sión por radicales libres, el hecho de que las citadas vitaminas tienen *per se* propiedades oxidantes y los posibles efectos secundarios asociados (carcinogénesis, coronariopatía, infección pulmonar). Los estudios experimentales son contradictorios. No existe experiencia clínica.

V.1.1.e. Oligoelementos

- Zn, Fe, Cu, Se. Igual que en el caso anterior, se ha descrito un efecto antioxidante e inmunomodulador, cuya repercusión clínica, y la del empleo de suplementos de oligoelementos, no está aclarada.

V.1.2. Mezclas de fármaco-nutrientes

Los estudios clínicos realizados hasta el momento para valorar los efectos evolutivos del empleo de fármaco-nutrientes por vía enteral en pacientes críticos son escasos. No obstante, en todos ellos se detecta un descenso en las complicaciones infecciosas respecto al grupo control. El problema estriba en que las dietas investigadas contienen diferentes mezclas de fármaco-nutrientes, lo que no permite identificar cuál o cuáles de ellos son los responsables de los efectos apreciados, ni cuál es la combinación idónea de fármaco-nutrientes.

Podemos concluir que:

1. Entre los substratos analizados, los hidratos de carbono, los AAR y la glutamina, son los únicos con función *farmacológica* específica demostrada, tras aporte parenteral en pacientes críticos.

2. El aporte enteral de dietas con diferente combinación de fármaco-nutrientes parece mejorar los resultados evolutivos en pacientes críticos.

3. El aporte del resto de substratos analizados, con la finalidad de interferir evolutivamente en pacientes críticos, debe considerarse experimental.

V.2. Fármacos

Frecuentemente manipulamos farmacológicamente la situación metabólica de nuestros pacientes. En unos casos conseguimos efectos positivos, como disminución de la proteólisis (antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos), reducción del gasto energético (sedación y relajación); en otros casos los efectos son negativos, como el aumento del catabolismo proteico (corticoides, catecolaminas).

En el curso de la nutrición artificial en el paciente crítico se nos plantea a menudo la necesidad de modular farmacológicamente el metabolismo durante el estado de agresión, ya que la nutrición suele ser incapaz, por sí sola, de contrarrestar el estado hipercatabólico. En este sentido se han realizado investigaciones en estos últimos años sobre un grupo reducido de fármacos, básicamente hormonas y citocinas, y que afectan especialmente al metabolismo de los principios inmediatos.

V.2.1. Hormonas

- **Insulina:** Es una hormona anabólica. Aumenta la síntesis e inhibe la degradación proteica (músculo esquelético). Aumenta la captación de glucosa (tejido adiposo, músculo esquelético) y la lipogénesis (tejido adiposo). Disminuye la lipólisis (tejido adiposo). Aumenta síntesis de glucógeno e inhibe glucogenólisis (hígado). A nivel clínico, es importante aportar insulina a los pacientes hipercatabólicos para asegurar una glicemia inferior a 200-250 mg/ml. Asimismo, se ha observado recientemente que una nutrición parenteral hiperinsulinémica en el postoperatorio de pacientes neoplásicos incrementa la síntesis proteica en el músculo esquelético, sin afectar a su degradación proteica.

- **Esteroides anabólicos:** Se han utilizado nandrolona y estanozolol en pacientes quirúrgicos y oxandrolona en hepatitis alcohólica para mejorar el balance nitrogenado. Su uso se ha restringido a pacientes varones debido a sus efectos colaterales androgénicos y por sus efectos negativos en pacientes quirúrgicos críticos.

- **Bloqueo de las hormonas catabólicas:** El bloqueo del efecto α -adrenérgico (fentolamina o timoxamina) no ha ofrecido efectos positivos; en cambio, el bloqueo β parece ser más beneficioso porque facilita el control de la hiperglicemia. El bloqueo de la liberación de hormonas catabólicas (fentanilo, anestesia epidural) sólo ejerce su acción durante la agresión quirúrgica. En general, estos efectos parecen ser poco relevantes para su utilización como moduladores del metabolismo en la práctica clínica.

- **Factores de crecimiento:** Hormona de crecimiento (rGH) y factor de crecimiento de la insulina (IGF-1). Gracias a la utilización de técnicas de recombinación genética podemos disponer de estos productos. Presentan efectos endocrinos (a distancia), paracrinos (locales) y autocrinos (celulares). Muchos de sus efectos son beneficiosos sobre el soporte nutricional. Así, se conocen los efectos de la GH: Estimula la síntesis y reducen el catabolismo proteico. Positivación del balance de nitrógeno incluso en pacientes con nutrición parenteral hipocalórica, obesos con dieta hipocalórica, traumáticos y grandes quemados. Facilita la reparación de la mucosa intestinal y la absorción enteral de nutrientes. Mejora la cicatrización de las heridas y la reparación tisular (especialmente en pacientes pediátricos grandes quemados). Mejora la utilización de la energía endógena y exógena. Mantener o mejorar la fuerza muscular esquelética postenfermedad. Ayudar al crecimiento, reparación y función de órganos específicos. Paliar los efectos negativos de las catecolaminas endógenas y exógenas. Disminución de la tasa de infecciones por mejoría de la función inmune (pacientes adultos postoperados). Disminución de la estancia hospitalaria (en pacientes pediátricos quemados y en adultos postoperados). Como limitaciones al uso de la GH cabe destacar que puede causar hiperglicemia, retención de sodio y estimular el desarrollo

neoplásico. También se ha observado que es más efectiva en la fase de convalecencia que sigue a un proceso catabólico. Sus posibles futuras indicaciones terapéuticas podrían ir dirigidas a pacientes hipercatabólicos severos con depleción proteica (quemados, traumatismos y sepsis prolongada).

A nivel experimental se está estudiando la administración de IGF-1 sola o asociada a GH con resultados prometedores. Presenta la ventaja adicional, en relación a la GH, de reducir la hiperglicemia (ya que presenta un 7,5% de la acción de la insulina sobre una base molar).

- **Somatostatina:** Esta hormona inhibe la utilización de la glucosa durante la agresión severa. Para mejorar sus efectos debería asociarse a dosis fisiológicas de insulina.

V.2.2. Citocinas y anticitocinas

- De entre los más de 200 factores implicados en el establecimiento de una situación hipercatabólica sólo se conocen los efectos de unos pocos: factor de necrosis tumoral (TNF) y algunas interleucinas (IL). Destacan los efectos deletéreos del TNF (hipercatabolismo con depleción, inhibición de la lipoproteinlipasa) y los positivos de la IL-1 en las fases precoces de la agresión (movilización de mecanismos de defensa: aparición de fiebre y proteínas reactantes de fase aguda). La IL-1 tiene su acción preferente sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Así, la IL-1 β incrementa insulina, glucagón, ACTH y glucocorticoides, favoreciendo la gluconeogénesis, y, a su vez, inhibe, aunque de forma menos intensa que el TNF, la lipoproteinlipasa. La IL-2 parece activar la lipólisis por disminución de la inhibición α -adrenérgica. La IL-6 parece ser el principal mediador de la producción de reactantes de fase aguda.

En la sepsis y el shock séptico se han empleado anticuerpos anticitocinas (anti-TNF, antagonista del receptor de IL-1 y receptores solubles de TNF) con escaso beneficio. También se ha propuesto estos últimos años la administración de monocinas recombinantes específicas en pacientes malnutridos o de antagonistas de receptores de la IL-1 en sepsis, artritis reumatoide y enfermedad del injerto contra el huésped. En esta última indicación se ha empleado un vasodilatador, la pentoxifilina, que inhibe la producción de TNF a nivel de la transcripción.

V.2.3. Otros moduladores farmacológicos

- **Naftidrofurilo:** Este vasodilatador puede estimular la entrada de lípidos y carbohidratos dentro del ciclo de ácidos tricarboxílicos y reducir, a la vez, las pérdidas de nitrógeno ureico. Aunque existen resultados contradictorios en cuanto a ahorro proteico, su asociación a esteroides anabólicos en pacientes quirúrgicos también ha permitido alcanzar balances de nitrógeno más positivos.

• Pentobarbital: Su uso se ha restringido a entidades muy específicas del traumatismo craneoencefálico. Por reducir la excreción urinaria de nitrógeno sin afectar la excreción de 3-metilhistidina, se cree que este fármaco no reduce la proteólisis muscular.

• Clenbuterol y metaproterenol: Son agonistas β -adrenérgicos con acción anabólica, pero de utilización exclusivamente veterinaria y/o experimental.

Podemos concluir que de todas las opciones comentadas sólo el empleo de hormonas y factores de crecimiento, así como el bloqueo de citocinas, son las alternativas que en estos próximos años se desarrollarán con el objeto de modular farmacológicamente, y de forma intencionada, el metabolismo de nuestros pacientes. Sólo la rGH presenta más posibilidades de ser autorizada para su indicación terapéutica en pacientes hipercatabólicos. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de estos productos ha sido legalmente autorizado por el Ministerio de Sanidad para ser utilizado con esta indicación en España, y cualquier solicitud al respecto debería efectuarse vía un uso compasivo.

Agradecimientos

A Pharmacia & Upjohn.

Bibliografía

- Abehsira-Amar O, Gilbert M, Jolij M, Theze J y Jancovic DL: IL-4 plays a dominant role in the differential development of Th0 into Th1 and Th2 cells. *J Immunol*, 1992, 148:3820-3829.
- Alastrué Vidal A y Salva Lacombe JA: Valoración nutricional del paciente ingresado. En: Celaya S (ed.). *Nutrición Artificial Hospitalaria*. Zaragoza. Venus Ed. 1989:59-92.
- Askanazi J: Nutrition support in the Critically Ill Patient. Postgraduate Course n.º 2: 19-23. Congreso de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN). Orlando 1992.
- Baker J, Detsky A, Wesson D, Wolman SL, Stewart S, Whitewell J y cols.: A comparison on clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med*, 1982, 302:969-972.
- Barton RG: Nutrition support in critical illness. *Nutr Clin Pract*, 1994, 9:127-140.
- Baue AE: Surgical hemostasis. En: Multiple organ failure. Baue AE (ed.). Mosby Year Book. St Louis. 1990:3-66.
- Bone TC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*, 1996, 24:163-172.
- Braunschweig C: The metabolic response to illness and substrate utilization. Postgraduate Course n.º 2: 1-7. 19th ASPEN Congress. Miami. 1995.
- Bursztein S, Elwyn DH, Askanazi J y Kinney JM: Energy metabolism, indirect calorimetry, and nutrition. Baltimore. Williams & Wilkins, 1989.
- Caparrós T, García de Lorenzo A y López Martínez J: Metabolismo y nutrición en el paciente crítico. *Medicine* (n.º extra), 1991, 5:100-107.
- Caparrós T, López Martínez J y Acosta J: Monitorización nutricional metabólica. En Caturla J (ed). Monitorización del paciente grave. IDEPSA Madrid, 1995:164-181.
- Cederholm T, Jägrén C y Hellström K: Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med*, 1995, 98:67-75.
- Cerra FB: Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery*, 1987, 101:1-14.
- Cerra GF, Alden PA, Negro F, Billiar T, Svingen BA, Licari J y cols.: Sepsis and exogenous lipid modulation. *JPEN*, 1988, 12:S63-68.
- Cerra FB, Holman RT y Bankey PE: Nutritional pharmacology: Its role in the hypermetabolism-organ failure syndrome. *Crit Care Med*, 1990, 18:S154-S158.
- Christman JW, Holden EP y Blackwell TS: Strategies for blocking the systemic effects of cytokines in the sepsis syndrome. *Crit Care Med*, 1995, 23:955-963.
- Chioléro R y Berger M: Endocrine response to brain injury. *New Horizons*, 1994, 2:432-442.
- Cinat ME, Waxman K y Ganger GA: Trauma causes sustained elevation of soluble tumor necrosis factor receptors. *J Am Coll Surg*, 1994, 179:529-537.
- Cizza G, Pacak K, Kvetnansky R, Palkovits M, Glodestein DS, Brady LS y cols.: Decreased stress responsivity of central and peripheral catecholaminergic systems in aged 344/n Fischer rats. *J Clin Invest*, 1995, 95:1217-1224.
- Clowes CHA Jr, O'Donnell TF, Blackburn GF y Malu TN: Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. *Surg Clin North Am*, 1976, 56:1169-1184.
- Detsky A, Samsley P y Chang J: Is this patient malnourished? *JAMA*, 1994, 271:54-58.
- Doherty TM: T-cell regulation of macrophage function. *Immunol*, 1995, 7:4000-4041.
- Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles CE, Cushing B, Grant Z: Inflammatory markers: superior predictors of adverse outcome in blunt trauma patients? *Crit Care Med*, 1994, 22:667-672.
- Elia M: Changing concepts of nutrient requirements in disease: Implications for artificial nutritional support. *Lancet*, 1995, 345:1279-1284.
- Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC: Cytokines, the acute phase-reponse, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg*, 1994, 219:325-331.
- Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JJ, Nightingale P y cols.: Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 1993, 21:318-327.
- Fisher CJ, Slotman GJ y Opal SM: Human recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-Ira) in the treatment of patients with sepsis syndrome. *Cir Shock*, 1993, S1:42.
- Fong Y y Lowry S: Metabolic consequences of critical illness. En: *Surgical Intensive Care*. Barie PS, Shires GT (eds). Little Brown Company. Boston. 1993:893-905.
- Frankel WL, Evans NJ y Rombeau JL: Scientific rationale and clinical application of parenteral nutrition in critically ill patients. En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds). *Parenteral Nutrition*. 2nd Edition. WB. Saunders Co. Philadelphia. 1993:597-616.
- García de Lorenzo A y Culebras JM: Nutritional and metabolic support: Converging concepts. *Nutrition*, 1991, 7:163-167.
- García de Lorenzo A, Gómez V, Añón JM, López J, Yus S y Jiménez M: Micronutrientes en la agresión séptica severa. Utilidad como marcadores pronósticos. *Nutr Hosp*, 1990, 5:304-310.
- García de Lorenzo A, Montejó JC, Planas M: Requerimientos energéticos en los pacientes críticos. Calorimetría indirecta. *Med Intensiva*, 1995, 19:86-94.
- García de Lorenzo A, Ortíz C y Montejó JC: Nutrición parenteral en situaciones especiales. *Rev Clin Española*, 1994, 194:46-53.
- García de Lorenzo A, Ortíz C, Planas M, Montejó JC, Ordóñez J, Jiménez J y cols.: Patrones metabólicos en el estrés. ¿Existen diferencias? *Nutr Hosp*, 1994, 9(S):37.
- García de Lorenzo A, Ortíz C y Montejó JC: Respuesta metabólica a la agresión. Clasificación del estrés metabólico. En: Caparrós Fernández de Aguilar T. *Soporte metabólico nutricional del paciente crítico*. IDEPSA, Madrid, 1993:1-9.
- García de Lorenzo A y Grande C: Agresión quirúrgica. Patrón hormono-metabólico. *Nutr Hosp*, 1984, Monografía 14:22-32.
- García de Lorenzo A, Celaya S, Jiménez M y Caparrós T: Respuesta orgánica a la agresión. Utilización de substratos. En: Celaya

- S (ed). Avances en Nutrición Artificial. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, 1993:1-24.
- García de Lorenzo A y Culebras JM: Hormonas, factores de crecimiento y fármacos en el metabolismo y la nutrición. *Nutr Hosp*, 1995, 10:297-305.
- García de Lorenzo A (ed.): Curso avanzado de soporte nutro-metabólico en el paciente crítico. Madrid. Grupo Metabólico de la SEMIUC. Abbott Laboratories SA. 1995.
- García de Lorenzo A, Celaya S y Culebras JM: Líneas de futuro en Nutrición Artificial. En: Celaya S, ed. Avances en Nutrición Artificial. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, 1993:321-344.
- Gore DG, O'Brien R y Reines D: Derangements in peripheral glucose and oxygen utilization induced by catabolic hormones. *Crit Care Med*, 1993, 21:1712-1716.
- Heyland DK, Cook DJ y Guyatt GH: Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality rates in the critically ill patient? A critical review of the evidence. *Crit Care Med*, 1994, 22:1192-1202.
- Hoch RC, Rodríguez R, Manning T, Bishop M, Mead P, Shoemaker WC y cols.: Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med*, 1993, 21:839-845.
- Hotchkiss RS y Kart IE: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA*, 1992, 267:1503-1519.
- IL-2/IFN γ . En: The cytokine Facts Book. Callard R, Gearing A (eds). Acad. Press. London, 1994 pp:39-40 y 157-158.
- Infante Miranda F: Valoración del estado de nutrición. *Rev Clin Esp*, 1994, 194:692-700.
- Inmunología: Bases moleculares y celulares. En: Peña Martínez J (ed). Pirámide. Madrid. 1994.
- Jacobs DO, Kobayashi T e Image J: Sepsis alters skeletal muscle energetics and membrane function. *Surgery*, 1991, 110:318-326.
- Jeejeebhoy KN, Baker JP y Wolman SD: Critical evaluation on the role of clinical assessment and body composition studies in patients with malnutrition and after total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*, 1982, 35:1117-1127.
- Jeejeebhoy KN: Assessment of nutritional states. En: Rombeau J, Caldwell MD (eds.). Enteral and tube feeding, Philadelphia. Saunders, 1990:118-126.
- Kinney JM y Tucker HN (eds.): Organ metabolism and nutrition. Ideas for future critical care. New York. Raven Press. 1994.
- Kinney JM: Metabolic response of the critically ill patient. En: Lang CH, Abumrad N (eds.). Nutrition in the critically ill patient. *Crit Care Clin*, 1995, 11:569-585.
- Kinsella JE, Lokesh B: Dietary lipids, eicosanoids and the immune system. *Crit Care Med*, 1990, 18:S94-113.
- Klurfeld DM (ed.): Nutrition and immunology. New York. Plenum Press. 1993.
- Lieberman MD, Shou J y Torres AS: Effects of nutrient substrates on immune function. *Nutrition*, 1990, 6:88-91.
- Lo HC, Hinton PS, Peterson CA y Ney DM: Simultaneous treatment with IGF-1 and GH additively increases anabolism in parenterally fed rats. *Am J Physiol*, 1995, E368-376.
- Long CL: The energy and protein requirements of the critically ill patients. En: Wrigley RA, Heymsfield S (eds.). Nutritional assessment. Boston: Blackwell Scientific Pub, 1984:157-181.
- López Martínez J, Sánchez Castilla M, Temprano Vázquez S, Algora Weber A, Jiménez Jiménez FJ, Del Nogal Sáez F: Metabolismo del hierro en el paciente crítico. *Med Intensiva*, 1995, 16:285-292.
- López Martínez J, Sánchez Castilla M, Ordóñez González FJ, Temprano Vázquez S, García de Lorenzo A y Del Nogal Sáez F: Utilidad del colesterol como marcador nutrometabólico en el paciente séptico. *Nutr Hosp*, 1995, 10:24-31.
- Lowry SF: Hormone and cytokine regulation of injury metabolism. En: 1993 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. JL Vincent (ed). Springer-Verlag. Berlin. 3-11. 1993.
- Lowry SF: Metabolic responses to anti-cytokine therapies. En: Wilmore DW, Carpentier YA (eds.). Metabolic support of the critically ill patients. Berlín, Springer-Verlag. 1993:333-346.
- Mackiewicz, Kushn I y Baumann H: Acute phase proteins, molecular biology, biochemistry and clinical applications. CRC Press. 1993:1-686.
- Manning E, Shenkin A. Nutritional assessment in the critically ill. En: Lang C, Abumrad N (eds.). Nutrition in the critically ill Patient. Critical Care Clinic. Saunders Ed. Philadelphia. 1995:603-634.
- Marsé P (ed.): Nutrición enteral. *Med Intensiva* (Monografía), 1994, 18:379-464.
- Martin C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L y Govin F: Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med*, 1994, 20:272-277.
- Masclans JR, Planas M, Porta I, Bermejo B, Padro JB y De Latorre F: Requerimientos energéticos en pacientes postrasplante hepático. *Nutr Hosp*, 1993, 8:288-294.
- Massó J, Cardona D y Sabin P: Perspectivas farmacéuticas en Nutrición Artificial. En: Celaya S (ed.). Avances en Nutrición Artificial. Zaragoza. Universidad de Zaragoza, 1993:363-386.
- Mathes DE y Battezzati A: Regulation of protein metabolism during stress. *Current Opin Gen Sur*, 1993, 72-77.
- McClave Sa y Snider HL: Understanding the metabolic response to critical illness: Factors that cause patients to deviate from the expected pattern of hypermetabolism. *New Horizons*, 1994, 2:139-147.
- Meulemann J y Katz P: The immunologic effects, kinetics and use of glucocorticosteroids. *Med Clin N Am*, 1985, 69:805-807.
- Michelson D, Gold PW y Stemberg EM: The stress response in critical illness. *New Horizons*, 1994, 2:426-431.
- Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *Am J Med*, 1995, 98:75-84.
- Mocchegiani E, Imberti R, Testasecca D, Zandri M, Santarelli L y Fabris N: Thyroid and thymic endocrine function and survival in severely traumatized patients with or without head injury. *Intensive Care Med*, 1995, 21:334-341.
- Montejo González JC, García de Lorenzo Mateos A y Celaya Pérez S: Fundamentos del tratamiento metabólico nutricional en pacientes politraumatizados. En: Altet E (ed.). Atención al paciente politraumatizado. Medicina Intensiva Práctica. IDEP-SA. Madrid 1993:197-214.
- Nogués R, Sitges-Serra A, Sancho JJ, Sanz F, Monne J, Girvent M y cols.: Influence of nutrition, thyroid hormones, and rectal temperature on in-hospital mortality of elderly patients with acute illness. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61:597-602.
- Okur H, Küçükaydin M y Üstüdal M: The endocrine and metabolic response to surgical stress in the neonate. *J Pediatr Surg*, 1995, 30:626-630.
- Pahlavani MA, Harris MD y Richardson A: The age-related decline of the induction of IL-2 transcription is correlated to changes in the transcription factor NFAT. *Cell Immunol*, 1995, 165:84-91.
- Pasternak CA, Aiyathurai EJ, Makinde V, Daules A, Baldwin SA, Konieczko EM y cols.: Regulation of glucose uptake by stressed cells. *J Cellular Physiol*, 1991, 149:324-331.
- Pearce EJ y SL Reiner: Induction of Th2 responses in infectious diseases. C.O. in Immunol. 1995, 7:497-504.
- Peck MD: Immunonutrition in the ICU: Rationale and efficacy. En: ASPEN. 20th Clinical Congress. Silver Spring. 1996.
- Petros A, Bennett D y Vallance P: Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet*, 1991, 338:1557-8.
- Raurich JM e Ibáñez J: Estabilidad de VO $_2$ y de la VCO $_2$ en pacientes críticos. *Med Intensiva*, 1992, 16:204-208.
- Rees RC: Cytokines as biological response modifiers. *J Clin Pathol*, 1992, 45:93-98.
- Roberts PR: Nutrition in head-injured patient. *New Horizons*, 1995, 3:506-517.
- Rothwell PM y Lawler PG: Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*, 1995, 23:78-83.
- Roza AM y Shizgal HM: The Harris-benedict equation reevaluated: Resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr*, 1984, 40:168-182.
- Shapiro L, Gelfrand J. Cytokines and sepsis: pathophysiology and therapy. *New Horizons*, 1993, 1:13-22.
- Shenkin A: Trace elements as inflammatory response: implications for nutritional support. *Nutrition*, 1995, 11(S):100-105.

- Steward WP: Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Lancet*, 1993, 342:153-157.
- Stites DP: Laboratory evaluation of immune competence. En: Basic and Clinical Immunology. Stites DP, Terr A y Parslow T (eds.). Appleton and Lange 1994; 8th ed. pp 256-262.
- Sumita S, Ujike Y, Namiki A, Watanabe H, Kawamata M, Watanabe A y cols.: Suppression of the thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness. *Crit Care Med*, 1994, 22:1603-1609.
- Teodorczyk-Injeyan JA, Cembrzynska-Nowak M, Lalani S, Rizoli S y Taylor G: Tumor necrosis factor alpha regulation of immunoglobulin secretion in trauma patients. *Circ Shock*, 1994, 43:26-33.
- Vamvakopoulos NC y Chrousos GP: Hormonal regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: Implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocr Rev*, 1994, 15:409-421.
- Voerman BJ, Strack van Schijndel RJM y de Boer H: Effects of human growth hormone on fuel utilization and mineral balance in critically ill patients on full intravenous nutritional support. *J Crit Care*, 1994, 9:143-150.
- Weir JBDV: New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*, 1949, 109:1-9.
- Wilmore DW, Carpentier YA: Metabolic support of the critically patients. Springer Verlag Berlin 1993.
- Wilmore DW: Catabolic illness: Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med*, 1991, 325:695-702.
- Wilmore DW: The practice of clinical nutrition: How to prepare the future. *JPEN*, 1989, 13:337-343.
- Williams RR y Fuenning CR: Circulatory indirect calorimetry in the critically ill. *JPEN*, 1991, 15:509-512.
- Wood JJ, Rodrick ML, McIrvine AHJ y Manmick JA: Lymphocyte abnormalities associated with impaired immunological defense. En: Trauma, Sepsis and Shock. Cloves GHA Jr (ed). The Physiological Basis of Therapy. New York. Marcel Dekker, 1988:371-422.
- Ziegler MG, Morrissey EC y Marshall LF: Catecholamines and thyroid hormones in traumatic injury. *Crit Care Med*, 1990, 18:253-258.
- Ziegler TR: Growth hormone administration during nutritional support: what is to be gained? *New Horiz*, 1994, 2:244-256.

Influencia del proceso de envejecimiento en la composición corporal de personas de edad: estudio SENECA en España

B. Beltrán, A. Carbajal y O. Moreiras

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

Resumen

El mantenimiento de una adecuada proporción de masa muscular en el envejecimiento es clave en la calidad de vida de las personas de edad. Ante la escasez de datos longitudinales, el estudio semilongitudinal SENECA (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action) se propuso, entre otros fines, analizar la influencia del proceso de envejecimiento en la composición corporal.

En este trabajo se presentan los datos correspondientes a los cambios en la composición corporal experimentados entre estudio base y de seguimiento (1989-1993), en la muestra española participante, seleccionada al azar y constituida por 33 hombres y 45 mujeres, residentes en Betanzos (La Coruña) y con una edad entre 70 y 80 años. Igualmente, se analiza la relación existente, en 1993, entre distintas medidas antropométricas y la funcionalidad valorada objetivamente por el test de capacidad física y funcionalidad (PPT).

Siguiendo una metodología estandarizada se midieron: talla, envergadura, peso, pliegues tricéptico y bicipital, y circunferencias de cintura, cadera y superior del brazo. A partir de estas medidas se calculó el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura/cadera, la circunferencia muscular del brazo, la masa grasa y libre de grasa. El análisis longitudinal 1989-1993 mostró un descenso para ambos sexos, en el peso ($-3,5 \pm 5,0$ hombres y $-3,4 \pm 4,0$ kg mujeres; $p < 0,001$) y circunferencias corporales; y también en las mujeres, en la talla y en el pliegue tricéptico ($-0,63 \pm 1,42$ cm, $p < 0,01$ y $-3,6 \pm 4,6$ mm, $p < 0,001$, respectivamente). Consecuentemente, el IMC ($-1,4 \pm 1,8$ para varones y $-1,4 \pm 1,8$ kg/m² en mujeres, $p < 0,001$) descendió, mientras que la relación cintura/cadera no variaba. Se observó una reducción de la masa libre de grasa de $-1,6 \pm 2,1$ kg ($p < 0,01$) en hombres y de $-1,2 \pm 1,3$ kg ($p < 0,001$) en mujeres, y también en el porcentaje de la grasa corporal de $-1,8 \pm 2,0\%$ y $-1,7 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$), respectivamente. Por otra parte,

INFLUENCE OF THE AGING PROCESS ON THE BODY COMPOSITION OF THE ELDERLY: SENECA STUDY IN SPAIN

Abstract

The maintenance of an adequate proportion of muscular mass in aging, is critical for the quality of life of elderly people. In the face of the lack of longitudinal data, the semi-longitudinal SENECA (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action) study was proposed, with the aim, among others, of analyzing the influence of the aging process on the body composition.

In this study, the results are presented which correspond to the changes in body composition seen between the baseline study and the follow up period (1989-1993), in the participating Spanish population, which was randomly selected, and whose ages were between 70 and 80 years. There is also an analysis of the relation existing in 1993, between different anthropometric measurements and the functionality evaluated objectively by means of the physical and functional capacity test (PPT).

Using a standardized methodology, the following were measured: size, breadth, weight, biceps and triceps fold, and the circumference of the waist, hips, and the upper arm. Based on these measurements, we calculated the body mass index (BMI), the waist/hip ratio, the muscular circumference of the arm, the fat mass, and the fat free mass. The longitudinal analysis between 1989-1993 showed a decrease for both sexes, in weight (-3.5 ± 5.0 in men, and -3.4 ± 4.0 kg in women; $p < 0.001$) and body circumferences; and also, in women, in the size and the triceps fold (-0.63 ± 1.42 cm, $p < 0.01$, and -3.6 ± 4.6 mm, $p < 0.001$, respectively). Consequently, the BMI (-1.4 ± 1.8 for men and -1.4 ± 1.8 kg/m² in women, $p < 0.01$) decreased, while the waist/hip ratio did not change. A reduction of the fat free mass of -1.6 ± 2.1 kg ($p < 0.01$) in men and -1.2 ± 1.3 kg in women ($p < 0.001$), was observed, as well as a reduction of the body fat of $-1.8 \pm 2.0\%$ and $-1.7 \pm 2.6\%$ ($p < 0.001$), respectively. On the other hand, analyzing the anthropometric measurements of the follow up study, a positive association was detected

Correspondencia: B. Beltrán
Departamento de Nutrición.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Recibido: 27-I-1997.
Aceptado: 15-III-1997

analizando los datos antropométricos del estudio de seguimiento, se detectó una asociación positiva, para los hombres, entre las circunferencias de cintura y cadera y la funcionalidad medida por el PPT.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:195-200)

Palabras clave: *Personas de edad avanzada. Composición corporal. Funcionalidad.*

Introducción

Durante el envejecimiento tienen lugar una serie de cambios en la composición corporal del individuo, que pueden afectar directa o indirectamente a su salud. La disminución de la densidad ósea y el aumento de la grasa corporal se han relacionado con la alta prevalencia a edades avanzadas de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares, respectivamente¹. Además, paralelamente a estas modificaciones, la disminución de la masa celular activa, concretamente de la masa muscular, repercute en la movilidad y capacidad funcional, aspectos esenciales en el mantenimiento de una cierta independencia y calidad de vida². Sobre estas modificaciones, que sin duda tienen una base genética, influyen otros factores socioeconómicos, patológicos y de estilo de vida, entre los que destaca la nutrición y la dieta. En este sentido, cada vez existe mayor evidencia de que un estado nutricional satisfactorio, junto con el mantenimiento de cierto nivel de actividad física, resultan determinantes en la funcionalidad y en la calidad de vida de los ancianos³.

Ante la importancia del tema, EURONUT, la Acción Concertada de la UE sobre Nutrición y Salud, organizó en 1988 un estudio semilongitudinal, de cohortes, internacional y multicéntrico que recibió el nombre de SENECA (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action), y cuyo objetivo general es explorar cómo los modelos dietéticos de las distintas comunidades europeas influyen en la salud, en el estado nutricional y en la funcionalidad de las personas de edad⁴. El estudio completo incluye una primera recogida de datos correspondiente al estudio base (1989), y un seguimiento realizado aproximadamente cuatro años después. De esta manera, en el estudio base participaron 2.586 personas nacidas entre 1913 y 1918, procedentes de 19 centros de 12 países europeos, de las que 1.221, residentes en nueve de los centros iniciales, fueron reexaminadas en 1993⁵. El plan de trabajo seguido en ambas fases del estudio se ajustó al protocolo estandarizado y estaba compuesto esencialmente por: a) un cuestionario general que, entre otros aspectos, recogía información sobre situación sociodemográfica y económica, estilo de vida, entorno social, estado de salud, medicación, actividades de la vida diaria, actividad física, etc.; b) un estudio de la dieta realizada a partir de una historia dietética modificada y validada, constituida por un registro de alimentos de tres días y una frecuencia de consumo

for men, between the waist and hip measurements and the functionality measured by the PPT.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:195-200)

Key words: *Elderly people. Body composition. Functionality.*

de un mes; c) un examen antropométrico, y d) un análisis bioquímico de sangre donde se determinaron hemoglobina, hematocrito, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, albúmina, vitaminas A, E, B₁₂, B₆, D, carotenos y ácido fólico. Además, en el estudio de seguimiento se incluyó una escala de depresión geriátrica y dos pruebas para valorar funcionalidad y estado mental^{6,7}.

El centro español participante en el estudio longitudinal completo fue Betanzos (La Coruña), y nuestro equipo del Departamento de Nutrición de la Universidad Complutense el encargado de llevar a cabo el estudio SENECA en esta localidad. A partir de los datos obtenidos en la muestra española, examinada en 1989 y 1993, se ha elaborado este trabajo cuyo objeto es, en primer lugar, estudiar los cambios en la composición corporal experimentados en el período 1989-1993, y en segundo lugar, analizar la relación existente entre la composición corporal, medida en el estudio de seguimiento, y la funcionalidad valorada por el test de capacidad física y funcionalidad (*Physical Performance Test, PPT*).

Material y métodos

Muestra

La muestra está constituida por 33 hombres y 45 mujeres, nacidos entre 1913 y 1918, y que contaban con datos antropométricos disponibles en el estudio base y en el de seguimiento.

Antropometría

Las medidas antropométricas realizadas por personal entrenado, siguiendo una metodología estandarizada⁴, fueron las siguientes: peso, talla, envergadura, pliegues tricípital y bicípital, y circunferencias corporales (superior del brazo, cadera y cintura).

Para medir la talla se empleó un tallímetro fijado a la pared, de precisión 0,1 cm. Dada la dificultad para medir correctamente la talla en los ancianos por distintos problemas (cifosis, arqueamiento de las piernas, etc.), se tomó como medida alternativa y/o confirmativa la envergadura o longitud de los brazos en cruz. Con una báscula digital electrónica SECA-ALFA de precisión 0,1 kg, se pesó a los individuos en ropa interior, a primera hora de la mañana y en ayunas. Los pliegues tricípital y bicípital se midieron por triplica-

Tabla I

Medidas antropométricas; valores en el seguimiento (1993) y cambios longitudinales (hombres)

	Hombres				
	1993	Cambios (1993-1989)			
	<i>X ± DS</i>	<i>X ± DS</i>	<i>P</i> ₁₀	<i>P</i> ₅₀	<i>P</i> ₉₀
Peso (P) (kg)	73,9 ± 11,4	-3,5 ± 5,0***	-10,7	-3,6	2,1
Talla (T) (cm)	165,1 ± 6,9	0,04 ± 0,76	-1,1	0	1,1
Envergadura (E) (m)	1,7 ± 0,1	-	-	-	-
Pl. tricipital (mm).....	11,8 ± 4,2	-0,74 ± 3,43	-5,1	-0,2	1,9
C. cintura (cm).....	97,9 ± 8,5	-2,1 ± 6,2	-10,5	-2,3	4,9
C. cadera (cm).....	105 ± 6,8	-1,5 ± 3,5*	-5,7	-1,8	2,4
C. sup. brazo (cm).....	28,2 ± 2,7	-1,8 ± 1,4***	-3,2	-1,7	-0,4
RCC ^a	0,94 ± 0,05	-0,006 ± 0,04	-0,06	-0,01	0,05
IMC [P (kg)/T ² (m)].....	27,4 ± 3,8	-1,4 ± 1,8***	-3,9	-1,5	0,3
IMCe [P (kg)/E ² (m)]	25,5 ± 4,7	-	-	-	-
CMB (cm) ^b	24,6 ± 2,1	-1,5 ± 1,5***	-3,2	-1,7	0,01
Masa libre de grasa (kg)	56,1 ± 6,1	-1,6 ± 2,1**	-4,5	-1,6	0,5
% de grasa corporal	24,3 ± 5,3	-1,8 ± 2,0***	-4,1	-1,8	0,3

^a Relación circunferencia de cintura/circunferencia de cadera.
^b Circunferencia muscular del brazo.
Cambios significativos: * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01; *** *p* < 0,001.

Tabla II

Medidas antropométricas; valores en el seguimiento (1993) y cambios longitudinales (mujeres)

	Mujeres				
	1993	Cambios (1993-1989)			
	<i>X ± DS</i>	<i>X ± DS</i>	<i>P</i> ₁₀	<i>P</i> ₅₀	<i>P</i> ₉₀
Peso (P) (kg)	62,4 ± 10,7	-3,4 ± 4,0***	-8,4	-3,2	0,6
Talla (T) (cm)	151 ± 6,6	-0,63 ± 1,42**	-2,7	-0,4	0,6
Envergadura (E) (m)	1,6 ± 0,1	-	-	-	-
Pl. tricipital (mm).....	17,4 ± 4,2	-3,6 ± 4,6***	-12,2	-3,0	1,7
C. cintura (cm).....	88,9 ± 11,7	-3,6 ± 9,2	-14,4	-5,0	7,0
C. cadera (cm).....	103 ± 8,7	-1,9 ± 4,4**	-9,1	-1,9	3,5
C. sup. brazo (cm).....	28,7 ± 3,7	-2,0 ± 2,3***	-4,3	-1,8	-0,1
RCC ^a	0,86 ± 0,09	-0,018 ± 0,09	-0,11	-0,01	0,08
IMC [P (kg)/T ² (m)].....	27,0 ± 4,2	-1,4 ± 1,8***	-3,6	-1,1	0,5
IMCe [P (kg)/E ² (m)]	26,0 ± 4,0	-	-	-	-
CMB (cm) ^b	23,2 ± 3,1	-0,9 ± 2,4*	-2,6	-0,7	1,2
Masa libre de grasa (kg)	39,3 ± 4,9	-1,2 ± 1,3***	-2,8	-1,1	0,01
% de grasa corporal	35,6 ± 7,0	-1,7 ± 2,6***	-4,3	-1,9	0,7

^a Relación circunferencia de cintura/circunferencia de cadera.
^b Circunferencia muscular del brazo.
Cambios significativos: * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01; *** *p* < 0,001.

do en el lado no dominante del cuerpo, utilizando un lipocalibre HOLTAIN con una presión constante de 10 g/mm² de superficie de contacto y precisión 0,2 mm. La circunferencia de la cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y

perpendicularmente al eje del cuerpo. En los casos en que no se pudieron encontrar con facilidad los puntos de referencia (debido, por ejemplo, a un excesivo depósito de grasa) se midió la circunferencia de la cintura en la zona más estrecha sobre el ombligo. El perí-

metro de la cadera se estimó midiendo la máxima circunferencia por encima de los glúteos y siempre perpendicularmente al eje del cuerpo. Todas las circunferencias se midieron por duplicado utilizando una cinta métrica de precisión 1 mm.

A partir de todas las medidas realizadas se calcularon la siguientes expresiones:

— *Índice de masa corporal (IMC)*: [Peso (kg)/talla² (m)]

— *Relación cintura/cadera (RCC)*: [Circunferencia cintura (cm)/circunferencia cadera (cm)]

— *Circunferencia muscular del brazo (CMB)*⁸: CMB(cm) = Circ. superior del brazo (cm) - 0,3142 × Pliegue tricútipal (mm)

— *Masa libre de grasa (MLG)*: calculada según la fórmula de Hume y Weyers (1971)⁹:

Hombres $0,72 \text{ MLG (kg)} = 0,297 \text{ Peso (kg)} + 19,5 \text{ Talla (m)} - 14,013$

Mujeres $0,72 \text{ MLG (kg)} = 0,184 \text{ Peso (kg)} + 34,5 \text{ Talla (m)} - 35,270$

— *Grasa corporal absoluta y relativa*: obtenida a partir de la MLG⁹.

Grasa (kg) = Peso (kg) - MLG (kg)

% de grasa = [Grasa (kg)/Peso (kg)] × 100

Test de capacidad física y funcionalidad

La valoración de la capacidad funcional se realizó a partir de la versión reducida del test de capacidad física y funcionalidad (Physical Performance Test, PPT) desarrollado y validado por Reuben y Siu (1990)¹⁰, que incluye la evaluación de 7 pruebas que simulan actividades de la vida diaria, relacionadas con destreza manual, resistencia, equilibrio y coordinación:

— *Escribir una frase.*

— *Simular la acción de comer*

— *Levantar un libro por encima de la altura de los hombros*

— *Ponerse y quitarse una bata de laboratorio*

— *Recoger una moneda del suelo*

— *Dar una vuelta completa sobre sí mismo*

— *Andar un recorrido —ida y vuelta— de 4,8 m.*

Para cada prueba se estableció una escala de puntuación específica de 0 a 4, siendo el 4 indicativo de mayor capacidad o rapidez para realizar la prueba, salvo para la de girar 360° que se puntuó 0 ó 2 según la mayor o menor dificultad en la ejecución de la misma.

Tratamiento estadístico

Todos los datos obtenidos se sometieron a un tratamiento estadístico que, básicamente, consiste en el cálculo de: a) media y desviación estándar; b) distribución en percentiles, y c) coeficiente de correlación de Pearson, considerándose como significativo en todos los casos un valor de $p < 0,05$.

Discusión

El envejecimiento afecta a la composición corporal del individuo y dificulta la interpretación de las medidas antropométricas en las personas de edad. Por esto, el conocimiento de esas modificaciones corporales, y la cuantificación de las mismas comparándolas con datos de referencia apropiados, resultan especialmente importantes para el mantenimiento de la salud y el estado nutricional de los ancianos así como para el desarrollo de políticas socio-sanitarias eficaces¹¹.

En el período de tiempo transcurrido entre estudio base (1989) y de seguimiento (1993), la composición corporal de los participantes españoles se modificó sustancialmente. En las tablas I y II se recogen dichos cambios así como los valores antropométricos correspondientes al estudio de 1993. La talla no disminuyó en los hombres pero sí en las mujeres (de $152 \pm 6,7$ cm a $151 \pm 6,6$ cm; $p < 0,01$). Esta disminución de la talla con la edad preferentemente en las mujeres, expuesta en algunos estudios^{12,13} aunque no reflejada en otros¹⁴, puede explicarse por la mayor prevalencia de osteoporosis en éstas¹⁵. Por otra parte, el posible efecto de la cohorte superpuesto al puro efecto del envejecimiento, el hecho de que las generaciones mayores sean más bajas que las más jóvenes, que podría confundir la interpretación de los estudios transversales y dificultar la discriminación de los dos efectos en el tamaño corporal, queda controlado en un estudio longitudinal de este tipo.

El peso descendió en ambos sexos significativamente ($p < 0,001$). La diferencia entre los dos años es de $-3,5 \pm 5,0$ kg para hombres y de $-3,4 \pm 4,0$ kg para mujeres, dato que se asemeja al encontrado en otros estudios¹⁶ y supera al detectado en 1993 en el resto de los centros del SENECA¹⁴. Incluso en un 21% de la muestra la pérdida de peso superó los 5 kg (27% de los hombres y 22,5% de las mujeres). Esta disminución, además de ser consecuencia de los cambios netos en la composición del individuo (pérdida de masa muscular, grasa y ósea), podría reflejar también un empeoramiento de la salud¹⁷. En este sentido, el mantenimiento a través del tiempo del peso adecuado se relaciona con un mejor estado de salud y una mayor supervivencia¹⁸.

Al analizar las variaciones que sufrieron los *pliegues* durante los aproximadamente cuatro años que separan las dos partes del estudio, se observó una ligera disminución en las mujeres, significativa para el tricútipal ($20,9 \pm 5,5/17,4 \pm 4,2$ mm, $p < 0,001$), igual que se ha observado en otros estudios^{19,20}.

Las circunferencias de cintura, cadera y superior del brazo disminuyeron igualmente con el paso del tiempo, de forma significativa en ambos sexos, y más acusada en mujeres, como se puede observar en las tablas I y II. El descenso significativo de la circunferencia superior del brazo ($-1,8 \pm 1,4$ cm en hombres y $-2,0 \pm 2,3$ cm en mujeres) y la circunferencia muscular de éste ($-1,5 \pm 1,5$ cm y $-0,9 \pm 2,4$ cm, respectivamen-

te), sugiere una pérdida de masa muscular y concuerda con los resultados del estudio de Delarué y cols.¹²

Las modificaciones antropométricas mencionadas influyen en el descenso del IMC ($p < 0,001$) tanto en hombres como en mujeres ($-1,4 \pm 1,8$ y $-1,4 \pm 1,8$ kg/m², respectivamente). Si consideramos el IMC como un indicador de grasa corporal, con las limitaciones que su interpretación tiene en personas de edad avanzada por los cambios en la composición corporal²¹, estos resultados corroborarían la teoría de que a partir de una cierta edad cesa el aumento en grasa corporal y comienza su retroceso, como se verá posteriormente al analizar los datos de grasa corporal²². Así, para la misma muestra, la prevalencia de obesidad descendió en el período 1989-1993 desde un 38,2% a un 23,6%. A pesar de esta disminución, el valor medio del IMC en Betanzos se sitúa entre los primeros en el *ranking* de los países participantes, tal y como se había observado ya en el estudio base^{14,23}. Además, estas elevadas cifras de IMC concuerdan con la alta ingesta energética que se observa en esta población, colocada también en este sentido entre los primeros países.

La disminución del IMC podría justificarse, en parte, por: a) una disminución del músculo esquelético, reflejada en el descenso, superior en los hombres, de la circunferencia muscular del brazo ($-1,5 \pm 1,5$ cm en éstos y $-0,9 \pm 2,4$ cm en las mujeres, $p < 0,01$); y b) por un descenso en la grasa corporal representado por la modificación del pliegue tricípital y en las mujeres también por un descenso ligero, que no llega a ser significativo, de la RCC ($0,88 \pm 0,06/0,86 \pm 0,09$).

Al igual que el IMC, la MLG ($57,7 \pm 6,1/56,1 \pm 6,1$ kg en hombres, $p < 0,01$) ($40,5 \pm 4,8/39,3 \pm 4,9$ kg en mujeres, $p < 0,001$) y el porcentaje de grasa corporal disminuyeron en el período 1989-1993 para ambos sexos. Estos cambios en las expresiones de composición corporal defienden la hipótesis, ya establecida, de que el aumento progresivo de grasa corporal que tiene lugar durante la primera etapa de edad adulta frena e, incluso, decrece a edades avanzadas y que, igualmente, el envejecimiento lleva consigo una pérdida de masa muscular²⁴.

Para completar el objeto propuesto y conocer en qué medida la composición corporal puede afectar a la funcionalidad de las personas de edad, se analizó la relación entre la puntuación total del PPT, realizada en 68 sujetos (31 hombres y 37 mujeres) y algunas medidas antropométricas de los mismos. La puntuación del PPT, ligeramente superior en los hombres, presenta en ambos sexos una gran dispersión como se refleja en la tabla III (mínimo = 6; máximo = 26) y, aunque ningún individuo tuvo la mínima puntuación (PPT = 0), sólo alrededor de un 25% de la población superó la puntuación de 21. En las mujeres, no se observó asociación alguna entre PPT y antropometría; sin embargo, en los varones, tanto la circunferencia de cintura como la de cadera se correlacionaron negativamente con la prueba de funcionalidad ($r = -0,424$

Tabla III

Test de capacidad física y funcionalidad (PPT). Media y distribución en percentiles. Estudio de seguimiento (1993)

Puntuación total ¹	X ± DS	P ₅	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₅
Hombres	19,1 ± 4,1	8,6	17,5	20,0	22,0	23,0
Mujeres.....	17,8 ± 3,7	10,3	15,3	18,5	19,0	23,0

¹ Máxima funcionalidad = 26; mínima funcionalidad = 0.

y $-0,475$, respectivamente; $p < 0,05$). Además, entre PPT y pliegue bicipital la correlación fue casi significativa. En conclusión, valores altos de circunferencias de cintura y cadera, asociados con un mayor acúmulo central de grasa, parecen relacionarse con una menor funcionalidad en los hombres, de forma que la obesidad central podría comportarse, también en este sentido, como un aspecto negativo que influiría en una peor calidad de vida y una mayor dependencia.

Aunque en estudios recientes se ha observado que un IMC elevado se puede comportar como importante factor independiente de riesgo en la discapacidad funcional^{25,26}, y que un IMC bajo se relaciona igualmente con una peor funcionalidad, sin estar esto último comprobado para los ancianos de vida independiente²⁷, en la muestra de Betanzos no se encontró ninguna asociación entre PPT y dicho índice para cada uno de los subgrupos muestrales determinados según el grado de adiposidad.

Bibliografía

- Rosenberg IH y Miller JW: Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55:S1237-S1243.
- Rosenberg IH: Nutritional assessment of elderly populations: Measure and function. En: Nutritional assessment of elderly populations. Rosenberg IH (ed.). Raven Press. Nueva York, 1995:304-306.
- Evans WJ: Effects of aging and exercise on nutrition needs of the elderly. *Nutr Rev*, 1996, 1(54):535-539.
- De Groot CPGM y Van Staveren WA: Nutrition and the elderly. An European collaborative study in cooperation with the World Health Organization (WHO-SPRA) and the International Union of Nutritional Sciences (IUNS), committee on geriatric nutrition. Manual of operations. EURONUT report 11. Wageningen. Holanda, 1988.
- Van't Hof MA y Burema J: Assessment of bias in the SENECA study. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50(suppl. 2):4-8.
- Haller J, Weggemans RM, Ferry M y Guigoz Y: Mental health: Minimal State Examination and Geriatric Depression Score of elderly Europeans in the SENECA study of 1993. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50(suppl. 2):S112-S116.
- Schroll M, Bjornsbo-Schroll K, Ferry M y Livingstone MBE: Health and physical performance of elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50(suppl. 2):105-111.
- Jelliffe DB: Assessment of the nutritional status of the community. WHO, monograph n° 53. Ginebra, 1966.
- Womersley J y Durin JVGA: A comparison of skinfold method with extent of overweight and various weight-height relationships in the assessment of obesity. *Br J Nutr*, 1977, 38:271-284.

10. Reuben DB, Mor V, Laliberte L y Hiris J: A hierarchical exercise scale to measure function at the Advanced activities of daily living (AADL) level. *J Am Geriatr Soc*, 1990, 38:855-861.
11. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ y Vellas B: Bioelectric and anthropometric assessments and reference data in the elderly. *J Nutr*, 1993, 123:449-453.
12. Delarué J, Constans T, Malvy D, Pradignac A, Conet C y Lamisse F: Anthropometric values in an elderly French population. *Br J Nutr*, 1994, 71:295-302.
13. Noppa H, Andersson M, Bengtsson C, Bruce A e Isaksson B: Longitudinal studies of anthropometric data and body composition. The population study of women in Göteborg, Sweden. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33:155-162.
14. De Groot LCPGM, Enzi G, Perdigo AL y Deurenberg P: Longitudinal changes in anthropometric characteristics of elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50(suppl. 2):9-15.
15. Raisz LG: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *New Engl J Med*, 1988, 318:818-828.
16. National Center for Health Statistics. Havlick RJ, Liu BM, Kovar MG y cols.: Health Statistics on older persons. United States 1986. Vital Health Statistics. series 3, no 25. DHHS Pub no (PHS) 87-1409. Public Health Service. Washington US Government Printing Office, 1987.
17. Wilson MM y Kaiser FE: Nutrition in women. *Facts and Research in Gerontology*, 1995:S181-S204.
18. Deeg DHJ, Miles TP, Van Zonneveld RJ y Curb JD: Weight change, survival time and cause of death in Dutch elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, 1990, 10:97-111.
19. Burr ML y Phillips KM: Anthropometric norms in the elderly. *Br J Nutr*, 1984, 51:165-169.
20. Jacques PF, Must A, Otradovec L y Russell RM: Anthropometric indices of adiposity in elderly males and females. *Age and Nutrition*, 1991, 3(2):141-145.
21. Melchionda N, Gatto MRA, Enzi G, Parenti M, Pasquali R, Babini AC y Crepaldi G: Issues relative to anthropometry of the elderly. *Age and Nutr*, 1992, 1(3):33-53.
22. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C y Charrand A: Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*, 1991, 45:13-21.
23. De Groot LCPGM, Van Staveren WA y Hautvast JGAJ (eds.): Euronut—SENECA. Nutrition and the elderly in Europe. *Eur J Clin Nutr*, 1991, 45(suppl3):S1-S96.
24. Muller DC, Elahi D, Sorkin JD y Andres R: Muscle mass: its measurement and influence on aging. En: Nutritional assessment of elderly populations. Rosenberg IH (ed). Raven Press. Nueva York, 1995:50-62.
25. Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, Cauley JA, Seely DG, Fox KM y Cummings SR: Correlates of impaired function in elder women. *J Am Geriatr Soc*, 1994, 42:481-489.
26. Seeman TE, Charpentier PA, Berkman LF, Tinetti ME, Guralnik JM, Albert M, Blazer D y Rowe JW: Predicting changes in physical performance in a high-functioning elderly cohort: MacArthur Studies of successful aging. *J Gerontol*, 1994, 49:97-108.
27. Manandhar MC: Functional ability and nutritional status of free-living elderly people. *Proc Nutr Soc*, 1995, 54:677-691.

Unión bilirrubina-albúmina en recién nacidos a término sometidos a nutrición parenteral total

F. Domínguez Ortega, G. González Azpeitia y E. Domenech Martínez*

Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de las Palmas de G. C.

* Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

Resumen

Evalúamos la influencia de los niveles de lípidos plasmáticos aportados en la nutrición parenteral sobre la unión bilirrubina-albúmina de 12 recién nacidos a término portadores de patologías severas. Como controles se seleccionaron 2 grupos de igual número de neonatos, pero que estaban alimentados con lactancia materna o artificial.

La capacidad de reserva de unión de la albúmina descendió en los recién nacidos sometidos a nutrición parenteral (52,3 frente a 72,9/73,5). Esta disminución se correlacionó con mayores concentraciones de ácidos grasos libres ($r = 0,9234$, $p < 0,001$), colesterol ($r = 0,9049$, $p < 0,001$) y triglicéridos ($r = 0,8802$, $p < 0,001$).

La clara influencia de los parámetros lipídicos estudiados sobre la unión bilirrubina-albúmina nos invita a pensar en el uso sistemático de heparina para movilizar la lipoproteína-lipasa del endotelio vascular y promover un mejor manejo de los lípidos en los neonatos a término, sobre todo si existe hiperbilirrubinemia importante.

(Nutr Hosp 1997, 12:201-205)

Palabras clave: Recién nacido. Bilirrubina. Nutrición parenteral. Lípidos.

Introducción

Nos separan 92 años del momento en que Schmorl realizó la primera descripción anatomopatológica del Kernicterus¹. Ya en la década de los 50, Mollison y Cutbush² y, posteriormente, Hsia y cols.³, demostraron la asociación entre la hiperbilirrubinemia no conjugada severa y el daño neurológico.

Correspondencia: Dr. Francisco Domínguez Ortega.
Departamento de Pediatría.
Hospital Materno-Infantil. Secretaría 3.ª planta.
Avda. Marítima, s/n.
35016 Las Palmas.

Recibido: 2-V-1995.
Aceptado: 27-XII-1996.

BILIRUBIN ALBUMIN BINDING IN TERM NEWBORNS SUBJECTED TO TOTAL PARENTERAL NUTRITION

Abstract

We evaluate the influence of plasma lipid levels supplied in parenteral nutrition, on the bilirubin-albumin binding of 12 term newborns with severe pathologies. As controls we selected 2 groups of an equal number of newborns who were receiving maternal or artificial lactation.

The reserved albumin binding capacity decreased in newborns subjected to parenteral nutrition (52.3 versus 72.9/73.5). This decrease correlated positively with greater concentrations of free fatty acids ($r = 0.9234$, $p < 0.001$), cholesterol ($r = 0.9049$, $p < 0.001$), and triglycerides ($r = 0.8802$, $p < 0.001$).

The clear influence of the studied lipid parameters on the bilirubin albumin binding, invites us to consider the systematic use of heparin for the mobilization of lipoprotein-lipase from the vascular endothelium and to promote a better management of lipids in term newborns, especially if there is an important hyperbilirubinemia.

(Nutr Hosp 1997, 12:201-205)

Key words: Newborn. Bilirubin. Parenteral nutrition. Lipids.

Hansen y Bratlid recogían en 1986 las dos grandes directrices en las que divergen las líneas de investigación en las hiperbilirrubinemias neonatales⁴. Por una parte, tenemos la confirmación del paso de macromoléculas marcadas con radioisótopos⁵ a través de la barrera hematoencefálica (BHE) en situaciones como la asfixia⁶, hiperosmolaridad^{7,8} e hipertensión⁹. Iguales resultados se han obtenido cuando se provoca hiperosmolaridad mediada por urea¹⁰ y D-arabinosa¹¹ o con la acidosis respiratoria obtenida por inhalación de aire enriquecida con CO₂.

En la otra vertiente tenemos que la bilirrubina (BB) libre pasa libremente la BHE, hecho que constató Silverman y cols. en 1956 al observar una gran incidencia de Kernicterus en prematuros tratados con sulfisoxazol¹², dado que como demostró Odell¹³, este fármaco

es capaz de desplazar a la BB de sus locus de unión con la albúmina. Es más, en ratas Hagase, portadoras de hipoalbuminemia, la BB pasa libremente a través de la BHE. El desarrollo de distintos experimentos en busca de fármacos agonistas de la unión bilirrubina-albúmina (UBA) constató tal efecto en la gentamicina¹⁴, o la cefoperazona¹⁵.

Bajo estas premisas, también el aporte de nutrientes por vía parenteral fue puesto en tela de juicio. En 1972, Thiessen y cols.¹⁶ observaron que los ácidos grasos libres (AGL) son capaces de desplazar *in vitro* a la BB de su unión con la albúmina; no obstante, no fue hasta 1976¹⁷ cuando se estudió *in vivo* el efecto de la administración de emulsiones de grasas intravenosas. *In vitro*, la adición de Intralipid ocasionaba un incremento en la afinidad de la UBA, con fijación de la BB a las propias grasas; por el contrario, *in vivo*, la rápida metabolización del Intralipid aumentaba la concentración de AGL con el efecto ya mencionado.

El hecho probado de que en los RN pretérmino sometidos a NPT experimentan un incremento de los niveles de AGL debido al deficiente aclaramiento plasmático de lípidos¹⁸, y que esta circunstancia conlleva un bloqueo de los locus primarios de unión de la albúmina¹⁷, nos ha motivado para investigar la UBA en el neonato a término ante las modificaciones del perfil lipídico sérico inducidas por la NPT.

Material y métodos

Seleccionamos 3 grupos de RN a término que permanecieron por distintas causas en nuestra unidad un período mínimo de 6 días.

El grupo 1 estuvo formado por 12 RN con un peso medio al nacimiento de 3.040 ± 414 g, sin patología objetivable y que recibieron lactancia materna exclusiva. El grupo 2 lo compuso 12 RN sanos con un peso medio de 3.132 ± 288 g que recibieron nutrición parenteral total, mientras el grupo 3 se configuró con 12 RN de 3.140 ± 406 g de peso, con distintas patologías que se reflejan en la tabla I y que recibieron NPT exclusiva, según el protocolo en uso en nuestra unidad y que contempla el inicio del aporte de grasas al tercer día de vida a ritmo de 0,5 g/kg/día, con incremento diario de 0,5-1 g/kg/día hasta un máximo de 3 g/kg/día.

A todos los pacientes se les hizo una determinación inicial dentro de las primeras 12 horas y otro al 6.º día, en las que se evaluó las concentraciones de colesterol total (CLT), AGL, triglicéridos (TGC), lípidos totales (LT), albúmina (ALB), BB indirecta (BBI), BB directa (BBD) y capacidad de reserva de unión de la albúmina (CRUA). Se utilizaron kits comerciales de Sigma Diagnostics a excepción de la CRUA, para la cual se empleó el test del ácido 2-(4'-hidroxibenzeno) benzoico (HBABA). Para el análisis colorimétrico se hizo uso de un espectrofotómetro de doble haz Uvikon 810-P controlado por ordenador IBM compatible.

Tabla I

Distribución por patologías, pesos y edades gestacionales de los pacientes del grupo 3

Patología	Peso (gramos)	Edad gestacional (semanas)
Estenosis recto-sigmoidea ...	3.900	38
Atresia esofágica.....	3.500	41
Sepsis	2.800	39
Neumonía connatal	2.580	39
S. Aspiración Meconial	2.550	40
Hernia diafragmática	3.000	40
Onfalocela.....	2.700	41
Atresia duodenal	3.130	39
Asfixia perinatal.....	3.200	41
Sepsis	2.610	38
Coartación aórtica crítica.....	3.300	39
Malformación adenomatoide quística	2.850	40

En el estudio estadístico se empleó la "t" de Student para muestras apareadas, el análisis de la varianza de una vía con el test de discriminación múltiple de Newman-Keuls, el coeficiente de correlación lineal de Pearson con cálculo de la ecuación de las rectas de regresión y el test de contraste entre coeficientes de regresión cuya fórmula es la siguiente:

$$\text{Error standard } (R_a - R_b) = \sqrt{\frac{1}{n_a - 3} + \frac{1}{n_b - 3}}$$

Resultados

En la tabla II podemos observar los resultados globales de los valores de cada parámetro analizado, tanto en la muestra inicial como al 6.º día.

Inicialmente investigamos cómo ha influido la alimentación recibida en cada grupo, constatando que en el grupo 1 hubo un incremento en las concentraciones de TGC y AGL obtenidas al principio y al final del estudio ($t = -3,48$, $p < 0,01$; $t = -4,93$, $p < 0,001$), sucediendo de forma idéntica en el grupo 2 ($t = -5,25$, $p < 0,001$; $t = -3,83$, $p < 0,01$). En cambio, en el grupo 3 no sólo se incrementó la proporción de TGC y AGL ($t = -10,76$, $p < 0,001$; $t = -10,41$, $p < 0,001$), sino también la de LT y CLT ($t = -15,45$, $p < 0,001$; $t = -9,68$, $p < 0,001$) por lo que la CRUA disminuyó sensiblemente en los pacientes que recibieron NPT ($t = 9,84$, $p < 0,001$), sin que observásemos disminución en la concentración de albúmina.

Resulta evidente que, en el período neonatal precoz, en el que situamos nuestro trabajo, la BB indirecta tiene que incrementarse entre los dos extremos analizados, hecho que queda reflejado en la figura 1. Lo que sí nos sorprendió fue encontrar diferencias entre las concentraciones de BB directa final en los pacien-

Tabla II

Valores iniciales y al 6.º día de los parámetros analizados y su distribución por grupos

Parámetro	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	1 día	6 días	1 día	6 días	1 día	6 días
TGC (mg/dl).....	57,4 ± 4,18	64,0 ± 6,29	53,7 ± 6,28	71,8 ± 11,2	58,0 ± 7,32	116,2 ± 18,5
AGL (mEq/l).....	0,43 ± 0,05	0,54 ± 0,06	0,49 ± 0,05	0,57 ± 0,06	0,48 ± 0,05	1,13 ± 0,21
LT (mg/dl).....	261 ± 19,6	273 ± 13,7	256,3 ± 8,89	270,7 ± 13,4	258,1 ± 7,64	389,3 ± 33,2
CLT (mg/dl).....	78,6 ± 8,58	86,5 ± 11,7	82,5 ± 11,1	93 ± 8,55	75,8 ± 14,1	133,5 ± 17,4
ALB (g/dl).....	3,45 ± 0,30	3,59 ± 0,28	3,40 ± 0,32	3,35 ± 0,29	3,28 ± 0,29	3,34 ± 0,27
CRUA (%).....	74,3 ± 3,43	72,9 ± 3,68	73,9 ± 3,88	73,5 ± 4,22	74,0 ± 4,28	52,3 ± 7,47
BBI (mg/dl).....	1,95 ± 0,30	7,3 ± 1,75	2,28 ± 0,58	6,04 ± 1,89	1,89 ± 0,49	5,94 ± 1,81
BBD (mg/dl).....	0,37 ± 0,12	0,4 ± 0,6	0,34 ± 0,10	0,3 ± 0,9	0,28 ± 0,09	1,23 ± 0,31
BBDPC.....						0,32 ± 0,09

BBDPC: Bilirrubina directa postcentrifugación.

tes del grupo 3 ($t = -8,31$, $p < 0,001$), por lo que siguiendo las recomendaciones de Shennan y cols.¹⁹, procedimos a ultracentrifugar estos sueros para evitar interferencias ocasionadas por el Intralipid, siendo entonces los resultados más lineales con los iniciales (fig. 2).

El análisis de la varianza realizado con todos los parámetros iniciales no reveló modificaciones en la homogeneidad de la población estudiada. El mismo procedimiento realizado sobre los resultados finales

demonstró que el tipo de alimentación ejercía una clara influencia sobre la CRUA ($F = 59,57$, $p < 0,001$), a expensas del grupo 3 (fig. 3).

En este sentido buscamos que otros parámetros eran influidos por el tipo de alimentación, constataando como los TGC ($F = 55,72$, $p < 0,001$), AGL ($F = 74,44$, $p < 0,001$), LT ($F = 112,34$, $p < 0,001$) y CLT ($F = 46,49$, $p < 0,001$) del grupo 3 resultaban significativamente superiores a los de los grupos control (fig. 4).

La disminución de la CRUA se correlacionó principalmente con los AGL ($r = 0,9234$, $p < 0,001$) y, en menor proporción, con los TGC ($r = 0,8802$, $p < 0,001$) y con el CLT ($r = 0,9049$, $p < 0,001$).

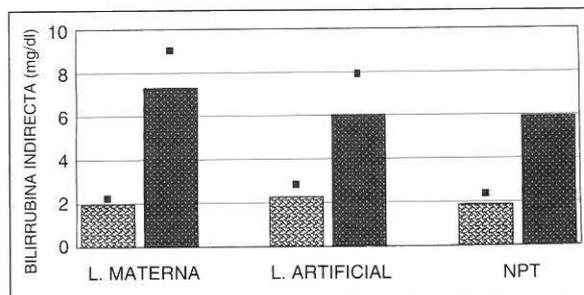


Fig. 1.—Niveles de la bilirrubina indirecta al 1.º y 6.º día en los distintos grupos según el tipo de nutrición.

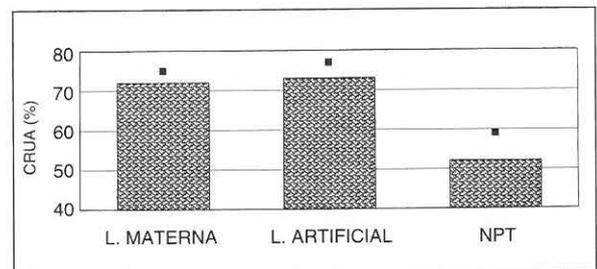


Fig. 3.—Resultados del CRUA en los distintos grupos.

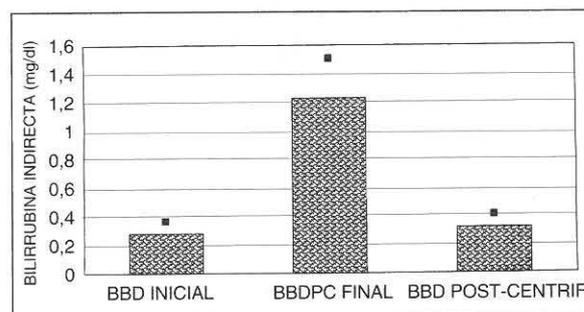


Fig. 2.—Resultados de la bilirrubina directa en el grupo alimentado con nutrición parenteral.

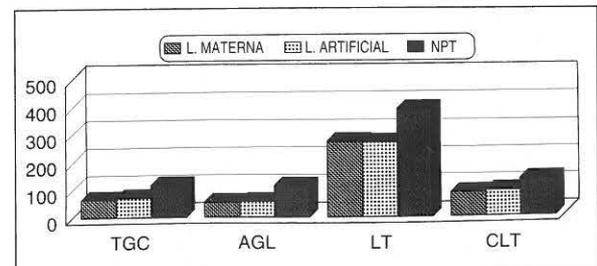


Fig. 4.—Resultados de los distintos parámetros según el tipo de alimentación aportada.

El contraste entre las diferencias de estos coeficientes de correlación no mostró diferencias significativas.

En los grupos 1 y 2, dada la ausencia de patología, no se realizaron otras determinaciones dado que se aprovecharon extracciones rutinarias. En los pacientes del grupo 3, sometidos a vigilancia intensiva, se llevaron a cabo controles gasométricos, ionogramas y hematométrías sin hallazgos fuera de la normalidad al 6.º día de vida.

Discusión

No cabe la menor duda que el aporte exógeno de nutrientes va a condicionar los parámetros séricos de los distintos principios inmediatos y sus metabolitos principales.

La ausencia de diferencias entre cada parámetro estudiado en situación basal nos invita a pensar que el metabolismo lipídico y la movilización de grasas en el período neonatal inmediato posee una cierta homogeneidad, imprescindible para poder analizar las modificaciones surgidas con cada modalidad de nutrición. En los grupos de pacientes que llevaron lactancia materna y artificial, el incremento de AGL puede ser ficticio, ya que en las primeras 24 horas el recién nacido cambia su sistema metabólico y, en sustitución de la glucosa, emplea AGL disminuyendo su concentración sérica para, con el aporte de carbohidratos, normalizarse a los pocos días²⁰.

Los niveles de TGC se incrementaron en los grupos 1 y 2, lo cual es perfectamente atribuible al aporte externo y posterior incorporación de los quilomicrones, pero hemos de decir que el estrés del parto y horas subsiguientes pueden, al igual que el sufrimiento fetal y la hipoxia materna, incrementar los niveles por movilización de grasas y transporte por las VLDL debido a la liberación de catecolaminas²¹.

Los cambios observados en el grupo 3 en cuanto a los niveles de AGL, TGC, LT y CLT son perfectamente equiparables a los encontrados por autores como Kao y cols.²², para RN, con edad gestacional superior a 32 semanas, máxime teniendo en cuenta que este autor empleó un protocolo de NPT similar al nuestro, no haciendo uso de la heparina junto a la perfusión de grasas.

El desplazamiento de la BB de su unión con la albúmina cuando se incrementan los AGL no es algo nuevo¹⁶, pero sí nos sorprende que esto, en nuestros pacientes, sea debido a un déficit de aclaramiento de lípidos plasmáticos que, autores como Sheenan¹⁹, no observan en RN a término.

Aunque constatamos la existencia de unos niveles significativos de correlación entre los parámetros lipídicos estudiados (TGC, AGL, CLT y LT), el mayor índice lo obtuvimos con los AGL ($r = 0,9234$, $p < 0,001$). Los TL, al ser expresión del incremento global de grasas circulantes, no nos aclaran nada, ya que los TGC y el CLT también se correlacionaron con la

CRUA ($r = 0,8802$, $r = 0,9049$, $p < 0,001$ respectivamente), no pudiendo demostrar su heterogeneidad el contraste de los mismos.

Si el objeto de nuestro estudio fuesen los neonatos pretérmino, nuestras conclusiones no se apartarían mucho de las obtenidas por Spear²³. Otra diferencia entre nuestros pacientes y aquellos sujetos a estudios similares es la utilización conjunta de heparina con la NPT, hecho controvertido en neonatos a término. La heparina puede afectar el proceso de aclaramiento plasmático mediante la liberación de lipoproteín-lipasa del endotelio vascular, añadiéndose así al pool de enzimas lipolíticas plasmáticas circulantes²³.

Habida cuenta de los resultados, nos deberíamos plantear el hecho de que aquellos RN a término sometidos a NPT, lo cual ya indica que son portadores de una patología de cierta entidad, y que presenten una hiperbilirrubinemia, sean candidatos a un seguimiento más cercano e, incluso, una terapia más agresiva en evitación de secuelas neurológicas irreparables. Por otra parte, queda abierto un camino para indagar la efectividad de la heparina en términos con NPT.

Bibliografía

- Schmorl G: Kenntnis des icterus neonatorum. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1903, 6:109.
- Mollison PL y Cutbush M: Hemolytic disease of the newborn: criteria of severity. *Brit Med J*, 1949, 247:668.
- Hsia YY, Allen FH, Cellis SS y Diamond LK: Erythroblastosis Fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to Kernicterus. *New England J Med*, 1952, 247:668.
- Hansen TWR y Bratlid D: Bilirrubina y toxicidad cerebral. *Acta Paed Scand*, 1986, 3:557-566.
- Chiueh CC, Sun L, Kopin IJ y cols.: Entry of [3H] norepinephrine, [125I] albumin and Evans Blue from blood into brain following unilateral osmotic opening of the brain. *Res*, 1978, 145:291-301.
- Burgess GH, Oh W, Bratlid D y cols.: Effects of brain blood flow on brain bilirubin deposition in newborn piglets. *Pediatr Res*, 1985, 19:691-696.
- Rapoport SI, Frederiks WR; Ohno K y cols.: Quantitative aspects of reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol*, 1980, 238:R421-R431.
- Rapoport SI: Reversible osmotic opening of the blood-brain barrier for experimental and therapeutic purposes. *RL & Maisels Le MJ*, 1983:116-124.
- Zylan YZ y Gokhan N: Water and electrolyte content of rabbit brain after opening the blood-brain barrier by acute hypertension. *Exp Neurol*, 1985, 87:198-205.
- Burgess GH, Stonestreet BH, Cashore WJ y Oh W: Brain bilirubin deposition and brain blood flow during acute urea induced hyperosmolality in newborn piglets. *Pediatr Res*, 1985, 19:537-542.
- Levine RL, Fredericks WR y Rapoport SI: Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics*, 1982, 69:255-259.
- Silverman WA, Andersen DH y Blanc WA: A difference in mortality rat and incidence of Kernicterus among premature alloted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatric*, 1956, 18:614.
- Odell GB: The distribution and toxicity of bilirubin. *Pediatrics*, 1970, 46:16.
- Woods JT, Bryan LE, Chan G y cols.: Gentamicin and albumin-bilirubin binding. An in vivo study. *J Pediatr*, 1976, 89:483-486.

15. Cashore WJ, Funato M y Peter G: Bilirubin displacement from albumin by beta-lactam antibiotics. *Pediatr Res*, 1982, 16:122A.
16. Thiessen H, Jacobsen J, Brodersen R: Displacement of albumin-bound bilirubin by fatty acids. *Acta Paed Scand*, 1972, 61:285-288.
17. Andrew G, Chan G y Schiff D: Lipid metabolism in the neonate. II. The effect of Intralipid on bilirubin in vitro and in vivo. *J Pediatr*, 1976, 88:279-284.
18. Andrew G, Chan G y Schiff D: Lipid metabolism in the neonate. I. The effects of Intralipid infusion on plasma trygliceride and free fatty acids concentrations in the neonate. *J Pediatr*, 1976, 88:273-278.
19. Sheenan AT, Cherian AG, Angel A y Bryan MH: The effect of Intralipid on the stimulation of serum bilirubin in the newborn infant. *J Pediatrics*, 1976, 88:285-288.
20. Harris RJ: Nonsterified fatty acids and glucose levels in healthy and hipoxemic newborn infants. *J Pediatr*, 1974, 84:578-584.
21. Martinsen K, Ehnholm C, Huttunen JK y cols.: Intrapartum stress lowers the concentration of high density lipoprotein cholesterol in chord plasma. *Eur J Clin Invest*, 1981, 11:351-354.
22. Kao LC, Cheng MH y Warburton D: Tryglicerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr*, 1984, 104:429-435.
23. Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, McNelis WG y cols.: Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr*, 1988, 112:94-98.

Estado nutricional de pacientes con infección por VIH. Evolución espontánea durante un ingreso hospitalario

D. del Olmo, V. Alcázar, R. Barba*, C. Fernández, M. A. Koning y C. Vázquez

*S. de Endocrinología y Nutrición. * S. Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.*

Resumen

Fundamento: Evaluar el estado nutricional de los pacientes VIH positivos que ingresan en el hospital por algún proceso agudo, y su variación, sin soporte nutricional, durante el ingreso.

Métodos: Estudio prospectivo de pacientes VIH positivos. Valoración nutricional (al ingreso y al alta): 1) antropométrica (peso talla, pliegue tricéptico, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo) y 2) bioquímica (albúmina, colesterol, triglicéridos, linfocitos, prealbúmina y transferrina). Estudio estadístico: comparación de medias pareadas y test de la chi al cuadrado.

Resultados: 60 pacientes. Edad media: $32 \pm 4,8$ años, 76% varones y 23% mujeres. Estadio: sida 84,8%; no sida 15,2%. Causa principal de ingreso: infección (80%). Estancia media: 14 días $\pm 9,5$. Valoración nutricional inicial: normal 1,7%, desnutrición proteica: 5,3%, desnutrición calórica: 38,5%, desnutrición mixta: 54,3%. El 85% de los pacientes referían pérdida de peso. Se realizó seguimiento en 21 pacientes (35%). No existieron diferencias significativas en los parámetros antropométricos ni bioquímicos, excepto en los niveles de prealbúmina y transferrina que mejoraron ($p < 0,001$). Valoración nutricional al alta: normal: 9,5%, desnutrición calórica: 66,5%, desnutrición mixta: 23,7%. No hubo casos de desnutrición proteica.

Conclusiones: La gran mayoría de los pacientes VIH+ que ingresan están desnutridos y después de la curación del proceso agudo permanecen desnutridos el 90,5%. Los datos antropométricos, albúmina, colesterol y triglicéridos no varían durante su estancia hospitalaria a pesar del tratamiento y la mejoría clínica. El incremento de las proteínas de vida media corta dependen del control de la infección, por lo que no son buenos parámetros de seguimiento nutricional en estos pacientes.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:206-209)

Palabras clave: SIDA. VIH. Valoración nutricional. Desnutrición.

Correspondencia: D. del Olmo.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Severo Ochoa.
Leganés. Madrid.

Recibido: 2-XII-1996.
Aceptado: 2-I-1997.

NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH AN HIV INFECTION. SPONTANEOUS EVOLUTION DURING A HOSPITAL STAY

Abstract

Basics: Evaluate the nutritional status of HIV positive patients who are admitted to hospital for some acute process, and their evaluation, without nutritional support, during the admission.

Methods: Prospective study in HIV positive patients. Nutritional evaluation (on admission and on release): (1) anthropometric (weight, size, triceps, fold, circumference of the arm, and muscular circumference of the arm), and (2) biochemical (albumin, cholesterol, triglycerids, lymphocytes, pre-albumin, and transferrin). Statistical study: comparison of the paired means and chi squared test.

Results: 60 patients. Mean age 32 ± 4.8 years, 76% men and 23% women. Staging: AIDS 84.8%, non-AIDS 15.2%. Main reason for admission: Infection (80%). Mean stay: 14 days ± 9.5 . Initial nutritional evaluation: normal: 1.7%, proteinic malnutrition: 5.3%, caloric malnutrition: 38.5%, mixed malnutrition: 54.3%, 85% of the patients refer weight loss. 21 patients (35%) were followed up. There were no significant differences in the anthropometric nor in the biochemical parameters, except in the levels of pre-albumin and transferrin, which improved ($p < 0.001$). Nutritional evaluation on release: normal: 9.5%, caloric malnutrition: 66.5%, mixed malnutrition: 23.7%. There were no cases of proteinic malnutrition.

Conclusions: The vast majority of the HIV + patients who are admitted, are malnourished, and after curing the acute process, 90.5% of them remain malnourished. The anthropometric measurements, albumin, cholesterol, and triglycerides do not vary during the hospital admission, despite the treatment and the clinical improvement. The increase of proteins with a short half life is due to controlling the infection, which is why these are not good parameters for the nutritional evaluation in these patients.

(*Nutr Hosp* 1997, 10:206-209)

Key words: AIDS. HIV. Nutritional evaluation. Malnutrition.

Introducción

La malnutrición es un problema muy frecuente en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en fases precoces de la enfermedad^{1,2}. Hasta un 18% de los diagnósticos de sida se realizan con el criterio del CDC (Center of Disease Control) de pérdida de más del 10% del peso habitual³. Desde hace tiempo se sabe que la desnutrición afecta de forma deletérea a la función del sistema inmune, y que puede, por sí misma, conducir a la muerte, por lo que en los pacientes con sida tiene una especial importancia^{2,4-7}.

Se ha implicado muchos factores en la patogenia de la malnutrición asociada al VIH^{4,8}: la ingesta suele estar disminuida^{9,10}; la malabsorción es muy frecuente y precoz^{4,11}; parece existir un aumento del gasto energético basal, no sólo asociado a la existencia de infecciones oportunistas sino también en fases de estabilidad clínica^{12,13}. Se ha establecido dos patrones de pérdida de peso, aguda y crónica¹⁴. La pérdida de peso crónica se ha asociado a hipermetabolismo y malabsorción. En general aparece en pacientes sin infecciones oportunistas y su tratamiento es difícil. La pérdida aguda está en relación, casi exclusivamente, con la presencia de infecciones oportunistas. Puede preceder en 15-30 días a los síntomas propios de la infección y constituye por tanto un buen signo de alarma para el médico. Su causa fundamental es la disminución de la ingesta^{4,10}.

La mayoría de los pacientes con infección por VIH que ingresan en el hospital lo hacen por algún proceso agudo. Para conocer la variación espontánea del estado nutricional de estos pacientes durante su ingreso se realiza una valoración antropométrica y bioquímica en el momento en el que ingresan y al alta. Nuestro objetivo era comprobar que la recuperación sin soporte nutricional es parcial e incompleta y concienciar al resto de los profesionales de la importancia del estado nutricional en el pronóstico a corto y largo plazo de la infección por VIH.

Material y métodos

Muestra: Se estudian 60 pacientes con infección VIH que ingresan en nuestro hospital entre los meses de julio a septiembre de 1995. El diagnóstico de sida se estableció según los criterios del CDC de diciembre de 1992. Los pacientes para los que se había solicitado específicamente una valoración de la Sección de Nutrición no se incluyeron en la muestra; por lo tanto, solamente se analizaron aquellos casos, captados desde su ingreso, a los que no se les había solicitado ninguna intervención nutricional.

Valoración antropométrica: A todos los pacientes se les realizó una historia nutricional en la que se recogía su peso habitual y si había existido pérdida de peso en cuantía y en tiempo. Se obtienen la talla y el peso, a partir de los cuales se calcula el IMC (índice de masa

corporal) por la fórmula peso/talla al cuadrado. Mediante una exploración física se miden pliegue tricípital (PT con caliper metálico Holtain Ltd.), circunferencia del brazo (CB, mediante cinta métrica) y circunferencia muscular el brazo (CMB, como el resultado de CB-PT [cm] x 3,1416) en el momento del ingreso (inicial) y al alta (final).

Valoración bioquímica: se extrae sangre venosa en ayunas de 12 horas para la determinación de albúmina, prealbúmina, transferrina, linfocitos, colesterol y triglicéridos.

Valoración nutricional global: se utilizó la escala de Chang de 1984 con una modificación, introducida para este estudio: no se tienen en cuenta los valores de linfocitos ya que existe una depleción severa en casi todos los pacientes, y en su lugar, se puntúa la prealbúmina.

Estadística: se aplica estadística básica, comparación de medias para datos pareados y test de la chi al cuadrado. Los resultados se presentan como la media \pm la desviación estándar.

Resultados

Fueron estudiados 60 pacientes, 46 varones (76,7%) y 14 mujeres (23,3%), con edad media de 32 años \pm 4,8 años. El 84,8% cumplían criterios de sida. La causa del ingreso fue una infección oportunista en el 82,7% de los casos (tabla I) y la estancia media hospitalaria 14 \pm 9,5 días. El 85% de los pacientes refería una pérdida de peso previa al ingreso que era severa en el 39,6%, moderada en 15,1% y leve en el 30,2% restante. El porcentaje medio de pérdida de peso era de 11,42 \pm 9,3%.

Tabla I

Motivos de ingreso de los pacientes (n = 58)

	Número	Porcentaje
Neumonía.....	24	41,3
Bacteriana.....	15	
Pneumocystic carinii.....	6	
Tuberculosis.....	3	
Tuberculosis extrapulmonar.....	5	8,6
Infección por <i>Salmonella</i> sp.	4	6,9
Síndrome febril autolimitado.....	3	5,2
Infección por MAI.....	2	3,4
Candidiasis esofágica.....	2	3,4
Retinitis por CMV.....	2	3,4
Toxoplasmosis cerebral.....	2	3,4
VHZ diseminado.....	1	1,7
Sepsis estafilocócica.....	1	1,7
Lúes secundaria.....	1	1,7
LMP.....	1	1,7
Causas no infecciosas.....	10	17,2

MAI: *Mycobacterium avium intracelulare*.

CMV: citomegalovirus. VHZ: virus herpes zoster.

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La valoración nutricional inicial demostró que el 98,3% de los pacientes estaban desnutridos. El tipo de desnutrición observada fue: calórica en el 38,5% (10,5% leve, 17,5% moderada y 10,5% severa), proteica leve en 5,3% (sin que existiera ningún caso de desnutrición proteica moderada ni severa) y mixta en el 54,3% (10,5% leve, 33,3% moderada y 10,5% severa). Estos resultados se resumen en la fig. 1. El peso medio inicial era de $58,3 \pm 12,5$ kg; el IMC medio de $20,5 \pm 4,1$ kg/m²; el PT de $8,56 \pm 4,40$ mm; la CB y la CMB de $24,47 \pm 4,14$ cm y $21,88 \pm 3,61$ cm respectivamente. La concentración media de albúmina fue de $3,2 \pm 0,6$ mg/dl; de colesterol $142,4 \pm 54,8$ mg/dl; triglicéridos $206,8 \pm 171,8$; linfocitos $714,5 \pm 605,3$ mm³; prealbúmina $12,1 \pm 5,8$ mg/dl y transferrina $163,1 \pm 54$ mg/dl.

Se completó el estudio en 21 pacientes (35%). Fueron excluidos 7 pacientes (11,6%) a los que, debido a la gravedad de su situación, se les realizó soporte nutricional después de la valoración inicial; durante su ingreso 2 pacientes fallecieron y el resto (50%) fueron dados de alta sin que el estudio pudiera ser completado. La valoración nutricional final mostró que la situación se había normalizado en 2 pacientes (9,5%) mientras que el 90,5% permanecían desnutridos. La forma de desnutrición observada fue: calórica en el 66,5% de los casos (leve 28,5%, moderada 33,3% y severa 4,7%) y mixta en el 33,5% restante (leve 4,7%, moderada 14,3% y severa 4,7%). No existió ningún caso de desnutrición proteica pura (fig. 2).

Los datos antropométricos y bioquímicos de los pacientes en los que se completó el estudio se presentan en la tabla II. No existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados exceptuando un incremento estadísticamente significativo en las concentraciones de las proteínas de vida media corta, prealbúmina y transferrina.

Discusión

La malnutrición está presente prácticamente en todos los pacientes con infección por VIH, sobre todo en los estadios más avanzados de la enfermedad. En nuestro estudio, en el que la mayoría de los pacientes se encuentran en estadio de sida, el 98,3% estaban desnutridos en el momento de su ingreso. Aunque no

todos los autores están de acuerdo, se ha dicho que el patrón típico de desnutrición de los pacientes con sida es la pérdida de masa magra con una tendencia a la conservación del tejido graso¹. La medición de los parámetros antropométricos clásicos (PT: CB; CMB) puede hacer que se infravalore esta depleción de masa celular corporal⁸. El tipo de desnutrición más frecuente en nuestra serie es, al igual que en otros estudios, la desnutrición mixta^{8, 15} y dentro de ésta la mixta moderada.

La presencia de infecciones oportunistas es uno de los factores fundamentales en el desarrollo de la malnutrición del paciente con sida^{10, 12}. Antes incluso del comienzo de los síntomas típicos de la infección, el paciente suele referir una pérdida variable de peso^{10, 14}. La causa del ingreso en el 89% de nuestros casos fue infección y en su mayoría (el 85%), los pacientes reconocían una pérdida de peso (severa en el 39,6%) que había precedido al comienzo de los síntomas de la infección.

Algunos autores han demostrado que el estado nutricional puede mejorar con el tratamiento específico de la infección, aunque en general no se consigue una recuperación completa^{14, 16}. En nuestro estudio observamos una mejoría de los niveles de prealbúmina y transferrina sin diferencias en el resto de los parámetros nutricionales bioquímicos analizados. Las proteínas séricas se ven afectadas por factores no nutricionales⁹, por lo que este incremento de las proteínas de vida media corta puede deberse al control de la infección más que a una verdadera recuperación nutricional. Los parámetros antropométricos, aunque el tiempo de estudio es corto (14 días de media), no se modifican y la valoración nutricional global nos muestra que el 90,5% de los pacientes permanecen desnutridos en el momento del alta.

La respuesta de la terapia nutricional en los pacientes con infección por VIH es muy variable^{7, 8, 15, 17-24}. Su eficacia depende fundamentalmente de la precocidad de su instauración y del factor responsable del desarrollo de la malnutrición. En general se acepta que la desnutrición secundaria a la disminución de la ingesta puede resolverse adecuadamente con la intervención nutricional^{15, 17, 21-24}, mientras que la recuperación es más difícil si existe malabsorción o hipermetabolismo^{14, 17}. La anorexia y la disminución del aporte son

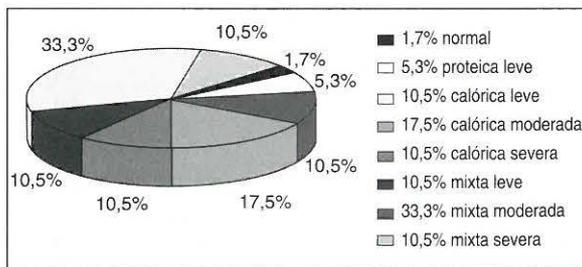


Fig. 1.—Valoración nutricional global inicial (n = 60): tipos y porcentajes de desnutrición.

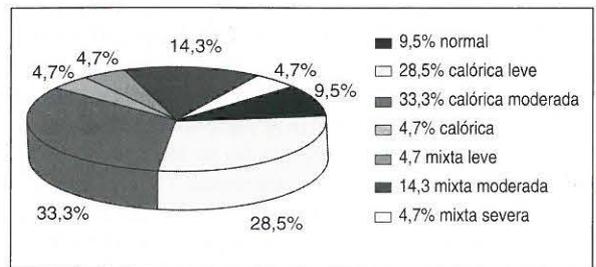


Fig. 2.—Valoración nutricional global final (n = 21): tipos y porcentajes de desnutrición.

Tabla II

Variación de los parámetros antropométricos y bioquímicos (n = 21)

	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	PT (mm)	CMB (cm)	ALB (g/dl)	COL (mg/dl)	TG (mg/dl)	LINFOS (mm ³)	TF (mg/dl)	PREALB (mg/dl)
Inicial.....	59,450	21	9,31	22,71	3,2	161	220	714	156,4	12,7
	± 13,9	± 4	± 4,70	± 3,41	± 0,6	± 50,7	± 187	± 605,3	± 44	± 6
Final.....	59,600	20,6	9,30	22,43	3,3	187	240	723	192,4	25,3
	± 11,6	± 3,4	± 4,66	± 3,19	± 0,4	± 70,8	± 181	± 487,7	± 44,4	± 11,4
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p < 0,001	p < 0,001

ALB: albúmina. COL: colesterol. CMB: circunferencia muscular del brazo. IMC: índice de masa corporal. PT: pliegue tricipital. PREALB: prealbúmina. TF: transferrina. TG: triglicéridos. Los resultados se expresan como la media ± desviación estándar.

los factores determinantes de la pérdida de peso asociada a la infección oportunista^{4, 10}, por lo tanto, la terapia nutricional puede resultar realmente beneficiosa en estos pacientes, en los que existe un elevado potencial anabólico coincidente con la fase de recuperación de la infección.

Llama la atención, en nuestro estudio, el elevado porcentaje de casos perdidos (65%). Aunque es bien conocida la dificultad de seguimiento de este colectivo, en nuestro trabajo la causa fundamental de pérdida de seguimiento se debe a la escasa colaboración demostrada por parte de los médicos responsables. Creemos que este hecho, junto con la alta prevalencia de desnutrición observada, es una prueba más de la necesidad de concienciar a los profesionales que trabajan con pacientes VIH+ respecto a la importancia del estado nutricional.

Un buen estado nutricional no sólo mejora la calidad de vida del paciente con sida, sino que aumenta su capacidad de resistencia frente a las infecciones y mejora el pronóstico de las ya existentes^{2, 5-8}. Por tanto, creemos necesaria la valoración del estado nutricional de todos los pacientes VIH ingresados en el hospital y el uso de un soporte nutricional adecuado si, como es probable, lo requieren.

Bibliografía

- Kotler DP, Wang J y Pierson RN: Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*, 1985, 42:1255-65.
- Kotler DP, Tierney AR, Wang J y Pierson RN: Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50:444-7.
- Nahlen BL, Chu SY, Nwanyanwu OC, Berkelman RL, Martínez SA y Rullan JV: HIV wasting syndrome in the United States. *AIDS*, 1993, 7:183-8.
- Grunfeld C y Feingold KR: Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 1992, 327:329-37.
- Guenther P y cols.: Relationships among nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993, 6:1130-8.
- Timbo BB y Tollfson L: Nutrition: a cofactor in HIV disease. *J Am Diet Assoc*, 1994, 94:1019-22.
- Chlebowski RT, Grosvenor M, Lillington L, Sayre J y Beall G: Dietary intake and counseling, weight maintenance, and the course of HIV infection. *J Am Diet Assoc*, 1995, 95:428-32.
- Alvarez Hernández J: Wasting syndrome. Síndrome de inanición en pacientes con infección por VIH. *Rev Clin Esp*, 1996, 196:40-6.
- Sharkey SJ, Sharkey KA, Sutherland LR, Church DL y the GI/HIV Study Group: Nutritional status and food intake in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1992, 5:1091-8.
- Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P y Feingold KR: Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55:455-60.
- Kotler DP, Tierney AR, Brenner SK, Couture S, Wang J y Pierson RN: Preservation of short-term energy balance in clinically stable patients with AIDS. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51:7-13.
- Melchior JC y cols.: Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. *Am J Clin Nutr*, 1993, 57:614-9.
- Hombres MJT y cols.: Increased resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism*, 1990, 39:1186-90.
- Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Foskett M, McManus T y Griffin E: Prospective analysis of patterns of weight change in stage IV expenditure in human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:417-24.
- Gil Canalda y cols.: Valoración y soporte nutricional en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Nutr Hosp*, 1995, 10:35-9.
- Kotler DP, Tierney AR, Altilio D, Wang J y Pierson RN: Body mass repletion during ganciclovir treatment of cytomegalovirus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 1989, 149:901-5.
- Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J y Pierson RN: Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *JPEN*, 1990; 14:454-8.
- Singer P, Rothkopf MM, Kvetan V, Kirvela O, Gaare J y Askanazi J: Risks and benefits of home parenteral nutrition in the acquired immunodeficiency syndrome. *JPEN*, 1991, 15:75-9.
- Singer P y cols.: Clinical and immunologic effects of lipid-based parenteral nutrition in AIDS. *JPEN*, 1992, 16:165-7.
- McKinley M, Goodman-Block J, Lesser ML y Salbe AD: Improved body weight status as result of nutrition intervention in adult, HIV-positive outpatients. *J Am Diet Assoc*, 1994, 94:1014-7.
- Kotler DP y cols.: Enteral alimentation and repletion of body cell mass in malnourished patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53:149-54.
- Green CJ: Nutritional support in HIV infection and AIDS. *Clin Nutr*, 1995, 14:197-212.
- Sukkar SG y Giacosa A: Home nutritional support in AIDS patients. *Clin Nutr*, 1995, 14 (supl 1):41-5.
- Boulétreau P y cols.: Home parenteral nutrition in AIDS. *Clin Nutr*, 1995, 14:213-8.

Evaluación de la ingesta de vitaminas en un colectivo de la Universidad de Murcia

M. L. Juárez, M. I. Alegría, C. Marín, J. A. López-Jiménez, F. Pérez-Llamas y S. Zamora

Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia. Campus de Espinardo, Murcia. España.

Resumen

El objetivo de este estudio fue el de evaluar la ingesta diaria de vitaminas en individuos adultos pertenecientes a un colectivo de la Universidad de Murcia. Para ello se utilizó una muestra de 116 trabajadores: 69 hombres y 47 mujeres de edades comprendidas entre 25 y 45 años.

La recogida de datos se hizo mediante un cuestionario de seguimiento de siete días realizado por el propio individuo y se compararon las ingestas de vitaminas con las ingestas diarias recomendadas (IDR) correspondientes para la población española.

Los resultados mostraron que, si bien el consumo de vitaminas hidrosolubles se encontraba dentro de las ingestas diarias recomendadas, existían importantes desequilibrios en las vitaminas liposolubles, siendo destacables en ambos sexos un bajo consumo de vitaminas E (aproximadamente un 60% de la población la ingiere en cantidad insuficiente) y D (35%); mientras que, para el caso de la vitamina A, las ingestas fueron excesivas en casi un 40% de los individuos estudiados.

(Nutr Hosp 1997, 12:210-214)

Palabras clave: *Vitaminas. Hidrosolubles. Liposolubles.*

Introducción

La importancia de la ingesta de micronutrientes en la prevención de enfermedades es un hecho sobradamente probado. Existen múltiples estudios acerca del potencial preventivo de las vitaminas, siendo de vital importancia el ácido fólico, la vitamina E, los carotenos y la vitamina C por citar algunos ejemplos¹. Las vitaminas están implicadas en importantes funciones metabólicas a través de complejos mecanismos, muchos de ellos relacionados con enzimas. Puede decirse que, sin la presencia de las vitaminas, cualquiera de

EVALUATION OF THE VITAMINS INTAKE IN A GROUP OF THE UNIVERSITY OF MURCIA

Abstract

The aim of this study was to evaluate the daily intake of vitamins in a group of adults of the University of Murcia. A sample of 116 individuals (69 men and 47 women) aged 25 to 45 was used.

Data were derived from 7-day dietary records done by the individuals, and the intakes of vitamins were compared with the Spanish Recommended Dietary Allowances.

The results showed that the intake of water-soluble vitamins was appropriate; but the intake of vitamins E and D were low in both sexes. The intake of vitamin A was excessive in almost 40% of the studied population.

(Nutr Hosp 1997, 12:210-214)

Key words: *Vitamins. Water-soluble. Fat-soluble.*

los macronutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas) no cumplirían sus funciones en el organismo. Algunas actúan como coenzimas (vitaminas del complejo B), otras gozan de actividad antioxidante (vitaminas E y C) e inmunomoduladora (vitamina E)² y otra como una auténtica hormona (vitamina D). Parece evidente que algunas vitaminas y carotenoides en cantidades elevadas pueden jugar un importante papel en la prevención del riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, cataratas...^{3,4}

El papel nutricional de los diferentes grupos básicos de alimentos en relación a su aporte vitamínico es diferente, de ahí que no se deba excluir ningún grupo de la dieta. Así, una combinación de alimentos pertenecientes a los distintos grupos de verduras, frutas, carnes y pescados variados, legumbres, productos lácteos y cereales, preferentemente integrales, en cantidad necesaria para cubrir los requerimientos, constituyen una dieta perfectamente variada que no precisa suplementos vitamínicos. Las vitaminas hidrosolubles

Correspondencia: J. A. López-Jiménez.
Departamento de Fisiología y Farmacología.
Facultad de Biología. Universidad de Murcia.
Campus de Espinardo.
30100 Murcia.

Recibido: 17-I-1997.
Aceptado: 10-III-1997.

se encuentran ampliamente difundidas en los alimentos. El exceso de vitaminas solubles en agua se elimina por la orina y, por ello, un exceso en su ingesta, siempre que no sea grande y prolongado en el tiempo, no es peligroso porque las reservas corporales están necesariamente limitadas. Las vitaminas liposolubles se ingieren habitualmente con la grasa de la dieta, y con ella deben absorberse. Cuando se toman cantidades excesivas de vitaminas liposolubles se almacenan en el hígado y/o tejido adiposo, donde pueden alcanzar niveles tóxicos al cabo del tiempo; por ello, la sobredosificación de vitaminas A y D puede resultar un riesgo para la salud^{5,6}.

No es frecuente encontrar importantes deficiencias vitamínicas en países con cierto grado de desarrollo; cuando éstas aparecen suelen ser parciales o subclínicas aunque la recuperación en estos casos queda asegurada al restablecer una dieta equilibrada. Existen diversos estudios en nuestro país que confirman este hecho. Un trabajo realizado en Canarias en 1990 puso de manifiesto que las necesidades de todas las vitaminas quedaban cubiertas con la alimentación y que su consumo solía ser superior al de la península, sobre todo para las vitaminas A, C y D⁷. De igual forma, otro estudio realizado con la población universitaria de Granada en el curso 1992-93 concluyó que tampoco existían deficiencias vitamínicas importantes en este grupo, cubriéndose de sobra las recomendaciones de vitamina A, C y D principalmente. El único déficit destacable fue el que presentaron las mujeres en ácido fólico (178 ± 48 mg/día frente a 200 mg/día)⁸. También existen estudios de este tipo fuera de nuestro país que no hacen sino corroborar la falta de deficiencias vitamínicas severas en países desarrollados⁹.

Material y métodos

Este estudio se realizó en un grupo de población de 116 trabajadores de la Universidad de Murcia (personal docente, de administración y de servicios), seleccionado al azar y constituido por 69 hombres y 47 mujeres de edades comprendidas entre los 25 y 45 años de edad.

Para ello, los individuos fueron entrevistados por personal entrenado y cualificado en nutrición que, previamente, habían unificado sus criterios. Las entrevistas se realizaron en el centro de Medicina del Trabajo de la Universidad de Murcia y tuvieron una duración aproximada de 20 minutos. Todos los participantes fueron adiestrados en la realización de una encuesta de alimentación, de 7 días de duración, incluyendo un fin de semana, de forma que se consideraran también los efectos que, sobre la alimentación, ejercen los hábitos alimentarios de estos días. Con el fin de estandarizar las raciones, a toda la población se le facilitaron las mismas tablas de pesos aproximados de alimentos de los distintos grupos.

Para evaluar la dieta, y, dentro de ella, la ingesta de vitaminas, se utilizó un programa informático (Ville-

gas, 1990), cuya función básica es determinar las cantidades de nutrientes que realmente consume el individuo en su alimentación habitual, de manera que al compararlos con las IDR (ingestas diarias recomendadas) sepamos si precisa alguna corrección en su alimentación.

El soporte informático utilizado ofrece diversas opciones que lo hacen idóneo para este tipo de estudios:

— Aplica a los platos cocinados, o a los alimentos que siempre se consumen cocidos o fritos, un factor de pérdida vitamínica derivada de los procesos que sufren por el tratamiento culinario. Para el resto de alimentos también se contemplan las pérdidas debidas a la congelación, cocción, conservación, exposición a oxidantes, etc., a los que pueden ser sometidos. Permite un margen de error de hasta un 20%.

— Utiliza las tablas de composición de alimentos españoles, por acercarse mucho a la alimentación de nuestro país. Asimismo, incluyen valores analíticos propios obtenidos tanto en el Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos de la Universidad de Granada como en el Centro Nacional de Alimentación del Instituto de Salud Carlos III¹⁰.

Tras la evaluación nutricional de las dietas y la determinación de las ingestas de las distintas vitaminas incluidas en el estudio (A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D, E, ácido fólico y niacina) se procedió a obtener los porcentajes de déficit o exceso vitamínico en la población estudiada, tomando como déficit una ingesta inferior al 75% de las IDR, y como exceso cuando ésta es superior al 125% de las IDR; los excesos producidos en las vitaminas hidrosolubles no se han tenido en cuenta.

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo mediante análisis de la varianza (ANOVA), considerando un nivel de significación de $P < 0,05$. El programa informático que se utilizó fue Statistix versión 4.1. Analytical Software 1994.

Resultados y discusión

La muestra la componen 116 individuos, 69 hombres y 47 mujeres, cuyas ingestas vitamínicas se ilustran en las tablas I y II. El consumo de vitaminas se ha clasificado según la naturaleza química de éstas: vitaminas liposolubles (figs. 1-3) e hidrosolubles (tabla II).

Tras el tratamiento estadístico se ha comprobado que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a su ingesta vitamínica, exceptuando las ingestas de niacina ($P < 0,0001$) y biotina ($P < 0,001$).

Cuando se compararon las ingestas vitamínicas con las IDR se observó que el grupo estudiado se encuentra dentro de las recomendaciones en cuanto a la ingesta de vitaminas hidrosolubles, presentando un cierto desequilibrio en la liposolubles.

En cuanto a las vitaminas liposolubles (figs. 1-3), el desequilibrio más destacable es el de las vitaminas E y D. Un 60% de la población presenta un consumo

Tabla I

Ingesta diaria de vitaminas en la población estudiada

Vitaminas	Mujeres (x ± sd)	Hombres (x ± sd)
Vit. A (µg).....	1.058,1 ± 605,86	1.256,1 ± 1.111,0
Vit. B ₁ (mg).....	6,8 ± 24,2	4,9 ± 19,6
Vit. B ₂ (mg).....	26,9 ± 68,6	12,4 ± 50,8
Vit. B ₆ (mg).....	7,3 ± 10,8	5,0 ± 7,4
Vit. B ₁₂ (µg).....	6,3 ± 5,5	7,8 ± 6,0
Vit. C (mg).....	181,1 ± 177,7	160,8 ± 153,8
Vit. D (µg).....	6,2 ± 5,5	6,5 ± 4,3
Vit. E (mg).....	8,9 ± 3,7	9,1 ± 3,1
Biotina (µg).....	9,0 ± 3,9*	11,4 ± 5,8
Niacina (mg).....	29,1 ± 8,8**	37,6 ± 12,1
A. fólico (µg).....	275,0 ± 297,6	271,8 ± 253,6
A. pantoténico (mg)..	2,7 ± 1,0	3,0 ± 1,3

* Diferencias entre hombres y mujeres $P < 0,0001$.
 ** Diferencia entre hombres y mujeres $P < 0,001$.

deficiente de vitamina E, siendo adecuada en un 34% de la misma (fig. 3). La deficiencia en vitamina D es de un 35%, mientras que un 25% de los individuos la ingiere en cantidad adecuada (fig. 2).

En nuestra población, son destacables los porcentajes de ingesta excesiva de las vitaminas D y A, aproximándose en ambos casos a un 40%. El déficit es igual cuantitativamente para hombres y mujeres en el caso de las vitaminas D y E; mientras que los hombres tienen un déficit ligeramente superior de vitamina A que las mujeres (figs. 1-3).

No se han tenido en cuenta los excesos de vitaminas hidrosolubles (tabla II), ya que, por su propia naturaleza química, no presentan problemas de eliminación. Su ingesta es adecuada en casi toda la población; y, en cuanto a las deficiencias, pueden destacarse las producidas en vitaminas C y B₁ únicamente en varones. El resto de deficiencias se observan indistintamente en ambos sexos para las vitaminas B₂

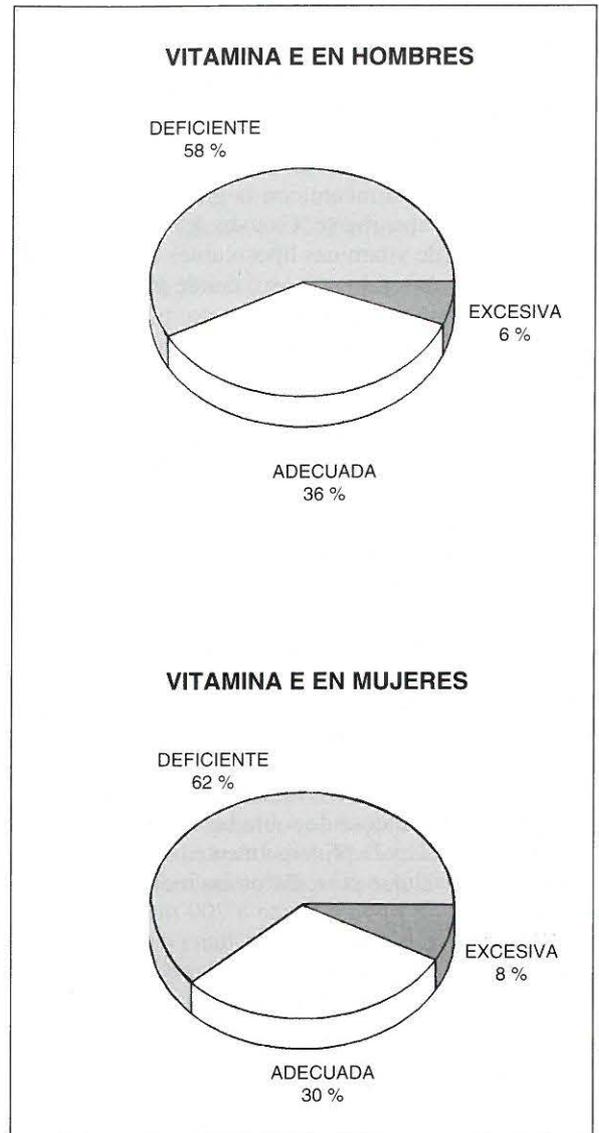


Fig. 1.—Porcentajes de individuos que ingieren cantidades deficientes, adecuadas o excesivas de vitamina E.

Tabla II

Porcentaje de individuos que ingieren una cantidad deficiente o adecuada de vitaminas hidrosolubles

	Deficiente*			Adecuada**		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Vit. B ₁	4,35	0,00	2,60	96,65	100,00	97,40
Vit. B ₂	13,05	12,77	13,00	86,95	87,23	87,00
Vit. B ₆	2,90	6,38	6,90	97,10	93,62	93,10
Vit. B ₁₂	0,00	0,00	0,00	100,00	100,00	100,00
Vit. C.....	5,80	0,00	3,50	94,20	100,00	96,50
Niacina.....	0,00	0,00	0,00	100,00	100,00	100,00
Ac. fólico.....	13,04	17,02	14,70	86,96	92,98	85,30

* I. deficiente: ingesta < 75 IDR.
 ** I. adecuada: ingesta > 75 IDR.

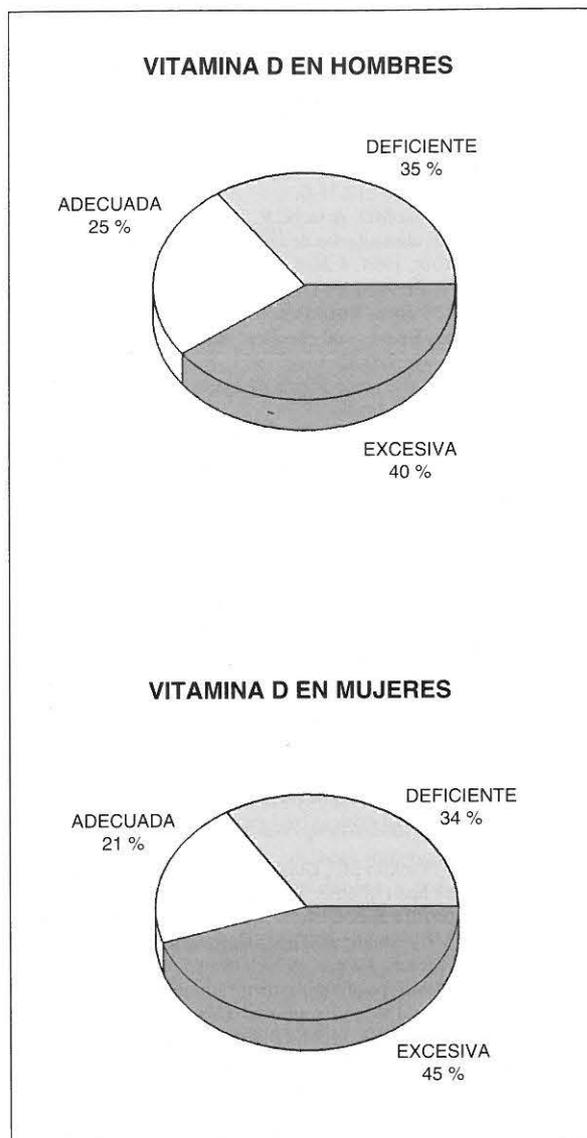


Fig. 2.—Porcentajes de individuos que ingieren cantidades deficientes, adecuadas o excesivas de vitamina D.

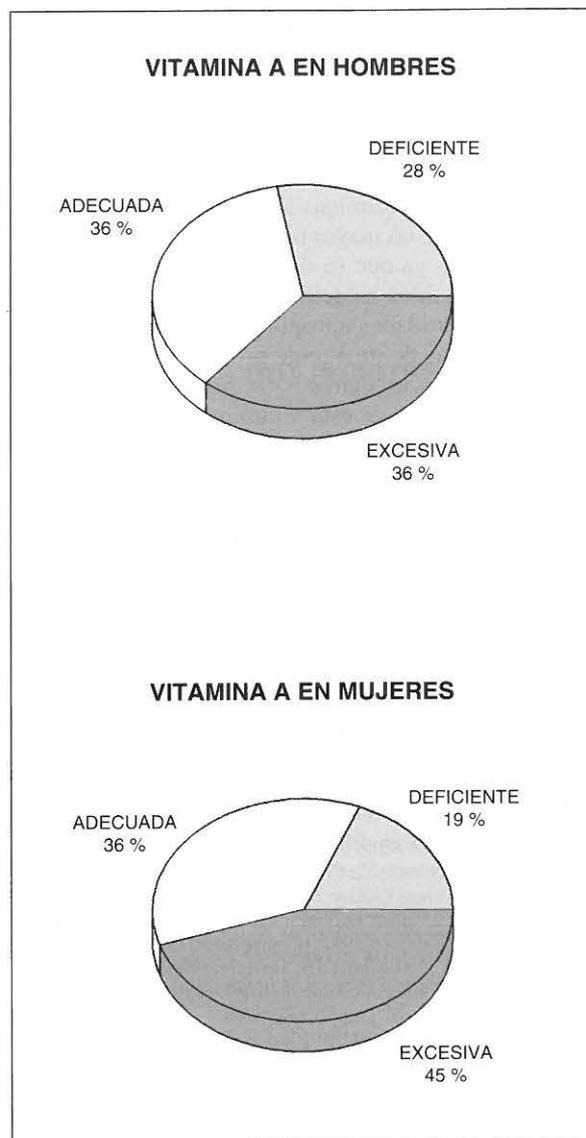


Fig. 3.—Porcentajes de individuos que ingieren cantidades deficientes, adecuadas o excesivas de vitamina A.

(13%), B₆ (7%) y ácido fólico (15%), aunque, como antes se dijo, no son de especial relevancia. Cabe destacar las vitaminas B₁₂ y niacina, que son tomadas por el 100% de la población en cantidad apropiada. Este último caso coincide con un estudio realizado por otros autores en el campus universitario de Orense, en el cual se observó una ingesta de niacina superior a las IDR.¹¹

Los desórdenes encontrados en vitaminas hidrosolubles (tabla II) no merecen mayor interés ya que no son excesivos. Sólo en el caso del ácido fólico y de la vitamina B₂ se observa una ingesta deficiente en aproximadamente un 15% de la población. Abundante bibliografía pone de manifiesto que los déficits de ácido fólico son frecuentes, sobre todo en la población anciana¹², por lo que es recomendable asegurar la inges-

ta adecuada de esta vitamina para evitar anemias megaloblásticas y hemolíticas crónicas en este grupo de riesgo⁵.

Las hipovitaminosis B₂ no son frecuentes en nuestro país, cuando aparecen suelen ser por consumo de alimentos refinados y en personas con dietas desequilibradas, con exceso de hidratos de carbono y lípidos y deficientes en proteínas. En otros países, con hábitos alimentarios diferentes, se han observado mayores deficiencias de esta vitamina, alcanzando valores de ingesta entre un 35 y 65% de las IDR.¹³

El resto de vitaminas solubles en agua presentan ingestas adecuadas en casi toda la población, quizás debido a las costumbres alimentarias de la región de Murcia. Otro estudio realizado en Rusia¹⁴ pone de manifiesto que las deficiencias vitamínicas están íntima-

mente relacionadas con la propia distribución geográfica. Así, en ese mismo estudio se encontraron deficiencias en vitaminas hidrosolubles, concretamente en vitamina C junto con dos o tres vitaminas del grupo B, siendo las ingestas de vitaminas liposolubles correctas en dicho caso.

Dentro de las vitaminas liposolubles el desequilibrio que merece un mayor interés es el que se produce en vitamina E, ya que su déficit puede tener repercusiones importantes sobre la salud debido a que, si se ingiere en cantidades apropiadas, es un antioxidante natural además de un agente protector contra enfermedades cardiovasculares^{2,4,15-17}, no siendo su exceso tóxico¹⁸. El déficit de esta vitamina ya se observó en un estudio anterior realizado a nivel regional y puede explicarse por los propios hábitos alimentarios de la Región de Murcia donde no es habitual el consumo de alimentos ricos en dicha vitamina¹⁹.

Por último, el alto porcentaje de individuos con ingesta deficiente en vitamina D (aproximadamente un 35%) no es un hecho preocupante puesto que, debido a la situación geográfica de la región de Murcia, la radiación solar que esta zona recibe es muy elevada, lo que posiblemente asegure el aporte de vitamina D por biosíntesis cutánea⁵.

Bibliografía

- Serra Majem LI, Ribas L, Sainz de Bustamante P, López Blanco F y Barbachano M: Consumo de suplementos vitamínico-minerales en la población española. *Nutr Clin*, 1996, 16:7-10.
- Traber MG y Packer L: Vitamin E: Beyond antioxidant function. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(suppl):1501S-9S.
- Kohlmeier L y Hastings SB: Epidemiological evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am J Clin Nutr*, 1995; 62 (suppl):1370S-6S.
- Stampfer MJ y Rimm EB: Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(suppl):1365S-9S.
- Barrionuevo Díaz MM y Fornos JA: Vitaminas. En: Nutrición y Dietética. Aspectos Sanitarios. 1993. Consejo Superior de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. pp. 111-75.
- León MC, Burgos A, Hernández-Velázquez A y Hardisson A: Alimentación, Nutrición y Salud. *Alimentaria*, 1996, 278:29-39.
- Sierra A y Doreste JL: La nutrición de la población canaria. *Alimentaria*, 1990, 212:31-6.
- López MC, Ruiz MD, Artacho R, López H y Olea F: Estudio de los hábitos alimentarios de un grupo de población universitaria. *Nutr Clin*, 1994, 4:24-8.
- Hercberg S, Preziosi P, Galam P, Devanlay M, Keller H, Bourgeois C y cols.: Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and chemical markers. *Int J Vitam Nutr Res*, 1994, 64(3):220-32.
- Mataix J: Tabla de composición de alimentos españoles. 1995. Universidad de Granada.
- De la Montaña J y López M: Estudio de los hábitos dietéticos de la población universitaria del campus de Orense. *Alimentaria*, 1996, 278:72-5.
- Ortega RM, Redondo R, Andrés P y Equileor I: Nutritional assessment of folate and cyanocobalamin status in a Spanish elderly group. *Int J Vitam Res*, 1996, 61(1):17-21.
- Rosado JL, Bourges H y Saint Martín B: Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: II. Deficiencia de vitaminas. *Salud Pública Mex*, 1995, 37(5):452-61.
- Spirchev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaia OA, Sokol'nikov AA, Blazhevich NV, Isaeva VA y cols.: Vitamin intake by various groups of the Republic of Bashkortostan population. *Vopr Pitan*, 1993, 5:36-40.
- Jha P, Flather M, Lonn E, Farkuh M y Yusuf S: The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and critical trial data. *Ann Intern Med*, 1995, 123:860-72.
- Bellizzi MC, Franklin MF, Duthie GG y James WP: Vitamin E and coronary heart disease: The European paradox. *Eur J Clin Nutr*, 1994, 48(11):822-31.
- Ulbricht TLV y Southgate DAT: Coronary heart disease: seven dietary factors. *Lancet*, 1991, 338:985-92.
- Diplock AT: Safety of antioxidant vitamins and β -carotene. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(suppl):1510S6S.
- Violan C, Stevens L y Molina F: Encuesta de alimentación en la población adulta de la región de Murcia. 1990. Ed. Región de Murcia, Consejería de Sanidad.