



Revisión

Peroxidación lipídica en enfermos críticos

M. Planas y A. García

Servei de Medicina Intensiva. Unitat de Suport Nutricional. Unitat de Recerca Metabòlica "Santiago Grisolia". Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona. Spain.

Resumen

La peroxidación lipídica forma parte del metabolismo normal. El alcance de la peroxidación de los lípidos de la membrana depende de la cantidad y calidad de sus ácidos grasos tanto como componentes de ella como constituyentes del entorno celular. La magnitud de los cambios que se producen como respuesta a una carga exógena de hidroxiperóxidos dependerá, en parte, de los niveles tisulares preexistentes de hidroperóxidos endógenos. La exposición de las membranas celulares a radicales libres de oxígeno producidos en exceso estimula el proceso de la peroxidación lipídica. Se efectúa una puesta al día sobre peroxidación lipídica en diferentes entidades nosológicas haciendo especial hincapié en el especial contexto de los pacientes críticos y, dentro de ellos, en el concepto isquemia-reperusión. Por otra parte se repasa, brevemente, las posibles defensas antioxidantes que se pueden emplear en la clínica, y más extensamente la correcta metodología analítica a emplear para la determinación de la peroxidación.

(Nutr Hosp 1997, 12:233-236)

Palabras clave: *Peroxidación. Lípidos. Antioxidantes.*

Introducción

Se ha sugerido que los metabolitos tóxicos del oxígeno son mediadores moleculares del daño tisular en una variedad de procesos patológicos, incluidos la toxicidad por oxígeno, el shock séptico, el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y las lesiones debidas a reperusión¹⁻⁶. La exposición de las membranas celulares a radicales libres de oxígeno producidos en exceso estimula el proceso de la peroxidación lipídica. En este proceso, las cadenas laterales de los ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas son oxidadas a hidroperóxidos (LOOH) (fig. 1). En

Correspondencia: Dra. M. Planas.
Servei de Medicina Intensiva.
Hospital General Vall d'Hebrón.
Paseo de Vall d'Hebrón.
Barcelona. Spain.

Recibido: 8-II-1997.
Aceptado: 20-VI-1997.

LIPID PEROXIDATION IN CRITICAL PATIENTS

Abstract

Lipid peroxidation is a part of normal metabolism. The degree of peroxidation of membrane depends on the quantity and the quality of his fatty acids, both as components of the membrane, as constituents of the cellular environment. The magnitude of the changes which result in response to an exogenous load of hydrogen peroxides, shall depend, in part, on the pre-existing tissue levels of endogenous hydrogen peroxide. The exposure of the membrane to oxygen free radicals produced in excess, stimulates the process of lipid peroxidation. An update is made on lipid peroxidation in different nosological entities, with special emphasis on the special context of critical patients, and within this group, on the concept of ischemia-reperfusion. On the other hand, a brief review is made of the possible antioxidant defenses which may be used in the clinical situation, and a more extensive review is made of the correct analytical methodology to be used for determining the peroxidation.

(Nutr Hosp 1997, 12:233-236)

Key words: *Peroxidation. Lipids. Antioxidants.*

presencia de metales de transición, los LOOH se descomponen para formar productos citotóxicos que degradan las proteínas e inactivan las enzimas sulfhidri-
lo de la membrana, cambiando la estructura y permeabilidad de la membrana y causando un potencial daño tisular. Debido a su larga vida media biológica, los radicales peroxilo pueden iniciar lesiones peroxidativas en tejidos muy alejados de su lugar de origen⁷⁻⁹.

La peroxidación lipídica forma parte del metabolismo normal. El alcance de la peroxidación de los lípidos de la membrana depende de la cantidad y calidad de los ácidos grasos como componentes de la membrana y como constituyentes del entorno celular. La magnitud de los cambios que se producen como respuesta a una carga exógena de LOOH dependerá, en parte, de los niveles tisulares preexistentes de hidroperóxidos endógenos^{10, 11}. Parece ser que la peroxidación lipídica aumenta con la edad, en prematuros y en una variedad de procesos clínicos como el shock séptico, cirugía mayor, SDRA, daño tisular por isquemia-

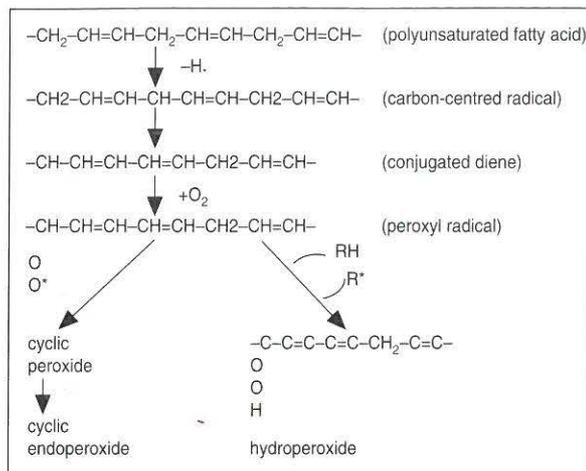


Fig. 1.—Peroxidación lipídica y formación de hidroperóxidos.

reperusión y fallo multiorgánico. La peroxidación lipídica puede estar desencadenada por niveles elevados de catecolaminas plasmáticas producidas en situaciones de estrés, por el desarrollo de hipoxia y acidosis metabólica, así como por la liberación de complejos de metales de transición desde distintos lugares de almacenamiento. Los radicales de oxígeno y la peroxidación lipídica pueden estar implicados en la fisiopatología de distintos procesos clínicos^{12, 13}.

Defensas antioxidantes

El organismo posee mecanismos de defensa (antioxidantes) frente a los efectos de la peroxidación. Algunas enzimas, como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión transferasa, catalasa, y antioxidantes como, por ejemplo, alfa-tocoferol, carotenoides, ascorbato y glutatión, protegen a las células de los efectos tóxicos de la peroxidación lipídica. Sin embargo, durante el transcurso de diferentes situaciones fisiopatológicas, el sistema protector puede encontrarse saturado o puede existir una carencia de estas sustancias, y los «scavengers» endógenos son insuficientes para reaccionar con estas moléculas activas. La peroxidación lipídica refleja la incapacidad de los mecanismos antioxidantes moleculares para proteger adecuadamente los fosfolípidos de la membrana de las reacciones oxidativas^{14, 15}.

Peroxidación lipídica e implicaciones clínicas

Se ha observado un aumento de la peroxidación lipídica en recién nacidos después de la administración de emulsiones lipídicas. Factores potenciales son la elevada susceptibilidad a la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y la vulnerabilidad de los prematuros. Los AGPIs constituyen un componente importante de las emulsiones lipídicas disponibles comercialmente, constituyendo una parte de las calorías no proteicas en un régimen de nutrición pa-

renteral. La composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana refleja el contenido en ácidos grasos de la dieta. Las membranas celulares ricas en AGPIs son más susceptibles a la peroxidación y necesitan una mayor protección antioxidante en respuesta a un estrés oxidativo. Se ha relacionado el incremento de la peroxidación lipídica en lactantes con algunas situaciones patológicas, como la anemia hemolítica y la enfermedad neuromuscular progresiva, asimismo también con el uso de emulsiones lipídicas en prematuros¹⁶⁻¹⁸.

En enfermos críticos, se ha observado un aumento de la peroxidación lipídica y un descenso de los niveles plasmáticos de alfa-tocoferol (probablemente debido a un consumo elevado para neutralizar un aumento de la peroxidación lipídica) (fig. 2).

Los radicales libres derivados del oxígeno pueden ser producidos en abundancia en tejidos isquémicos. Una hipótesis corroborada por varios estudios experimentales demostró que la administración intravenosa del antioxidante superóxido dismutasa proporcionaba una protección casi completa frente a las manifestaciones de lesión tisular. Parece ser que la lesión puede no producirse principalmente durante el período de hipoxia sino durante el período en que el oxígeno molecular es reintroducido en el tejido^{19, 20}. La lesión por reperusión también ha sido implicada en algunas alteraciones después del trasplante de órganos²¹⁻²³. En pacientes con SDRA, neutrófilos estimulados produjeron metabolitos tóxicos del oxígeno que pueden atacar las cadenas de AGPI de los lípidos de las membranas, iniciando el proceso de peroxidación lipídica. Este proceso se asocia a una pérdida de la integridad funcional de la barrera celular endotelial pulmonar. El estrés oxidativo en pacientes con SDRA puede ser potenciado por la oxigenoterapia²⁴⁻²⁶. Una lesión cerebral traumática o isquémica tiene como resultado la liberación de iones de hierro en el área circundante, lo que agrava los daños debido a su capacidad de producir

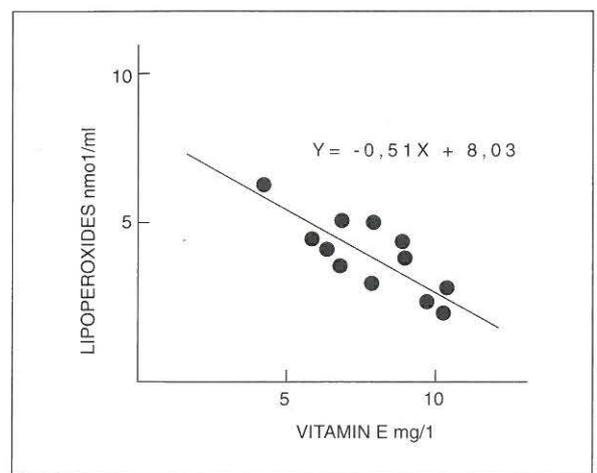


Fig. 2.—Correlación entre Vit. E y niveles plasmáticos de lipoperoxido en pacientes con SDRA.

radicales libres²⁷. Bajo las condiciones patológicas de insuficiencia hepática fulminante así como de disfunción multiorgánica, se encuentran niveles aumentados de iones hierro libres, lo que puede causar estrés oxidativo. Durante el shock séptico o hemorrágico, el estrés oxidativo en los tejidos está incrementado no sólo a causa de la lesión por isquemia-reperusión, sino también por la activación de los fagocitos y el factor de necrosis tumoral circulante^{6, 28, 29}. Cuando se administran fármacos citotóxicos a pacientes con leucemia mieloide aguda, se produce una sobrecarga temporal de hierro que interacciona con el superóxido, incrementado a causa del tratamiento, y puede generar radicales libres. Sería de esperar que los enfermos críticos con lesión tisular y un estrés oxidativo asociado fueran más sensibles (como los prematuros) a los productos de la peroxidación lipídica generados por las emulsiones lipídicas. Y que lo fueran todavía más si suponemos que tienen un déficit relativo de vitamina E (las emulsiones grasas con un contenido elevado de ácido linoleico aumentan la necesidad de alfa-tocoferol biológicamente activo). Además, puede darse una relación vitamina E/lípidos reducida si las emulsiones lipídicas no se aclaran suficientemente del plasma, debido en parte a niveles altos del factor de necrosis tumoral.

Metodología analítica

Las funciones patógenas de la peroxidación lipídica en las enfermedades humanas son conclusiones indirectas basadas en estudios bioquímicos y experimentales. Los productos finales de la peroxidación lipídica, determinados por diferentes técnicas de análisis, pueden ser buenos indicadores del daño tisular sufrido durante diferentes enfermedades. Los métodos utilizados más frecuentemente son la prueba del ácido tiobarbitúrico, la determinación del 4-hidroxinonenal, el análisis de hidrocarburos en el gas espirado, la medición de la concentración global de peróxidos lipídicos por ensayos yodométricos, y técnicas de anticuerpos³⁰⁻³⁵. La prueba del ácido tiobarbitúrico (ATB) mide los resultados de la peroxidación de los ácidos araquidónico y docosahexaenoico, especialmente el malonaldehído y sus precursores. El tratamiento de los lípidos oxidados con ácido tiobarbitúrico tiene como resultado la formación de un complejo muy coloreado que se determina por un método colorimétrico. Sin embargo, este método tiene un porcentaje muy elevado de falsos positivos, debido a que la mayor parte del material reactivo al ATB en los fluidos del organismo humano no se deriva de lípidos. Otro posible ensayo es la determinación de los aldehídos producidos por la oxidación de ácidos grasos omega-6, el hexanal y el 4-hidroxinonenal (HNE). La degradación oxidativa de los AGPIs produce hidrocarburos gaseosos (pentano y etano) que pueden ser analizados a través del aire exhalado. La lesión hepática puede aumentar la producción de pentano y etano al ser

metabolizados los hidrocarburos gaseosos en el hígado.

Perspectivas futuras

Existen pruebas suficientes para suponer que tanto los oxidantes como los productos finales de la lipoperoxidación tienen un papel importante en la lesión tisular, bajo ciertas condiciones, en enfermos críticos. Sin embargo, no hay pruebas de que estos productos tóxicos sean la causa de la enfermedad, ni tampoco que contribuyan significativamente a su patología o evolución. Por consiguiente, deben realizarse estudios para conocer las posibles implicaciones de los productos de la peroxidación lipídica en enfermos críticos a los que se administran emulsiones lipídicas con grandes cantidades de AGPI y si deben recomendarse tratamientos con antioxidantes específicos para mejorar el tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Takeda K, Shimada Y, Amano M, Sakai T, Okada T y Yoshiya I: Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients. *Crit Care Med*, 1984, 12:957-959.
2. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*, 1985, 312:159-163.
3. Hatherill RJ, Till GO, Bruner LH y Ward PA: Thermal injury, intravascular hemolysis, and toxic oxygen products. *J Clin Invest*, 1986, 78:629-636.
4. Richard C, Lemonnier F, Thibault M, Couturier M y Auzepy P: Vitamin E deficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 1990, 18:4-9.
5. Keen RR, Stella L, Flanagan DP y Lands WEM: Differential detection of plasma hydroperoxides in sepsis. *Crit Care Med*, 1991, 19:1114-1119.
6. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD y Webster NR: Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med*, 1995, 23:646-651.
7. Horton AA, Fairhurst S: Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *CRC Crit Rev Toxicol*, 1987, 18:27-29.
8. Halliwell R, Gutteridge JMC: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. An overview. *Methods Enzymol*, 1990, 186:1-85.
9. Zimmerman GA, Prescott SM y McIntyre TM: Oxidative fragmented phospholipids as inflammatory mediators: The dark side of polyunsaturated lipids. *J Nutr*, 1995, 125:1661S-1665S.
10. Sies H: Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*, 1991, 91:31S-38S.
11. Spitz DR, Kinter MT, Kelder JP y Roberts RJ: The effect of monosaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids on oxygen toxicity in cultured cells. *Pediatr Res*, 1992, 32:366-372.
12. Takeda K, Shimada Y, Okada T, Amano M, Sakai T y Yoshiya I: Lipid peroxidation in experimental septic rats. *Crit Care Med*, 1986, 14:719-723.
13. Halliwell B, Evans PJ, Kaur H y Aruoma OI: Free radicals, tissue injury, and human disease: A potential for therapeutic use of antioxidants? En: *Organ Metabolism and Nutrition: Ideas for Future Critical Care*, edited by JM Kinney and HN Tucker. Raven Press, Ltd., New York, 1994; pp:425-441.
14. Sardesai V: Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract*, 1995, 10:19-25.
15. Jacob RA: The integrated antioxidant system. *Nutrition Research* 1995, 15:755-766.

16. Pitkänen O, Hallman M y Andersson S: Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res*, 1991, 29:56-59.
17. Pitkänen O: Peroxidation of lipid emulsion: a hazard for the premature infant receiving parenteral nutrition? *Free Rad Biol Med*, 1992, 13:239-245.
18. Helbock HJ, Motchnik PA, Aures BN: Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics*, 1993, 91:83-87.
19. Friedl HP, Smith DJ, Till GO y cols.: Ischemia-reperfusion in humans. Appearance of xanthine oxidase activity. *Am J Pathol* 1990; 136:491-495.
20. Sussman MS, Bullfley GB: Oxygen-derived free radicals in reperfusion injury. *Meth Enzymol*, 1990, 186:711-723.
21. Galley HF, Richardson N, Howdle PD, Walker BE y Webster NR: Total antioxidant capacity and lipid peroxidation during liver transplantation. *Clinical Science*, 1995, 89:329-332.
22. Auer T, Khoschsorur GA, Rabl H y cols.: Detection of lipid peroxidation products by malondialdehyde (MDA-TBA reaction) in organ transplantation. *Transplant Proc*, 1995, 27:2749-2751.
23. García-Valdecasas JC, Rull R, Grande L y cols.: Prostacyclin, thromboxane, and oxygen free radicals and postoperative liver function in human liver transplantation. *Transplantation*, 1995; 66:662-667.
24. Bertrand y Oxygen free radicals and lipid peroxidation in adult respiratory distress syndrome. *Inten Care Med*, 1985, 11:56.
25. Sznajder JI, Fraiman A, Hall JB y cols.: Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxic respiratory failure. *Chest*, 1989, 96:606-612.
26. Bertrand Y, Pincemail J, Hanique G y cols.: Differences in tocopherol-lipid ratio in ARDS and non-ARDS patients. *Inten Care Med*, 1989, 15:87-93.
27. Hall ED, Pazara KE y Braughler JM: 21-Aminosteroid lipid peroxidation inhibitor U74006F protects against cerebral ischemia in gerbils. *Stroke*, 1988, 19:997-1002.
28. Vlessis AA, Goldman RK y Trunkey DD: New concepts in the pathophysiology of oxygen metabolism during sepsis. *Br J Surg*, 1995, 82:870-876.
29. Schoenberg M, Younes M, Muhl E, Sellin D, Fredholm B y Schildberg FW: Free radical involvement in ischemia damage of the small intestine. En: *Oxy radicals and their scavenger systems*. Greenwald R, Cohen G, eds. Elsevier Science. New York 1983, pp:154-157.
30. Wispe JR, Bell EF y Roberts RJ: Assessment of lipid peroxidation in newborn infants and rabbits by measurements of expired ethane and pentane: Influence of parenteral lipid infusion. *Pediatr Res*, 1985, 19:374-379.
31. Kosugi H, Poima T y Kikugawa K: Thiobarbituric acid reactive substances from peroxidized lipids. *Lipids*, 1989, 24:873-881.
32. Gutteridge JMC, Halliwell B: The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends in Biochem Science*, 1990, 15:129-135.
33. Janero DR: Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Rad Biol Med*, 1990, 9:515-540.
34. Esterbauer H, Schaur RJ y Zollner H: Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Rad Biol Med*, 1991, 11:81-128.
35. Jeejeebhoy KN: In vivo breath alkane as an index of lipid peroxidation. *Free Rad Biol Med*, 1991, 10:191-193.

Síndrome de distrés respiratorio agudo. Soporte nutro-metabólico

A. García de Lorenzo y Mateos*, J. López Martínez**, M. Planas Vila***, J. C. Montejo González****, J. M. Añón Elizalde***** y T. Caparrós Fernández de Aguilar*****

*Servicio de Medicina Intensiva. * Hospital Universitario La Paz. Madrid. ** Hospital Severo Ochoa. Leganés-Madrid. *** Hospital Valle d'Hebrón. Barcelona. **** Hospital 12 de Octubre. Madrid. ***** Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ***** Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.*

Resumen

La aplicación del tratamiento nutricional artificial en los pacientes críticos es hoy en día un hecho totalmente aceptado. Ello es debido, en gran parte, a los avances experimentados en el conocimiento de la respuesta metabólica que presentan los pacientes ante una agresión severa y persistente.

Una de las entidades que presenta más elevada mortalidad en los pacientes críticos es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) entendido como una respuesta del pulmón a distintos tipos de agresión. Conocer las implicaciones metabólicas ante el desarrollo de este síndrome permitirá comprender mejor la necesidad de tratar a estos pacientes y establecer las pautas nutricionales más adecuadas a las distintas alteraciones metabólicas.

No sólo será importante conocer la manera más eficaz de calcular los aportes calóricos que estos pacientes precisan, sino que además deberemos profundizar sobre los posibles efectos nocivos de los distintos substratos que sin ninguna duda podrían condicionar la morbilidad. Es por ello que en esta revisión nos centramos en el íntimo metabolismo pulmonar tanto en situación de salud como de enfermedad para poder extrapolar conclusiones potencialmente aplicables a los pacientes portadores tanto de lesión pulmonar aguda como de SDRA.

Papel primordial tendrá la valoración de la administración de macronutrientes en forma de hidratos de carbono, lípidos y particulares aminácidos, por las implicaciones que cada uno de ellos puede tener sobre el pulmón lesionado y su capacidad de respuesta ventilatoria.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:237-244)

Palabras clave: *Síndrome de distrés respiratorio agudo. SDRA. Metabolismo. Soporte nutro-metabólico.*

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

Recibido: 3-V-97.
Aceptado: 30-VII-97.

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. NUTRITIONAL AND METABOLIC SUPPORT

Abstract

The application of artificial nutritional treatment in critical patients, nowadays is a completely accepted fact. To a large degree this is due to the advances made in the understanding of the metabolic response shown by patients against a severe and persistent aggression.

One of the entities which presents the highest mortality in critical patients, is the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), which one understands as the pulmonary response to different types of aggression. To understand the metabolic implications in the face of the development of this syndrome, would permit a better understanding of the need to treat these patients and to establish the nutritional standards which are most adequate to each different metabolic alteration.

It would not only be important to understand the most effective method for calculating the caloric needs of these patients, but we shall also have to deepen our understanding of possible harmful effects of the different substrates, which undoubtedly could condition morbidity. This is why in this review we focus on the intimate pulmonary mechanism, both in healthy conditions as in those of disease, in order to extrapolate conclusions which are potentially applicable to patients suffering from an acute pulmonary lesion, as those suffering from ARDS:

A main role shall be played the assessment of the administration of macronutrients in the form carbohydrates, lipids, and amino acid particles, due to the implications which each of these may have on the lesioned lung and its ventilatory capacity.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:237-244)

Key words: *Acute Respiratory Distress Syndrome. ARDS. Metabolism. Nutritional-metabolic support.*

Introducción

El organismo, en respuesta a diferentes tipos de agresión (traumatismo, sepsis, intervención quirúrgi-

ca), desarrolla un estado catabólico asociado a aumento de la actividad metabólica con incrementos de la oxidación de los ácidos grasos y de la neogluco-génesis hepática. El músculo esquelético, principal órgano degradado, aporta aminoácidos tanto como sustratos básicos para la gluconeogénesis (alanina) como sustratos energéticos prioritarios para intestino y tejido linfático (glutamina). La respuesta metabólica a la agresión está inducida por el desbalance entre varias hormonas (insulina, corticoesteroides, catecolaminas, hormonas adenohipofisarias y glucagón), por el papel desempeñado por algunas citoquinas (factor de necrosis tumoral e interleukinas) y por la acción de los metabolitos del ácido araquidónico. Respuesta, habitualmente transitoria que puede persistir, con sus consecuencias, en las agresiones muy severas y que se beneficia de un adecuado y específico soporte nutro-metabólico¹⁻⁵.

Aparece hipoxemia arterial grave con aumento del cortocircuito (*shunt*) intrapulmonar y disminución de volumen y distensibilidad pulmonares, además se desarrollan lesiones del endotelio pulmonar con edema y pérdida del control vasomotor. La vasoconstricción pulmonar exagerada con la vasoconstricción pulmonar hipóxica conducen a alteraciones de la ventilación/perfusión. Cambios que pueden desembocar en un edema pulmonar no hemodinámico con hipoxemia severa, conocido como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Esta entidad fue definida en la conferencia de consenso de 1994 como insuficiencia respiratoria de comienzo agudo, con cociente $P_aO_2/F_iO_2 < 200$, infiltrados bilaterales en la radiología de tórax y un presión capilar pulmonar (PCP) menor de 18 mm de Hg, o evidencia clínica de ausencia de elevación de presión en aurícula izquierda⁶. El tratamiento del SDRA es complejo, costoso, e incluye un intenso esfuerzo multidisciplinario sincronizado^{7,8}. La insuficiencia respiratoria existente obliga a ventilación mecánica, la cual suele comportar sedación y relajación muscular. El soporte nutricional resulta obligado para intentar preservar la musculatura respiratoria (sobre todo el diafragma) y corregir la malnutrición preexistente o potencial.

Sin detrimento de estos objetivos, la nutrición debe atender además al restablecimiento de las funciones pulmonares debiendo tener en cuenta la repercusión de la insuficiencia respiratoria sobre las resistencias vasculares sistémicas y sobre el metabolismo de los demás órganos.

1. Metabolismo de las células pulmonares

Además de su función principal o intercambio de gases, el pulmón interviene en el metabolismo de sustancias vasoactivas y en la captación/liberación de sustratos, fundamentalmente aminoácidos. El intercambio de gases se realiza a través de una estructura muy fina formada por el epitelio alveolar, la membrana basal y el endotelio. El metabolismo de las células

endoteliales y de las células de revestimiento alveolar, así como el control del tono vascular pulmonar, van a repercutir sobre el intercambio de gaseoso, puesto que a nivel alveolar el intercambio se realiza a través de una estructura muy fina formada por el epitelio alveolar, la membrana basal y el endotelio. Las células endoteliales y las alveolares tipo II suponen el 45% y el 16 de la población pulmonar, respectivamente⁹.

1.1. Metabolismo energético

El consumo de oxígeno pulmonar es bajo, en un rango similar al del intestino y al del músculo esquelético en reposo. El sustrato preferencial son los ácidos grasos, siendo la tasa pulmonar de aclaramiento y de oxidación de los mismos más elevada que en el resto de los tejidos del organismo. No existen depósitos pulmonares de glucógeno o grasa, y la glucosa es en gran parte metabolizada a lactato. Los pulmones obtienen muy escasa energía por glicólisis y, al parecer, sólo las células alveolares de tipo I dependen de la glucosa como fuel energético. Los cuerpos cetónicos no representan un sustrato energético adecuado. La glutamina puede satisfacer los requerimientos calóricos de las células endoteliales y alveolares de tipo II.

1.2. Metabolismo de la glucosa

La glucosa entra en la célula por transporte activo o por difusión pasiva. El metabolismo pulmonar de la glucosa depende más que de la insulina de la concentración plasmática de ácidos grasos. El 75% de la glucosa captada por el pulmón es convertida a lactato, y el 10% es utilizada para la síntesis de aminoácidos. Una mínima cantidad es integrada como alfa-glicero-fosfato en los fosfolípidos, siendo ello importante dado que los fosfolípidos son el principal componente del surfactante alveolar. Un 5-10 % de la glucosa es metabolizada a nivel pulmonar por el ciclo de las pentosas.

A pesar de que el pulmón es el órgano más aerobio del organismo, mantiene una vía glicolítica muy activa para obtener láctico a partir de la glucosa. Vía que si bien consigue poca energía, permite obtener suficiente ATP. Ello involucra a la glucosa en el mantenimiento del tono vascular y muy concretamente en la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Modificando los niveles de glucemia y de ácidos grasos se podría actuar terapéuticamente sobre el tono vascular pulmonar.

Los radicales libres de oxígeno originados a partir de los leucocitos activados por el traumatismo o la sepsis pueden provocar microlesiones endoteliales en el pulmón. La pérdida de la actividad glicolítica de las células endoteliales expuestas a los radicales libres justifica la caída de los niveles intracelulares de ATP. El aumento de los niveles de ATP tras la administración de glutamina, que protege a la célula endotelial,

demuestra la importancia del ATP derivado de la vía glicolítica.

Los pulmones obtienen nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato reducido (NADPH) a partir del ciclo de las pentosas. El NADPH es necesario para la síntesis de fosfolípidos, y del glutatión reducido que tiene un efecto protector antioxidante. Las células alveolares de tipo II, que sintetizan surfactante, mantienen una gran actividad del ciclo de las pentosas, mientras que las células alveolares de tipo I y las endoteliales carecen de esta actividad y resultan muy susceptibles a los efectos tóxicos del oxígeno.

1.3. *Metabolismo lipídico*

Los ácidos grasos representan el sustrato energético principal del pulmón. Los ácidos grasos, además de aportar energía, se incorporan a los fosfolípidos del surfactante. La síntesis del surfactante (células alveolares del tipo II) es estimulada por los agonistas adrenérgicos, las prostaglandinas y los agonistas colinérgicos. La síntesis y la secreción de surfactante está disminuida en el SDRA. Se considera que el líquido de edema, rico en proteínas, es responsable de su destrucción, pero otros estudios involucran al TNF que inhibiría su síntesis¹⁰. La terapéutica con surfactante resulta útil en el distrés respiratorio neonatal, estando en fase experimental en el SDRA¹¹.

1.4. *Metabolismo de los aminoácidos*

Si bien se ha considerado al músculo como fuente principal de alanina y glutamina, estudios experimentales recientes han puesto de manifiesto la importancia del pulmón en el metabolismo de la glutamina. En condiciones normales, e incluso en la sepsis sin SDRA, el pulmón libera grandes cantidades de este aminoácido, pero en presencia de insuficiencia respiratoria aguda se produce una gran captación pulmonar de glutamina y el balance resulta neutro. La glutamina es el aminoácido más abundante en sangre y, además de otras importantes funciones, transporta nitrógeno entre tejidos. En el SDRA existe un transporte de glutamina hacia las células endoteliales y alveolares de tipo II, estimulado por endotoxinas, TNF e interleuquinas¹². Sería una respuesta metabólica encaminada a mantener la estructura y función celular. Este mecanismo está limitado por la glutaminasa (que determina su utilización como sustrato energético) y la glutamin-sintetasa (que interviene en su síntesis). La actividad de estas enzimas en la célula endotelial es muy intensa a nivel pulmonar.

Las células endoteliales pulmonares intervienen en el metabolismo de la arginina, favoreciendo la síntesis de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. La producción de NO está incrementada en la sepsis, incluso con bajos niveles plasmáticos de arginina¹³.

2. **Funciones específicas de las células endoteliales pulmonares**

Las células endoteliales intervienen en la regulación del tono vascular sistémico y pulmonar, en la angiogénesis, en funciones hemostáticas, inmunológicas y sintéticas, y además mantienen una función de filtro.

Se conoce el entramado de factores por el cual el endotelio modula los componentes del sistema hemostático: sistema de agregación plaquetaria, sistema de coagulación sanguínea y sistema fibrinolítico. En condiciones normales estos factores hacen al endotelio antitrombogénico y anticoagulante, pero en los estados catabólicos que conducen al SDRA, la acción del TNF y de la interleuquina-1 orienta a las células endoteliales hacia una situación procoagulante. Ello es debido al aumento de síntesis y de expresión de tromboplastina en la superficie endotelial, a la pérdida de la expresión de trombomodulina y a la inhibición de los activadores de la plasmina. La acción de las citoquinas proinflamatorias promueven la aparición, en la pared endotelial, de moléculas de adhesión para los leucocitos.

Entre las acciones de las células endoteliales destaca la producción de agentes vasoactivos. El óxido nítrico, la PGI₂ y la PGE₁ son vasodilatadores. Se sabe que la hipoxia es el principal agente vasoconstrictor, y que la vasoconstricción pulmonar hipóxica es fundamental para regular ventilación-perfusión y prevenir la hipoxemia arterial, pero se desconoce el mecanismo íntimo por el cual se produce dicha vasoconstricción. Se ha descubierto síntesis de endotelina-1 en la célula endotelial, y se cree que tanto el NO como la endotelina deben de jugar un importante papel en la regulación del tono vascular en condiciones fisiológicas y patológicas. Varios estudios demuestran que el NO produce disminución de la hipertensión pulmonar sin vasodilatación sistémica y sin aumento del shunt en humanos con distrés respiratorio agudo¹⁴.

No puede pasarse por alto la función de filtro bioquímico del endotelio pulmonar. La totalidad del débito cardíaco ha de pasar ese filtro, y la depuración o no de diversas sustancias puede modificar el tono vascular.

3. **Soporte nutricional**

La necesidad de mantener las complejas funciones pulmonares justificaría, por sí sola, el uso de un soporte nutro-metabólico suficiente para asegurar unos niveles adecuados de glucosa, ácidos grasos, glutamina, arginina, antioxidantes, etc. Además, en el paciente catabólico con insuficiencia respiratoria aguda existen unas necesidades que vienen determinadas por la enfermedad de base, que corresponde casi siempre a un cuadro séptico o a un politraumatismo. Diferentes estudios han confirmado la necesidad de realizar un soporte nutricional precoz en los pacientes con in-

suficiencia respiratoria aguda, fundamentalmente en aquellos que precisan ventilación mecánica con el fin de evitar que la malnutrición adquirida dificulte el destete del respirador. Se tendrá en cuenta las modificaciones que conlleva el empleo de la ventilación mecánica, el efecto térmico de los nutrientes, los cambios en la producción de CO_2 secundarios a la variación del cociente respiratorio, los efectos de los omega-6 y de los omega-3 sobre los procesos inflamatorios¹⁵ e inmunológicos, y la depleción de micronutrientes.

3.1. Requerimientos energéticos

Es muy importante evitar la sobrevaloración de las necesidades calóricas. Se ha confirmado que un aporte excesivo de energía, lejos de mejorar el pronóstico, puede contribuir a la aparición de complicaciones¹⁶. Un exceso calórico que provoque lipogénesis conduce a cocientes respiratorios superiores a la unidad, debido al incremento de la producción de CO_2 . En el paciente con ventilación mecánica este hecho no supone un gran problema, pero en el paciente límite o en aquel que está en proceso de destete, este incremento de las necesidades ventilatorias puede hacerlo fracasar. Es necesario individualizar lo más posible las necesidades energéticas de cada paciente.

Para conocer las requerimientos calóricos se recurre a la calorimetría indirecta o en su defecto, al cálculo del gasto energético por medio de fórmulas o con los datos extrapolados del catéter de Swan-Ganz para monitorización hemodinámica¹⁷.

3.2. Aporte de nitrógeno

Las necesidades de nitrógeno no presentan peculiaridades cuantitativas específicas en relación a otros pacientes críticos. Si consideramos que el SDRA aparece en el seno de procesos que originan un estado catabólico, un procedimiento sencillo para establecer las necesidades consiste en comprobar la categoría de estrés metabólico que el paciente presenta, siguiendo la clasificación modificada de Cerra y realizar el aporte de aminoácidos (AAs) recomendado para su categoría¹⁸.

En cuanto a la composición idónea de la mezcla de AAs, se desprende del metabolismo de las células pulmonares la conveniencia de aportar glutamina y arginina. No resulta difícil efectuar estos aportes por vía enteral, pero cuando se emplea la nutrición parenteral el aporte intravenoso de cantidades importantes de glutamina resulta problemático. Podemos utilizar mezclas enriquecidas en AAs de cadena ramificada (AAR), ya que éstos sirven de donantes inespecíficos de glutamina. En aquellos casos en los que la enfermedad de base que provoca el SDRA es un proceso séptico, la indicación de las mezclas ricas en AAR se ve notablemente reforzada¹⁹.

No obstante, es necesario tener en cuenta el efecto

del aporte de AAs, sobre todo de aquellos de cadena ramificada, sobre el patrón respiratorio²⁰. Las mezclas ricas en proteínas (y en AAR) aumentan el impulso o *drive* respiratorio, estimulando la ventilación, mejorando la ventilación minuto y la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia, pero incrementando el trabajo respiratorio. Este efecto puede ser de utilidad en algunos momentos del destete, pero puede contribuir al agotamiento de los pacientes con escasa reserva alveolar.

3.3. Sustratos energéticos

En el paciente en insuficiencia respiratoria resulta interesante utilizar los sustratos con menor cociente respiratorio (CR), con el fin de limitar en lo posible la producción de CO_2 , y por consiguiente las necesidades ventilatorias^{21, 22}. La sustitución de parte de los hidratos de carbono por grasa (lípidos) en la nutrición artificial de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha supuesto en muchos casos un importante alivio de su insuficiencia respiratoria, con ahorro de hasta un 10% de sus necesidades ventilatorias²³⁻²⁵.

El paciente con SDRA presenta peculiaridades metabólicas que le diferencian del EPOC. El alto grado de estrés hace muy difícil abolir la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, y por consiguiente conseguir CRs que superen la unidad. No obstante, si se superan las 1500 kcal/m² de superficie corporal, puede provocarse una sobrealimentación del paciente, con acúmulo de grasa y CRs elevados. Aunque el margen de maniobra es relativamente amplio, se recomiendan relaciones calorías/nitrógeno inferiores a 120:1²⁶. Además, el paciente portador de SDRA suele precisar ventilación mecánica como parte de su tratamiento, y las variaciones de las necesidades ventilatorias revisten un menor dramatismo.

Pero, aunque exista un general consenso sobre la utilidad de suplir con grasas una gran parte de la energía, se discute cuál es el patrón de ácidos grasos más adecuado, tanto por vía enteral como parenteral. En los últimos años se está trabajando con combinaciones de ácidos grasos entre los que destacan los de las series w-3 (ácido linolénico) y w-9 (ácido oleico) que pretenden restablecer o al menos no deteriorar el estado inflamatorio e inmunológico.

3.3.1. Hidratos de carbono

Aunque los hidratos de carbono resultan poco atractivos en la insuficiencia respiratoria aguda a causa de su alto CR y su baja densidad energética, se recomienda aportar al menos un 40% de las calorías no proteicas en esta forma, no superando los 4-5 g/kg/día. Con ello se atiende al metabolismo de aquellos órganos (cerebro, sistema hematopoyético...) que utilizan la glucosa como sustrato cuasi exclusivo. Ya ha sido comentada la importancia de la

glucosa en la síntesis de alfa-glicerofosfato y del ácido láctico a nivel pulmonar. Aunque la cantidad de glucosa captada por el pulmón es pequeña, sus funciones no energéticas son trascendentes.

Debe recordarse la importancia de la glucosa en la consecución de balances nitrogenados adecuados en el paciente con estrés severo. De forma experimental, Long demostró que la sustitución isocalórica de glucosa por grasa provocaba una reducción lineal del balance nitrogenado, de acuerdo con la fórmula²⁷:

$$\text{Pérdida } N_2 = 17,44 - 1,997 \ln (\text{aporte glucosa}/m^2/d) + 0,0752 \text{ G. E. reposo } (kcal/m^2/d)$$

Es posible que la explicación de este fenómeno halla que buscarla en el déficit de carnitina que acompaña a las situaciones hipercatabólicas.

En el paciente con SDRA la cantidad de glucosa aportada suele oscilar entre el 40 y el 66% de las calorías no proteicas dependiendo de los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos, es decir, en función de la resistencia a la insulina, al grado de agresión y/o a la intolerancia a las emulsiones lipídicas.

Los hidratos de carbono —no glucosa— pueden, empleados a dosis farmacológicas, mejorar la tolerancia al aporte calórico, y algunos de ellos presentan un CR más favorable que el de la glucosa²⁸.

3.3.2. Lípidos

Las grasas serían un sustrato energético ideal en la insuficiencia respiratoria en virtud de su bajo CR y su alta densidad calórica. Sin embargo, algunas emulsiones pueden presentar problemas en el paciente con SDRA.

Los triglicéridos de cadena larga (LCT) [que aportan ácidos grasos esenciales] son bien tolerados en los pacientes con bajo grado de estrés. Aunque el aclaramiento endovenoso de ácidos grasos de cadena larga está aumentado en el estrés, se ha llegado a dudar de su eficacia nutricional²⁹. Con estas emulsiones se han descrito alteraciones inmunológicas —*in vitro* o en animales de experimentación— pero debe reseñarse que, en humanos, con dosis menores a 2 g/kg/d, ningún trabajo ha podido demostrar bloqueo del sistema retículo endotelial, cambios en los niveles de inmunoglobulinas, C₃ y C₄, número de linfocitos B y T circulantes, de los supresores, de los «asesinos» y, de los monocitos^{30,31}.

En lo referente al posible deterioro de la función pulmonar la influencia de las grasas será diferente en pulmones sanos o enfermos. En el sano, las emulsiones lipídicas producen incluso efectos positivos. En pacientes con neumonía o con SDRA se ha descrito aumento del *shunt* (Q/Q_i) y descensos en la presión arterial de oxígeno³²⁻³⁴. Diferencias en su acción se han descrito también función de si las emulsiones lipídicas se han administrado lenta o rápidamente³⁵. Se ha invocado como causante de estos cambios los efectos

sobre la vasculatura y tono vascular pulmonar de los eicosanoides generados a partir del ácido araquidónico (producido por el exceso de ácido linoleico de las emulsiones de LCT). Otros autores invocan, además, cambios en la fluidez de membrana, producción de lipoperoxidos e interacciones con la activación celular que contribuyen a los cambios que altas dosis de LCT parecen provocar sobre el funcionalismo pulmonar³¹.

Los triglicéridos de cadena media (MCT), con menos de 10 átomos de carbono, son utilizados por la mayor parte de los tejidos corporales. Resultan interesantes en el paciente crítico ya que —en principio— no requieren carnitina para su oxidación. Mezclados con los LCT en proporción 50:50 o 60:40 consiguen reducir la cantidad de ácido linoleico de la mezcla y disminuir el bloqueo del sistema retículo endotelial y los cambios inmunológicos desfavorables³⁶. Estas emulsiones lipídicas con menor aporte de precursores de PUFA (*polyunsaturated fatty acids*) no han demostrado tener efectos sobre la función pulmonar de pacientes críticos^{37,38}. El empleo de las dos emulsiones lipídicas de mayor uso (100% LCT y 50/50% MCT/LCT) administradas a dosis que no superan los 2 mg/Kg-min en pacientes con SDRA no han alterado los valores plasmáticos de eicosanoides³⁹.

El empleo de más fisiológicos cocientes entre fosfolípidos y triglicéridos en las emulsiones lipídicas⁴⁰ y/o de otras fuentes lipídicas (omega-3⁴¹ y ácido oleico⁴²) que presentan, al menos desde el punto de vista teórico, ventajas sobre los lípidos poliinsaturados de la serie 6, está aún en fase de estudio, aunque las dietas enterales pulmonares específicas aportan altas dosis de este ácido graso.

3.4. Aporte hidroelectrolítico, vitaminas y elementos traza

Hace años, cuando se asimilaba la terapia del SDRA a la del edema pulmonar cardiogénico, el soporte nutricional completo era difícilmente realizable en función del volumen necesario para llevarlo a cabo. Actualmente la limitación del volumen tiene poca importancia, sobre todo si tenemos en cuenta que, cada vez con mayor frecuencia, los pacientes con distrés muy severo están sometidos a técnicas continuas de hemofiltración. No obstante, se debe seguir siendo cauto con los aportes hídricos, evitando la consecución de balances muy positivos. La administración de lípidos, de los que ya existen emulsiones al 30%, facilita esta restricción del volumen dentro del soporte nutro-metabólico.

Las necesidades de elementos traza y de vitaminas corresponden a las de los pacientes con alto grado de estrés. Se tendrá en cuenta el potencial beneficio de los antioxidantes (vitamina E, C, selenio) por su efecto protector sobre el endotelio pulmonar, máxime al considerar que los pacientes con distrés suelen precisar oxígeno en concentraciones muy elevadas. Esta necesidad de antioxidantes reviste especial importan-

cia cuando se utilizan lípidos de la serie omega-3 (peroxidación)⁴³.

Es preciso monitorizar estrechamente los niveles de fósforo y magnesio^{44, 45} ya que sus carencias repercuten muy negativamente sobre la musculatura respiratoria y la P_{50} , haciendo en ocasiones imposible el destete del respirador.

3.5. Tipo de soporte nutricional

El paciente con SDRA es un paciente crítico que precisa de una importante instrumentación y está sujeto a numerosas incidencias evolutivas. Por ello, suele ser necesario comenzar por una nutrición parenteral y pasar lo antes posible a una nutrición enteral complementaria o exclusiva.

El soporte enteral resulta fundamental por su eficacia para mantener un adecuado funcionalismo intestinal, preservando su función de barrera inmunológica. Además facilita técnicamente el soporte del enfermo con insuficiencia respiratoria, ya que la disponibilidad de sustratos enterales es mucho mayor, siendo menor el riesgo de provocar sobrecargas calóricas e inducir excesos de producción de CO_2 .

Sin embargo, incluso con protocolos muy rígidos, las dificultades que entraña el paciente con SDRA, obliga a mantener la nutrición parenteral durante un período, más o menos determinado de tiempo (± 5 días). En un estudio encaminado a establecer una dieta eficaz en pacientes con trauma torácico y SDRA se tardó 8,5 días como término medio para alcanzar un aporte del 90% de la dieta prescrita¹¹.

El soporte nutricional debe contemplar las altas necesidades de arginina, glutamina, antioxidantes y ácidos grasos. Se recomienda aportar glutamina intravenosa, en polvo- cápsulas por vía enteral, o recurrir a la administración i.v. de AAR. Se evitará la sobrecarga de ácido linoleico, por lo que cuando se aporte más de 2 g/kg/d de grasa se podrán utilizar mezclas de MCT-LCT.

Siempre que sea posible se iniciará una nutrición enteral precoz, aunque sólo cubra una pequeña cantidad de las necesidades nutricionales. El balón de neumotaponamiento del tubo endotraqueal disminuye el riesgo de broncoaspiración por vómitos o regurgitación, pero no lo evita totalmente, por lo que la tolerancia de la nutrición enteral debe ser controlada con frecuencia y caso necesario se deberá recurrir tanto a las gastrostomías/yeyunostomías percutáneas como a las sondas naso-gastro-intestinales.

El soporte nutricional tendrá que cubrir los requerimientos de un paciente críticamente enfermo con fallo de un órgano tan importante como el pulmón. Existen diversas dietas dirigidas a preservar la integridad de la barrera intestinal y conseguir la inmunomodulación. Algunas están enriquecidas en arginina, mientras que otras lo están también en glutamina; algunas incorporan ácidos grasos de la serie omega-3 u omega-9; y otras aportan nucleótidos.

Con todas ellas se han descrito buenos resultados terapéuticos, pero serán necesarios más estudios para establecer «la dieta específica del SDRA». A pesar del gran esfuerzo investigador efectuado en este terreno, la extrema gravedad de estos pacientes y el gran número de factores que intervienen en la aparición del fracaso respiratorio, dificultan la consecución de que una formulación atienda a todos los requerimientos, sin originar ningún perjuicio sobreañadido. Es posible que la incorporación de componentes de la *dieta mediterránea* al soporte nutricional artificial abra la puerta a una nueva generación de sustratos que resulten eficaces en la patología crítica.

Bibliografía

- García de Lorenzo A, Ortiz Leyba C y Grupo de Metabolismo y Nutrición de la SEMIUC: Respuesta a la agresión: valoración e implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva*, 1997, 21:13-28.
- Klein S, Kinney K, Jeejeebhoy K y cols.: Nutrition support in critical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN*, 1997, 21:133-156.
- Cerra FB, Ríos M, Blackburn GL y cols.: Applied Nutrition in ICU patients. *Chest*, 1997, 111:769-778.
- Souba WW: Nutritional support. *N Engl J Med*, 1997, 336:41-48.
- Barton RG: Nutrition support in critical illness. *NCP*, 1994, 9:127-139.
- Bernard GR, Artigas A, Grigham KL y cols.: The Consensus Committee. *Intensive Care Med*, 1994, 20:225-232.
- Añón JM, Gómez V, García de Lorenzo A, De la Casa RM, Pascual C y Prados J: Perspectivas actuales en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo. *Rev Clin Esp*, 1995, 195:693-700.
- Dahn MS: Nutrition support in organ failure. *NCP*, 1994, 9:1-2.
- Kjaeve J: The lungs and the catabolic state. En: Revhaug A (ed.): *Acute Catabolic State*. Springer, Berlin 1996:145-155.
- Arias J, Vara E, García C, Gómez M y Balibrea IL: Tumor necrosis factor-alfa inhibits synthesis of surfactant by isolated type II pneumocytes. *Eur J Surg*, 1993, 159:541-549.
- García de Lorenzo A, Añón JM, Gómez V, Pascual C, De la Casa R y Jiménez M: Porcine surfactant in the treatment of the ARDS. A dose-response study. *Eur Respir J*, 1995, 8(S):85.
- Auslym TR, Chen MK, Salloum RM y Souba WW: Glutamine metabolism by the endotoxin-injured lung. *J Trauma*, 1991, 31:1068-1075.
- Scott Lind D, Copeland EM y Souba WW: Endotoxin stimulates arginine transport in pulmonary artery endothelial cells. *Surgery*, 1993, 114:199-206.
- Persson MG, Wiklund NP y Gustafsson LE: Nitric oxide- more than a vasodilator. *Läkartidningen*, 1993, 90:1365-1371.
- Grimble RF: Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clinical Science*, 1996, 91:121-130.
- Daly JM, Heymsfield SB y Head CA: Human energy requirements: overestimation by widely used prediction equations. *Am J Clin Nutr*, 1985, 42:1170-1174.
- García de Lorenzo A, Montejo JC y Planas M: Requerimientos energéticos en los pacientes críticos. Calorimetría indirecta. *Med Intensiva* 1995, 19:86-94.
- García de Lorenzo A, Ortiz C y Montejo JC: Respuesta metabólica a la agresión. Clasificación del estrés metabólico. En: Caparrós T (ed.): *Medicina Intensiva Práctica: Soporte Metabólico Nutricional en el Enfermo Crítico*. IDEPSA. Madrid, 1993:1-9.
- García de Lorenzo A, Ortiz C, Planas M y cols.: Parenteral administration of different amounts of branched-chain amino

- acids in septic patients. Clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med*, 1997, 25:418-424.
20. Weissman C y Hyman AI: Nutritional care of the critically ill patient with respiratory failure. *Crit Care Clinics*, 1987, 3:190-191.
 21. Silberman H y Silberman AW: Parenteral nutrition, biochemistry and respiratory gas exchange. *JPEN*, 1986, 10:151-154.
 22. Celaya S, Sanz A, Homs C y cols.: Soporte nutricional en el paciente con trauma torácico. Utilidad de una dieta con alto contenido en grasas. *Nutr Hosp*, 1991, 6:16-28.
 23. Dark DS, Pingleton SK y Kerby GA: Hypercapnia during weaning: a complication of nutritional support. *Chest*, 1985, 88:141-143.
 24. Al-Saady NM: Does dietary manipulation influence weaning from artificial ventilation? *Intensive Care Med*, 1994, 20:463-465.
 25. López Martínez J, Fontaneda D, Arbol F, Pérez Picouto F y Caparrós T: Aporte calórico en la insuficiencia respiratoria: glucosa vs lípidos. *An Cuidados Intensivos*, 1989, 4:5-61.
 26. Talpers SS, Romberg DJ, Bunce SB y cols.: Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest*, 1992, 102:551-555.
 27. Long JM III, Wilmore DW, Mason Ad Jr y cols.: Effect of carbohydrate and fat intake on nitrogen excretion during total intravenous feeding. *Ann Surg*, 1977, 185:417-422.
 28. García de Lorenzo A, Culebras JM, Zarazaga A y Rodríguez Montes JA: Hidratos de carbono —no glucosa— en nutrición parenteral. ¿Concepto periclitado? *Nutr Hosp*, 1996, 11:17-28.
 29. Grant JP: Nutrition care of patients with acute and chronic respiratory failure. *NCP*, 1994, 9:11-17.
 30. Seidner DL, Mascioli EA, Isfan NW y cols.: Effects of long-chain triglyceride emulsions in reticuloendothelial system function in humans. *JPEN*, 1989, 13:614-619.
 31. García de Lorenzo A y Culebras JM: Acido linoleico y sistema inmune. Controversias sobre las emulsiones lipídicas. *Nutr Hosp*, 1992, 7:377-387.
 32. Hwang T-S, Huang S-L y Chen M-F: Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure. *Chest*, 1990, 97:934-938.
 33. Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P y Smith RA: Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med*, 1988, 16:587-590.
 34. Venus B, Smith RA, Patel C y Sandoval E: Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1989, 95:1278-1281.
 35. Mathru M, Dries DJ, Zecca A, Fareed J, Rooney MW y Rao TLK: Effect of fast vs slow Intralipid infusion on gas exchange, pulmonary hemodynamics, and prostaglandin metabolism.
 36. Wan JM, Teo TC, Babayan VK y cols.: Lipids and the development of immune dysfunction and infection. *JPEN*, 1988, 12:45S-52S.
 37. Radermacher P, Santak B, Strobach H, Schror K y Tarnow J: Fat emulsions containing medium chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med*, 1992, 18:231-234.
 38. Fiaccadori E, Tortorella G, Gonzi G y cols.: Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsions following valvular heart surgery. *Chest*, 1994, 106:1660-1667.
 39. Planas M, Masclans JR, Iglesia R, Porta I, Valls M y Bermejo B: Eicosanoids and fat emulsions in acute respiratory distress syndrome patients. *Nutrition*, 1997, 13:202-205.
 40. García de Lorenzo A, Planas M, Bonet A y cols.: Emulsions with different phospholipid/triglyceride ratio in septic and traumatic patients: a multicenter study. *Crit Care Med*, 1997, 25:A80.
 41. Harris WS: n-3 fatty acids and lipoproteins: Comparison of results from human and animal studies. *Lipids*, 1996, 31:243-252.
 42. Antebi H, Zimmermann L, Bourcier C y cols.: Peroxydation in vitro et effect de l'administration en nutrition parenterale totale d'une emulsion lipidique a base d'huile d'olive sur la peroxydabilite des lipoproteines de basse densité chez l'enfant. *Nutr Clin Metabol*, 1996, 10:41S-43S.
 43. Sies H, Sthal W y Sundquist AR: Antioxidant functions of vitamins: vitamin E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann NY Acad Sci*, 1992, 669:7-20.
 44. Molloy DW, Dhingra S, Soven F y cols.: Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis*, 1984, 129:497-498.
 45. López Martínez J, Sánchez Castilla M, García de Lorenzo A y Culebras JM: Magnesio: metabolismo y requerimientos. *Nutr Hosp*, 1997, 12:4-14.

Original

Status sérico de carotenoides en sujetos control y su relación con la dieta

B. Olmedilla Alonso, F. Granado Lorenzo*, E. Gil Martínez*, I. Blanco Navarro y E. Rojas Hidalgo

Servicio de Nutrición. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

* F. Granado Lorenzo y E. Gil Martínez están financiados por el proyecto de la UE (DGX II): AIR2-CT93-0888.

Resumen

Los carotenoides son un grupo de pigmentos liposolubles presentes en el organismo humano, tanto en sangre como en tejidos, que se obtienen a través de la dieta, fundamentalmente a partir de frutas y hortalizas. El interés de estos compuestos se debe no sólo a la actividad provitaminica A de algunos, sino también a otra serie de actividades biológicas, tales como: antioxidante o prooxidante, fotoprotectora, moduladora de la respuesta inmune, anticarcinógena, etc.

La metodología analítica de elección para el análisis de carotenoides es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), utilizada en nuestro trabajo tanto para suero como para alimentos, y sometida a controles periódicos de calidad.

En este artículo presentamos los resultados preliminares de los niveles de los carotenoides séricos mayoritarios (b-caroteno, a-caroteno, b-criptoxantina, luteína, zeaxantina y licopeno) en sujetos control pertenecientes a cinco países europeos, así como indicamos los principales contribuyentes de la dieta a la ingesta de carotenoides en la población española.

El porcentaje de cada carotenoide al total de los carotenoides analizados varía según el origen de la población estudiada. Irlanda y U.K. muestran un perfil de carotenoides muy similar. Francia presenta los niveles más elevados de luteína y b-caroteno, carotenoides presentes de forma simultánea en todas las hortalizas verdes. España muestra los menores niveles de b-caroteno junto con los mayores de b-criptoxantina, aportada fundamentalmente por naranjas y mandarinas en nuestro país. El carotenoide mayoritario en suero en todos los países fue el licopeno.

Correspondencia: Dra. B. Olmedilla.
Servicio de Nutrición.
Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4.
28035 Madrid.
Fax: (91) 373 76 67
Teléfono: (91) 316 23 40 ext. 5447

Recibido: 18-XII-1996.
Aceptado: 2-IV-1997.

SERUM STATUS OF CAROTENOIDS IN CONTROL SUBJECTS AND THEIR RELATION TO THE DIET

Abstract

Carotenoids are a group of fat soluble pigments which are present in the human being, both in blood, as in tissues, and which are obtained through the diet, mainly from fruits and vegetables. The interest of these compounds is due not only to the provitamin A activity of some of them, but also due to a whole series of biological activities such as: antioxidant or prooxidant, photoprotective, modulator of the immune response, anti-carcinogen, etc.

The best analytical method available for the analysis of carotenoids is high performance liquid chromatography (HPLC), which is used in our study both for serum as for foods, and it is controlled throughout periodic quality controls.

In this article we present the preliminary results of the levels of the major serum carotenoids (b-carotene, a-carotene, b-cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin, and lycopene) in control subjects from five European countries, as well as indicating the major dietary contributors to the carotenoids intake in the Spanish population.

The percentage of each carotenoid to the total of the carotenoids analyzed, varies according to the origin of the studied population. Ireland and the UK show a very similar carotenoids profile. France presents the highest levels of lutein and b-carotene, which are present simultaneously in green vegetables. Spain shows the lowest levels of b-carotene, along with the highest levels of b-cryptoxanthin, which in our country is supplied mainly by oranges and tangerines. The most abundant carotenoid in all countries was lycopene.

The average daily intake of these carotenoids (from fresh fruits and vegetables) in our population, is 3.5 mg/day.

Through the relationships between the dietary carotenoid contents and serum the identification of "biomarkers" have been proposed, which might be correlated

La cantidad media diaria ingerida de estos carotenoides (a partir de frutas y verduras frescas) en nuestra población, es de 3,5 mg/día.

A través de las relaciones entre el contenido de carotenoides en dieta y suero, se pretende identificar «biomarcadores» que se puedan correlacionar con diversas situaciones patológicas y contribuyan a la prevención de ciertas enfermedades.

(Nutr Hosp 1997, 12:245-249)

Palabras clave: Carotenos. Xantofilas. Suero. Humanos. Dieta española.

1. Introducción

Los carotenoides son un grupo de pigmentos liposolubles presentes en el organismo humano, tanto en sangre como en tejidos, que se obtienen a través de la dieta, fundamentalmente a partir de frutas y hortalizas. De forma general, y atendiendo a su composición química, se dividen en dos grandes grupos: carotenos (hidrocarbonados) y xantofilas (incluyen oxígeno en su molécula)¹.

El interés de estos compuestos se debe no sólo a la actividad que como precursores de vitamina A muestran algunos (menos del 10% de los caracterizados), sino también a otra serie de actividades biológicas tales como: antioxidante o prooxidante, fotoprotectora, moduladora de la respuesta inmune, inhibidora de la mutagénesis, anticarcinógena (tanto *in vitro* como *in vivo*), potenciadora de la comunicación intercelular, etc.².

En el suero humano se encuentra aproximadamente el 1% de los carotenoides totales presentes en el organismo (asociados a lipoproteínas), y aunque en sangre han sido identificados unos 30 carotenoides, y a partir de la dieta disponemos de entre 40-50 carotenoides potencialmente absorbibles y utilizables³, en general sólo se cuantifican en suero entre 5 y 8 de forma habitual, por ser los mayoritarios en casi todas las poblaciones: b-caroteno, a-caroteno, b-criptoxantina, luteína, zeaxantina y licopeno⁴.

En este artículo presentamos los resultados preliminares de los niveles de los carotenoides séricos mayoritarios en sujetos control pertenecientes a cinco países europeos (proyecto de la UE, DG XII: AIR2-CT93-0888). Por otra parte, se comentará el contenido de carotenoides en frutas y hortalizas, así como los principales contribuyentes de la dieta a la ingesta de carotenoides en la población española.

2. Material y métodos

Sujetos y material

Cuatrocientos voluntarios procedentes de cinco países de la Unión Europea (40 hombres y 40 mujeres por país): España, Francia, Gran Bretaña, Holanda, Irlanda. Controles sanos con edades comprendidas entre 25 y 45 años, no fumadores, con perfil bioquímico y he-

with several pathological situations, and thus contribute to the prevention of certain diseases.

(Nutr Hosp 1997, 12:245-249)

Key words: Carotenos. Xantophylles, serum, humans, Spanish diet.

matológico normal, no vegetarianos, sin ingesta de suplementos vitamínicos, minerales o de carotenoides.

Se determinaron, entre otros muchos parámetros (analizados por otros laboratorios participantes en el ensayo), los siguientes carotenoides en suero: luteína, zeaxantina, licopeno, a-caroteno, b-caroteno y b-criptoxantina. Estos carotenoides, retinol, a-tocoferol y g-tocoferol, fueron analizados por nuestro laboratorio, elegido como centro de referencia para estos análisis. La exactitud y precisión de nuestros análisis se determina mediante nuestra participación periódica en el «Fat-Soluble Quality Control Assurance Program» dirigido por el National Institute of Standards and Technology (NIST) de EE.UU.

La selección de frutas y verduras analizadas se realizó basándonos en datos oficiales de consumo⁵, registros diarios de compra⁶, y en comercialización⁷. Los artículos analizados representan más del 95% del consumo total de frutas y verduras en nuestro país. Información detallada sobre muestreo, análisis y resultados se encuentra publicada en diversos artículos⁸⁻¹¹.

Métodos

La metodología analítica de elección para el análisis de carotenoides es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), tanto por especificidad como por sensibilidad. Tanto el proceso de extracción de carotenoides como el método cromatográfico para hortalizas y suero han sido descritos previamente^{8, 12-13}.

Este método analítico permite la separación simultánea de los siguientes compuestos:

Carotenos: a-caroteno (*), b-caroteno (*) (trans, 9-cis, 13-/15-cis), g-caroteno (*), licopeno (trans, cis), fitoeno, fitoflueno, ε-caroteno.

Xantofilas: luteína, zeaxantina, 2'3'-anhidroluteína, cantaxantina, equinenona, b-apo-8'carotenal (*), a-criptoxantina, b-criptoxantina (*).

Retinol, acetato de retinol y palmitato de retinol.

Tocoferoles: alfa-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, acetato de tocoferol.

(*) Con actividad provitamínica A.

Para la identificación de los principales contribuyentes a la ingesta de carotenoides en la dieta¹⁴ se uti-

lizaron las concentraciones en carotenoides analizadas por nosotros y correspondientes a 14 frutas y 15 hortalizas, que representan más del 95% del consumo total de frutas y hortalizas en nuestro país, así como en frecuencias de consumo obtenidas por el INE⁵.

3. Resultados y discusión

En la figura 1 se muestran las concentraciones de carotenoides en cada uno de los países expresadas como valor de la mediana en $\mu\text{g/dl}$ suero y se representa el porcentaje de contribución de cada carotenoide respecto al total de los analizados.

En estudios previos en grupos de sujetos españoles hemos comprobado que tanto el sexo como la estación del año en que se toma la muestra influyen en los niveles de carotenoides séricos¹³. Los niveles de carotenoides provitamínicos (a-caroteno, b-caroteno y b-criptoxantina) son significativamente inferiores en hombres que en mujeres en nuestra población, presentando los niveles de retinol un comportamiento inverso^{13, 15}. En este trabajo se presentan los resultados preliminares del proyecto AIR, conjuntamente hombres y mujeres, puesto que se encuentran en igual proporción en cada país y entre países. El ensayo se inició en todos los países simultáneamente.

Como se puede observar en la figura 1, el porcentaje de cada carotenoide al total de los carotenoides analizados varía según el origen de la población estudiada. Podemos observar como Irlanda y U.K. muestran un perfil de carotenoides muy similar, no presentando ninguna diferencia significativa entre ambos. Francia muestra los niveles más elevados de luteína y b-caroteno, carotenoides presentes de forma simultánea en todas las hortalizas verdes. Es de destacar los niveles inferiores de b-caroteno presentes en España simultáneamente con los mayores de b-criptoxantina, aportada fundamentalmente por naranjas y mandarinas en nuestro país. El carotenoide mayoritario en todos los países de este estudio ha sido el licopeno.

Estas diferencias en el perfil de carotenoides entre países está influido en mayor o menor medida por los hábitos dietéticos. En el proyecto AIR se ha obtenido información dietética mediante cuestionarios de frecuencia de alimentos, así como registros dietéticos de 3 o 7 días en algunos países, de forma simultánea a la toma de muestra, para evaluar la correlación entre niveles en sangre e ingesta. Estos datos están todavía sin evaluar.

Como hemos indicado en la introducción, en la dieta se hallan disponibles entre 40 y 50 carotenoides, y

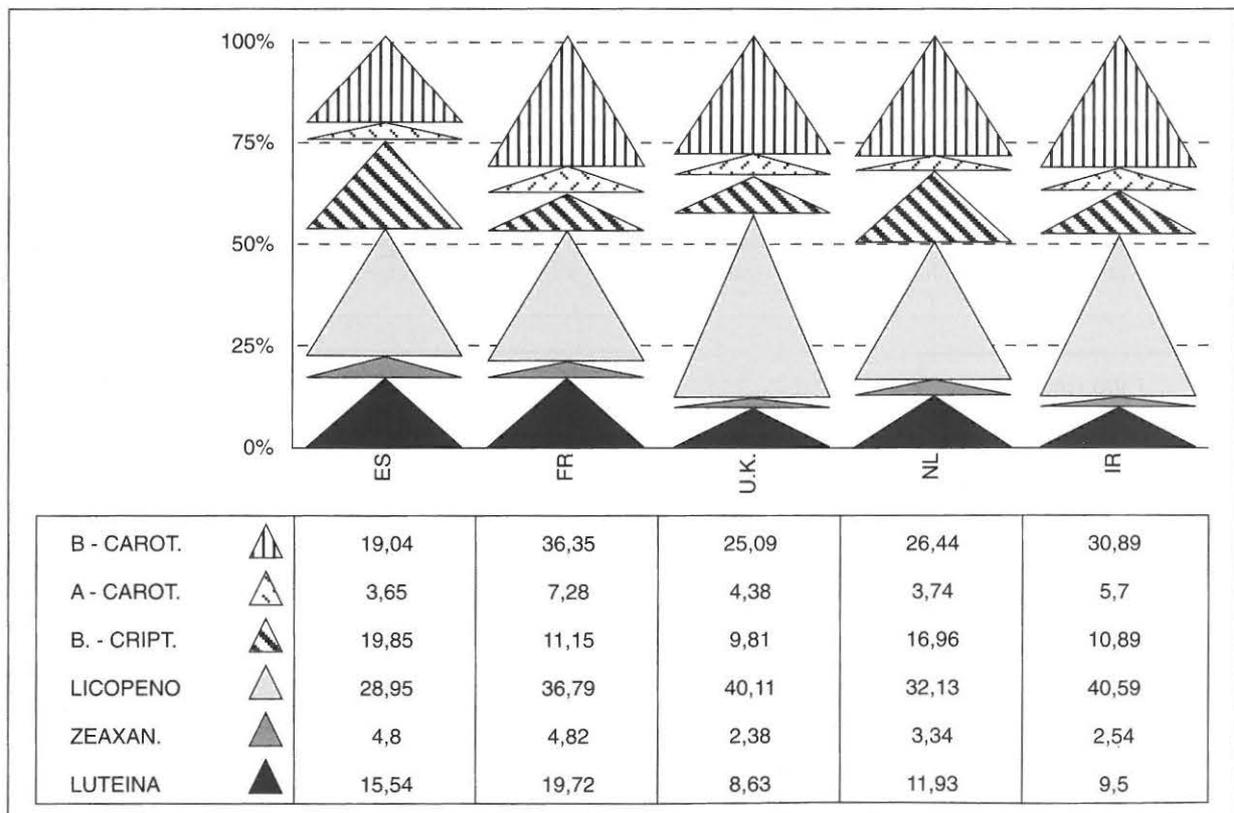


Fig. 1.—Porcentaje de cada carotenoide respecto al total de los analizados en suero. Tabla con las concentraciones de los carotenoides analizados en suero, expresadas como valor de la mediana en $\mu\text{g/dl}$. Países: ES (España), FR (Francia), UK (Reino Unido), NL (Países Bajos), IR (Irlanda). B-carot. = b-caroteno, A-carot. = a-caroteno, B-cript. = b-criptoxantina, zeaxan. = zeaxantina.

sin embargo, en suero se han identificado alrededor de 30. Aplicando la misma metodología que para suero, en nuestro laboratorio hemos analizado las principales fuentes de carotenoides en nuestra dieta, un total de 17 frutas y 22 hortalizas (crudas y también cocidas cuando su consumo no se efectúa nunca en forma cruda)^{8, 11}.

Basándonos en los resultados de nuestros análisis en alimentos y en la frecuencia de consumo de los mismos, hemos identificado los principales contribuyentes, de entre frutas y hortalizas, a la presencia de los principales carotenoides en suero. Entre las frutas son: albaricoque, mandarina, manzana, melocotón, naranja, plátano, sandía; y de las hortalizas son las siguientes: acelga, alcachofa, espárrago, espinaca, judía verde, lechuga, patata, pimiento, tomate y zanahoria¹⁴.

Sólo estas 7 frutas y 10 hortalizas aportan más del 95% de los carotenoides de la ingesta a partir de frutas y hortalizas (calculados con el 97% de estos productos consumidos a nivel nacional). La contribución relativa de estos alimentos debería tenerse en cuenta en el diseño y evaluación de las encuestas dietéticas y en estudios epidemiológicos con el fin de evitar errores en las clasificaciones, sin aumentar la precisión¹⁶⁻¹⁷.

En la población española, la luteína, el a-caroteno y el b-caroteno son aportados (entre un 75-85%) por hortalizas de color verde, tomate, zanahorias y patatas; la b-criptoxantina debe su aporte casi exclusivamente a las frutas (fundamentalmente a cítricos); la zeaxantina es aportada tanto por frutas como por verduras (sobre todo por naranjas y patatas); y por último, el licopeno debe su aporte exclusivamente al tomate y a la sandía.

Respecto a la actividad provitamínica A, en las hortalizas verdes y amarillentas, la actividad se debe casi exclusivamente al b-caroteno, mientras que en las de color rojo anaranjado, no sólo es debida al b-caroteno,

sino también a otros carotenoides, como son el a-caroteno, g-caroteno y la b-criptoxantina.

La cantidad media diaria ingerida de estos carotenoides (a partir de frutas y verduras frescas) es de 3,5 mg día, con un rango de variación estacional entre 3 y 4,3 mg/día (otoño-verano). Esta cantidad corresponde aproximadamente a: 0,5 mg luteína, 0,1 mg zeaxantina, 1,3 mg licopeno, 0,41 mg b-criptoxantina, 0,2 mg a-caroteno, 1 mg b-caroteno¹⁴. Licopeno y b-criptoxantina presentan un aporte estacional muy variable. Aunque el principal aporte de carotenoides a la dieta lo constituyen frutas y hortalizas, estos compuestos también están presentes en otros alimentos, y son además, algunos de ellos, utilizados como aditivos alimentarios, tanto en alimentación humana como animal.

Por último, en la figura 2, se muestra un esquema de la relación entre carotenoides en suero y en alimentos, así como algunos de los factores que pueden influir en ella, como son el sexo, tabaco, estacionalidad, biodisponibilidad y estado de salud o enfermedad. La determinación de estos compuestos en controles sanos permitirá conocer concentraciones que podrán utilizarse como valores de referencia para realizar estudios clínicos y epidemiológicos. Además, con la información sobre el contenido en la dieta y en suero se pretende identificar «biomarcadores» (más cualitativos que cuantitativos) que se puedan correlacionar con diversas situaciones patológicas y contribuyan a la prevención de ciertas enfermedades.

4. Bibliografía

1. Weedon BCL: Occurrence. En: *Carotenoids*, O. Isler (ed.). Birkhauser Verlag Basel, 1971:29-60.
2. Bendich A y Olson JA: Biological actions of carotenoids. *FASEB J*, 1989, 3:1927-32.
3. Khachik F, Beecher GR, Goli MB y Lusby WR: Separation,

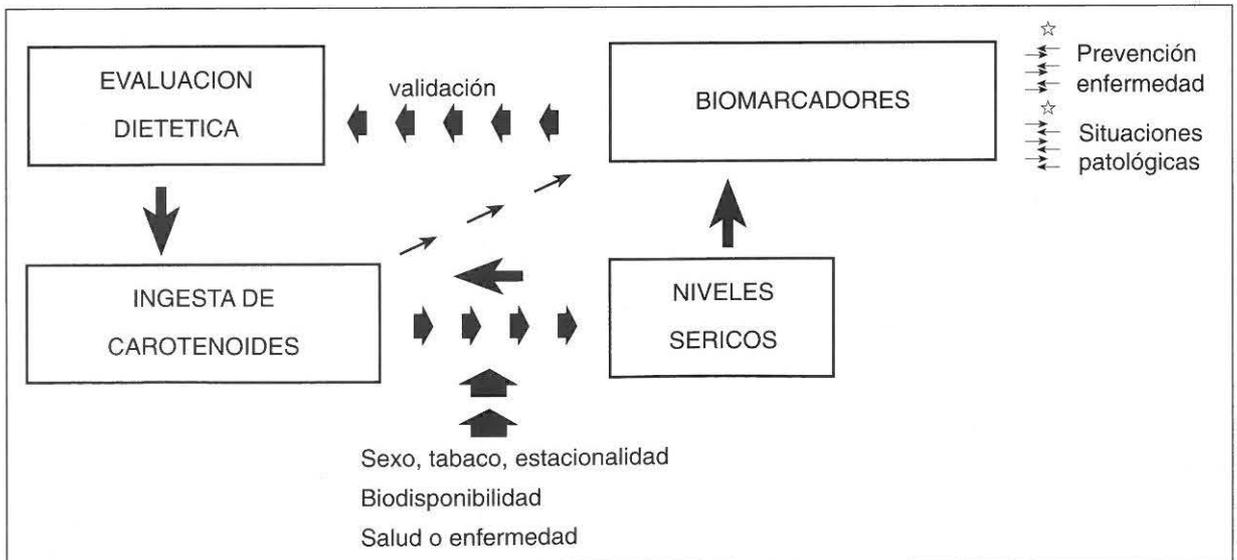


Fig. 2.—Relación entre carotenoides en suero y en alimentos.

- identification and quantification in fruits, vegetables and human plasma by high performance liquid chromatography. *Pure Appl Chem*, 1991, 63:71-80.
4. Rojas-Hidalgo E y Olmedilla B: Carotenoids. *Int J Vit Nutr Res*, 1993, 63:265-269.
 5. INE (Instituto Nacional de Estadística), 1994: Encuesta de presupuestos familiares 1990-1991, vol. 2. Madrid: INE.
 6. MAPA (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación): Secretaría General de Alimentación, 1993: *La alimentación en España 1992*. Madrid: MAPA.
 7. MERCASA Empresa Nacional: *Informe anual 1993*. Madrid: MERCASA E.N., 1993.
 8. Granado F, Olmedilla B, Blanco I y Rojas-Hidalgo E: Carotenoid composition in raw and cooked Spanish vegetables. *J Agric Food Chem*, 1992, 40:2135-2140.
 9. Olmedilla B, Granado F, Blanco I e Rojas-Hidalgo E: Quantitation of provitamin-A and non-provitamin-A carotenoids in the fruits most commonly consumed in Spain. En: *Food and Cancer Prevention: Chemical and Biological Aspects*. KW Waldron, IT Johnson & GR Fenwich (eds.). Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1993:141-145.
 10. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Gil-Martínez E y Rojas Hidalgo E: *Contenido de carotenoides en verduras y frutas de mayor consumo en España*. Instituto Nacional de la Salud (INSALUD), Secretaría General. Madrid, julio 1996.
 11. Olmedilla B, Granado F, Gil-Martínez E y Blanco I: Freezing effect on carotenoid content in raw and cooked vegetables and fruits. The Second International Food Data Base Conference: *Food Composition Research: The broader context*. Lahti, Finland, 28-30 agosto 1995. Resumen en: *Food Chem*, 1996, 57 (1):78.
 12. Olmedilla B, Granado F, Blanco I y Rojas-Hidalgo E: Determination of nine carotenoids, retinol, retinyl palmitate and a tocopherol in control human serum using two internal standards. *Food Chem*, 1992, 45:205-213.
 13. Olmedilla B, Granado F, Blanco I y Rojas-Hidalgo E: Seasonal and sex-related variations in six serum carotenoids, retinol and a-tocopherol. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60:106-110.
 14. Granado F, Olmedilla B, Blanco I y Rojas-Hidalgo E: Major fruit and vegetable contributors to the main serum carotenoids in the Spanish diet. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50:246-250.
 15. Olmedilla B, Granado F, Gil-Martínez E, Blanco I y Rojas Hidalgo E: Reference levels of retinol, tocopherol and main carotenoids in serum of control and insulin-dependent diabetic Spanish subjects. *Clin Chem* 1997, 43(6):1066-1071.
 16. Byers T y Perry G: Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Ann Rev Nutr*, 1992, 12:139-159.
 17. Block G: Nutrient sources of provitamin A carotenoids in the American diet. *Am J Epidemiol*, 1994, 139:290-293.

Metabolismo oxigénico en hepatocitos aislados de rata en la obesidad. Influencia de la vitamina C

E. Drehmer*, P. Muñiz**, V. Valls***, G. Saez* y J. Cabo*

* Dpto. Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

** Area Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. Biotecnología. Facultad C. y T.A. y C.C.Q.Q. Universidad Burgos.

*** Area Nutrición y Bromatología. Dpto. Biotecnología. Facultad C. y T.A. y C.C.Q.Q. Universidad Burgos. España.

Resumen

La obesidad nutricional por dietas hiperlipídicas conlleva una elevada ingesta de grasas, que pueden estar implicadas en el metabolismo oxigénico. La presencia de un doble enlace en la molécula de un ácido graso constituye un punto vulnerable de sufrir reacciones de oxidación generando los peróxidos lipídicos, compuestos potencialmente tóxicos que pueden producir graves daños celulares (alteración de la permeabilidad celular, alteración de las prostaglandinas, etc.). Frente a este daño oxidativo los organismos aeróbicos cuentan con mecanismos de defensa intracelulares, como son los enzimas antioxidantes y moléculas captadoras de radicales libres, entre los cuales se encuentra la vitamina C.

El principal objetivo de este trabajo ha sido estudiar el metabolismo oxigénico en hepatocitos aislados de ratas obesas, cuya obesidad ha sido producida mediante una dieta líquida hiperlipídica a base de aceite de oliva; asimismo se han estudiado los posibles efectos del ácido ascórbico (vitamina C) en esta situación experimental. El daño celular oxidativo en los hepatocitos se indujo mediante el agente lipoperoxidante y citotóxico tert-butyl-hidropéroxido.

Como resultado se observó que tanto el indicador de viabilidad celular, lactato deshidrogenasa (LDH), como el del grado de peroxidación lipídica malondialdehído (MDA), aumentan en el grupo de ratas obesas con respecto a su grupo control y disminuye en el grupo de las suplementados con vitamina C. El indicador del estado energético de la célula (ATP) disminuye en los hepatocitos de las ratas obesas en presencia del agente oxidante y se recupera en el grupo cuya dieta fue suplementado con vitamina C. Cuando se estudió los niveles del glutatión (GSH) se observó que tanto en los hepatocitos de ra-

OXYGENATED METABOLISM IN ISOLATED RAT HEPATOCYTES IN OBESITY. INFLUENCE OF VITAMIN C

Abstract

Nutritional obesity induced by the ingestion of hyperlipidic diet implies a high consume of lipids, which might be involved in oxigenic metabolism.

Doble bound, in the fatty-acid molecules are a vulnerable point to undergo oxidation reactions-generating lipid peroxidation, that are potentially toxic and can produce serious cell injury (alteration in cell permeability and prostaglandines...).

To prevent this oxidative injury the aerobic organisms have intracellular mechanisms of defense, the antioxidant systems, that may be classified as enzymatic and nonenzymatic. Vitamin C belongs to the second group and acts as scavenger of free radicals and other species.

The purpose of this study was to evaluate the oxigenic metabolism in isolated hepatocytes of rats which obesity has been reached by the ingestion of an hyperenergetic olive-oil rich controlled liquid diet and evaluate the effect of ascorbic acid.

Cellular oxidative injury in isolated hepatocytes was induced through a lipid peroxidative and cytotoxic molecule tert-butyl-hydroperoxide (t-BOOH).

Results show higher levels of lactate dehydrogenase (LDH) leakage and malondialdehyde (MDA) production in obese rats as compared with controls. Otherwise, when these groups are supplemented with ascorbic acid these changes decrease significantly.

ATP levels decrease in hepatocytes of obese rats incubated in the presence of 1 mM tert-butylhydroperoxide. While it is maintained in ascorbic acid supplemented animals.

GSH values were lower in hepatocytes from obese and control rats, incubated with tert-butyl-hydroperoxide. Supplementation with ascorbic acid also maintained GSH levels thus indicating that ascorbic acid is acting as an efficient antioxidant.

Correspondencia: Eraci Drehmer.
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.
Facultad de Medicina. Universitat de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17.
46010 Valencia, España.
Teléfono y fax: 34 6 386 41 60
e-mail: Drehmer@uv.es

Recibido: 27-XII-1996.
Aceptado: 2-V-1997.

(Nutr Hosp 1997, 12:250-256)

tas obesas como en las controles presenta niveles más bajos cuando son sometidas a estrés oxidativo (tert-butyl-hidroperóxido), pero en el grupo de las suplementadas con vitamina C los niveles de este tripéptido son más altos, esto pone de manifiesto el efecto protector de la vitamina C como antioxidante.

(Nutr Hosp 1997, 12:250-256)

Palabras clave: *Obesidad. Hepatocitos. Aceite de oliva. Vitamina C. Tert-butyl-hidroperóxido. Estrés oxidativo.*

Abreviaciones: LDH, lactato deshidrogenasa; MDA, malondialdehído; ATP, adenosín-trifosfato; GSH, glutatión reducido; t-BOOH, tert-butilhidroperóxido.

Introducción

La obesidad es un trastorno metabólico de gran interés por ser muy frecuente en las sociedades desarrolladas y esta implicado en múltiples procesos fisiopatológicos (enfermedades cardio-vasculares, renales, diabetes, etc.).

En la actualidad se han intensificado las investigaciones hacia la búsqueda de las causas y soluciones de la obesidad mediante estudios con animales de experimentación creando modelos de obesidad (obesidad genética, hipotalámica, endocrina y nutricional)¹.

En el presente trabajo desarrollamos un modelo de obesidad nutricional utilizando dietas líquidas hiperlipídicas a base de ácidos grasos procedentes de una suplementación con aceite de oliva, destinado a conseguir un incremento de la ingesta energética de estos animales².

La presencia de dobles enlaces en la molécula de ácido graso constituye un punto vulnerable de sufrir reacciones de oxidación generando «peróxidos lipídicos». Como consecuencia de la aparición de estos compuestos potencialmente tóxicos podrían producirse un grave daño, alterando la permeabilidad celular así como el estado redox de la célula y su balance energético.

Frente al daño oxidativo los organismos aerobios poseen sistema de defensa como son los enzimas antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) o no enzimáticos (GSH, vitamina C, vitamina E, etc.)³. La vitamina C se comporta como un potente antioxidante, como lo demuestra estudios realizados con preparaciones de membrana celular⁴.

Nuestro principal objetivo fue estudiar el metabolismo oxigénico y sus consecuencias en hepatocitos aislados de rata alimentadas con los distintos tipos de dieta líquida a base de aceite de oliva sometidas o no a un estrés oxidativo inducido por tert-butyl-hidroperóxido (1 mM). Asimismo evaluamos la efectividad de la vitamina C como un agente antioxidante y citoprotector.

Material y métodos

Animales

Se utilizaron ratas macho de la raza Wistar. Tras el período de lactancia, fueron alimentados con dieta es-

Key words: *Obesity. Rat hepatocytes. Olive-oil. Ascorbic acid. Tert-butyl-hydroperoxide. Oxidative stress.*

Abreviations: LDH, lactate dehydrogenase; MDA, malondialdehyde; ATP, adenosine-triphosphate; GSH, reduced glutathione; t-BOOH, tert-butyl-hydroperoxide.

tándar de laboratorio hasta alcanzar un peso entre 150/180 gramos momento en el cual fueron separados por grupos y sometidos a los distintos tratamientos dietéticos durante 30-35 días, controlándose diariamente la ingesta y semanalmente el peso.

Dietas

Como dieta estándar control se utilizó la dieta IPM R-20 suministrada por Letica (Barcelona, España).

Las dietas líquidas de composición definida se realizaron siguiendo fundamentalmente los trabajos realizados por H. Sies², basados en las indicaciones del American Institute of Nutrition. En el estudio se utilizó como antioxidante la vitamina C, donde se usaron cantidades farmacológicas (200 mg/kg peso) muy superiores a lo que los animales pueden sintetizar de acuerdo con Salky y cols.⁵.

Los animales se dispusieron en jaulas y se configuraron los distintos grupos los cuales se someten a las diferentes dietas durante un período de 30 días:

- Grupo 1: Dieta sólida.
- Grupo 2: Dieta control con aceite de oliva.
- Grupo 3: Dieta control suplementada con vitamina C.
- Grupo 4: Dieta hiperlipídica con aceite de oliva.
- Grupo 5: Dieta hiperlipídica con aceite de oliva suplementada con vitamina C.

Aislamiento de hepatocitos

Las células hepáticas fueron aislados siguiendo el método descrito por Berry y Friend (1969), con las modificaciones introducidas por Romero y Viñas⁷. Como control de la viabilidad de las células hepáticas se utiliza la técnica de exclusión azul de tripán⁸, siendo el porcentaje de células viables superior al 85% en todos los casos.

Las células hepáticas se resuspendieron en 10 ml/g de células en medio salino de Krebs-Hanseleit equilibrado con O₂: CO₂ (95:5).

El estrés oxidativo se indujo añadiendo a la suspensión de hepatocitos el agente oxidante tert-butyl-hidro-

peróxido a una concentración final de 1 mM. Interrumpiendo las incubaciones al cabo de 60 minutos con ácido perclórico al 20%.

Métodos analíticos

Para la determinación del adenosín trifosfato (ATP) en hepatocitos se utilizó el método enzimático descrito por Lamprecht y Trautshold⁹.

La cuantificación del glutatión (GSH) se ha llevado a cabo según el método de la glutatión-S-transferasa descrito por Bergelius y cols.¹⁰.

Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) se midieron siguiendo la técnica de Hakala descrita por Bergmeyer y cols.¹¹ basado en la conversión del piruvato en lactato.

La cantidad de MDA producido se cuantificó espectrofotométricamente (535 nm) determinando las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS)¹².

Resultados

En la figura 1 se observa que los niveles de LDH son más altos en los hepatocitos procedentes de ratas alimentadas con dietas hiperlipídicas, siendo este efecto más significativo cuando los hepatocitos se someten a estrés oxidativo (fig. 2) donde los niveles de LDH aumenta más de un 200%. En los hepatocitos de ratas suplementadas con vitamina C se observa una disminución de los niveles de LDH. Siendo éstos muy similares a los grupos control, lo cual nos pone de manifiesto el efecto protector de dicha vitamina.

Cuando se estudiaron los niveles de ATP (fig. 3), aunque hay una tendencia a disminuir con el tiempo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por el contrario, disminuyen en todos los grupos cuando se incubaba en presencia de t-BOOH (fig. 4), al-

canzándose unos valores de 58% en los hepatocitos del grupo hiperlipídico sometido a estrés oxidativo. En cambio estos niveles de ATP aumentan en un 60% en los grupos hiper suplementados con vitamina C respecto a su control sin suplementar en los hepatocitos sometidos a estrés oxidativo, manteniendo niveles semejantes a los hepatocitos que no han sido sometidos a estrés oxidativo.

Con respecto a la producción de MDA (figs. 5 y 6) el grupo de dieta hiper aumenta significativamente ($p < 0,005$) respecto al control durante las incubaciones con y sin t-BOOH. En general, los grupos suplementados con vitamina C los niveles de MDA disminuyen significativamente.

En la figura 7 se observan los niveles de GSH en los diferentes grupos siendo más altos en los tratados con aceite de oliva cuando se compara con el grupo alimentado con dieta estándar. En todos los casos estudiados se observó una disminución a los 60 minutos de incubación.

Cuando estudiamos el efecto de la vitamina C en los grupos control e hiper, observamos que los niveles de GSH disminuyen en un 23% en los grupos control y un 15% en los hiper al comparar sus respectivos grupos a los 60 minutos.

En los hepatocitos incubados con t-BOOH (fig. 8) se observa una disminución en los niveles de GSH de un 47% en los grupos hiperlipídicos con respecto al control de aceite de oliva. En los grupos suplementados con vitamina C observamos un aumento significativo de los niveles de GSH de un 50% en los controles y de un 147% en los hiper.

Discusión

El tert-butil-hidroperóxido (t-BOOH) se utilizó a una concentración de 1 mM^{13,14} con el objeto de indu-

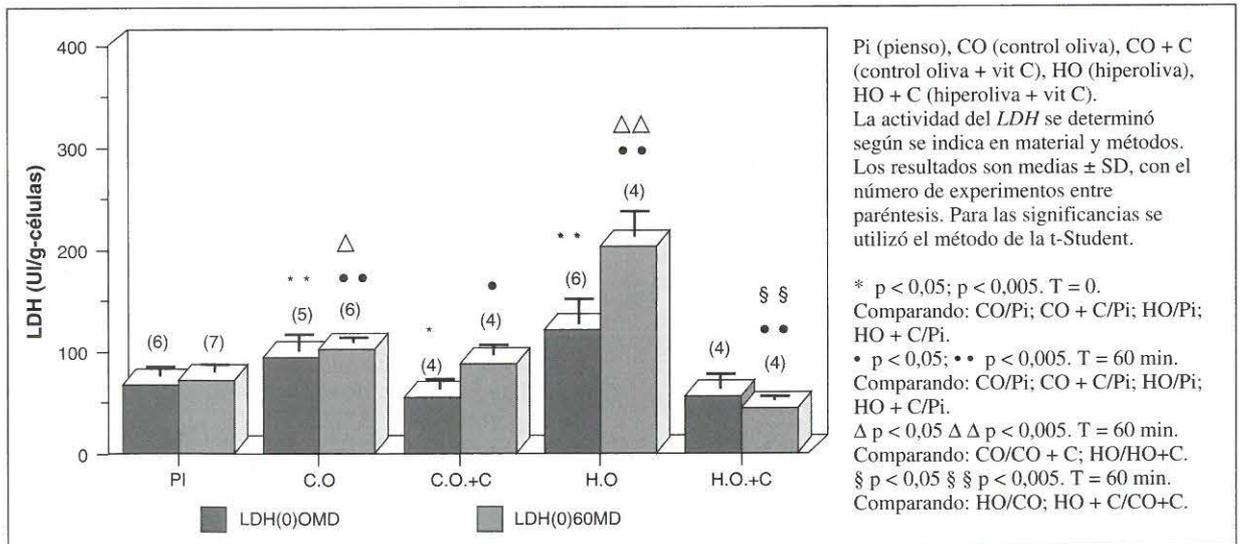
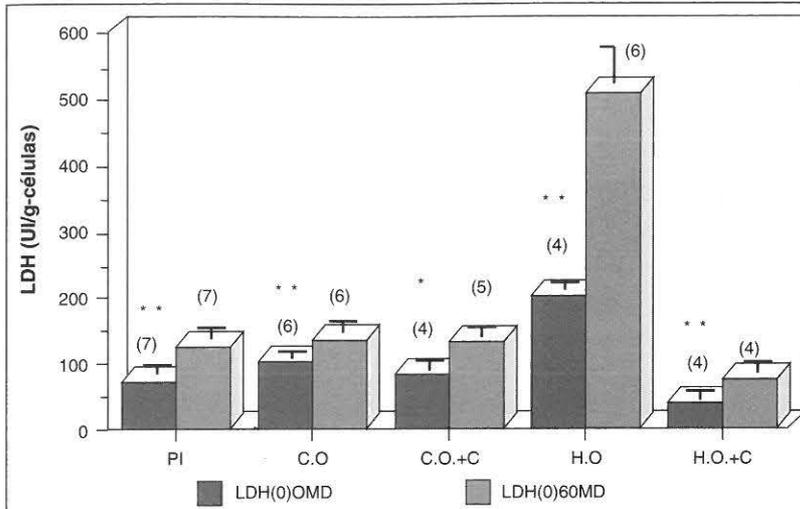


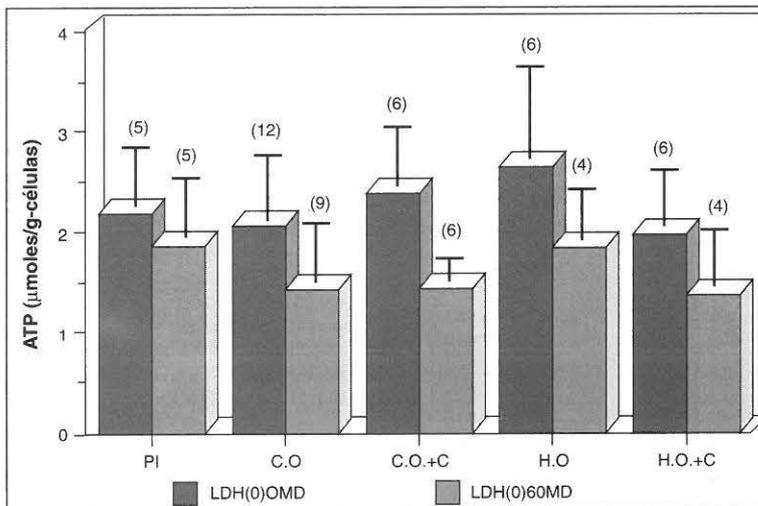
Fig. 1.—Niveles de LDH en hepatocitos aislados de rata. Tiempos. Cero, 60 minutos.



T-BOOH (tert-butil-hidroperóxido)
La actividad del LDH se determinó según se indica en material y métodos. Los resultados son medias \pm SD, con el número de experimentos entre paréntesis. Para las significancias se utilizó el método de t-Student.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,005$. T = 60 min.
Comparando hepatocitos controles/hepatocitos tratados con T-BOOH. Pi/Pi; CO/CO; CO + C/CO + C; HO/HO; HO + C/HO + C.

Fig. 2.—Niveles de LDH en hepatocitos aislados de rata. Tiempos: Cero, 60 minutos.

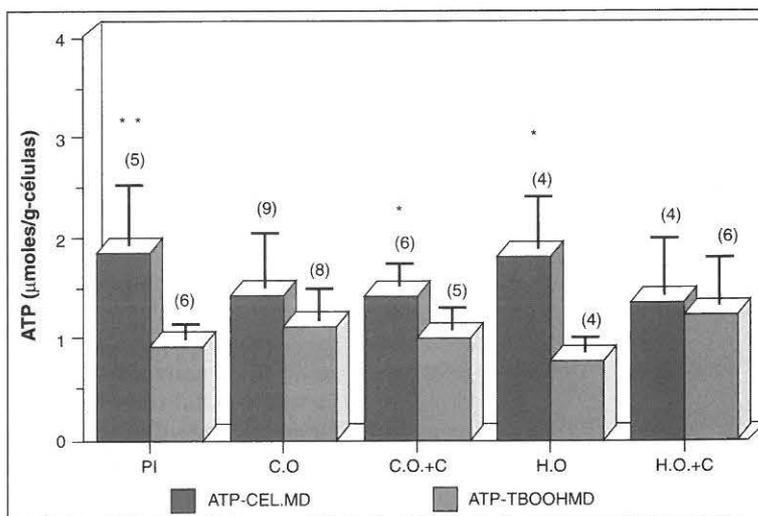


Pi (pienso), CO (control oliva), CO + C (control oliva + vit C), HO (hiperoliva), HO + C (hiperoliva + vit C).

La actividad del ATP se determinó según se indica en material y métodos. Los resultados son medias \pm SD con el número de experimentos entre paréntesis. Para las significancias se utilizó el método de la t-Student.

* $p < 0,05$; $p < 0,005$. T = 0. Comparando: CO/Pi; CO + C/Pi; HO/Pi; HO + C/Pi.
• $p < 0,05$; •• $p < 0,005$. T = 60 min. Comparando: CO/Pi; CO + C/Pi; HO/Pi; HO + C/Pi.
 $\Delta p < 0,05$ $\Delta \Delta p < 0,005$. T = 60 min. Comparando: CO/CO + C; HO/HO + C.
§ $p < 0,05$ § § $p < 0,005$. T = 60 min. Comparando: HO/CO; HO + C/CO + C.

Fig. 3.—Niveles de ATP en hepatocitos aislados de rata. Tiempos: Cero, 60 minutos.



T-BOOH (tert-butil-hidroperóxido)
La actividad del ATP se determinó según se indica en material y métodos. Los resultados son medias \pm SD, con el número de experimentos entre paréntesis. Para las significancias se utilizó el método de t-Student.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,005$. T = 60 min.
Comparando hepatocitos controles/hepatocitos tratados con T-BOOH. Pi/Pi; CO/CO; CO + C/CO + C; HO/HO; HO + C/HO + C.

Fig. 4.—Efecto del T-BOOH sobre el ATP en hepatocitos aislados de rata. Tiempo: 60 minutos.

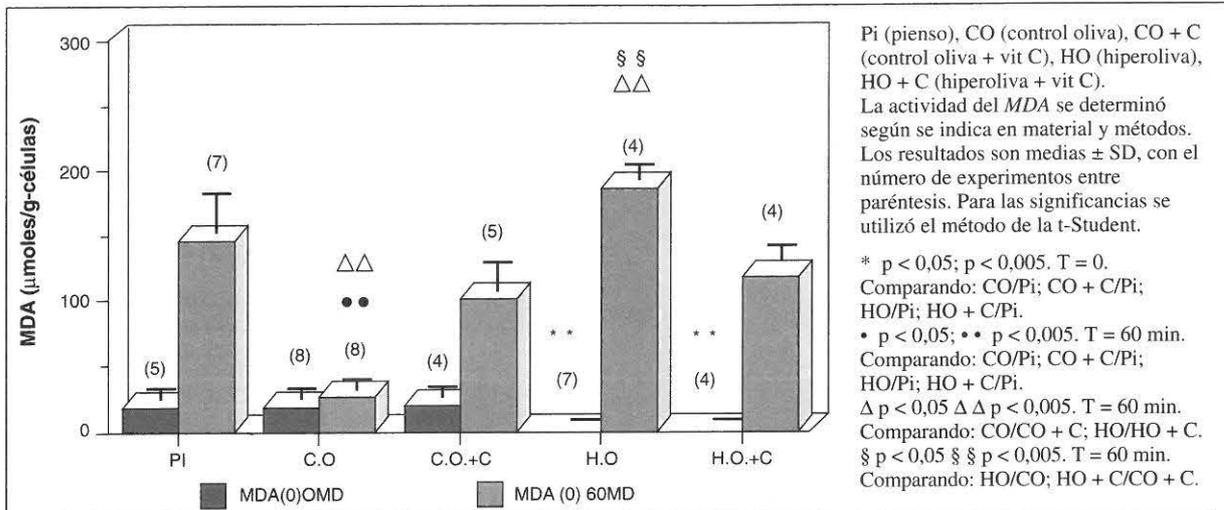


Fig. 5.—Niveles de MDA en hepatocitos aislados de rata. Tiempos: Cero, 60 minutos.

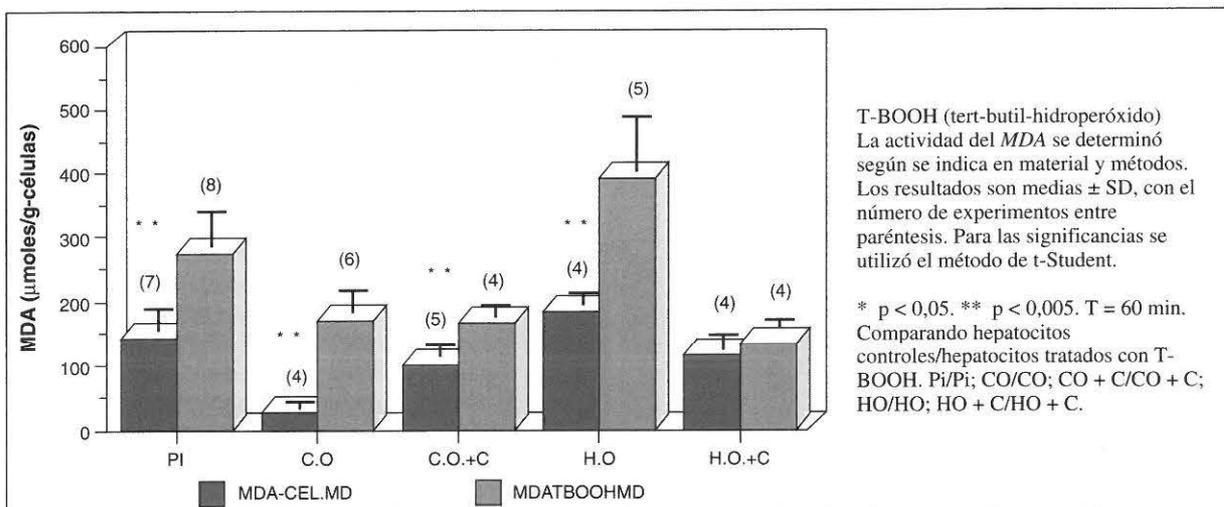


Fig. 6.—Efecto del T-BOOH sobre el MDA en hepatocitos aislados de rata. Tiempo: 60 minutos.

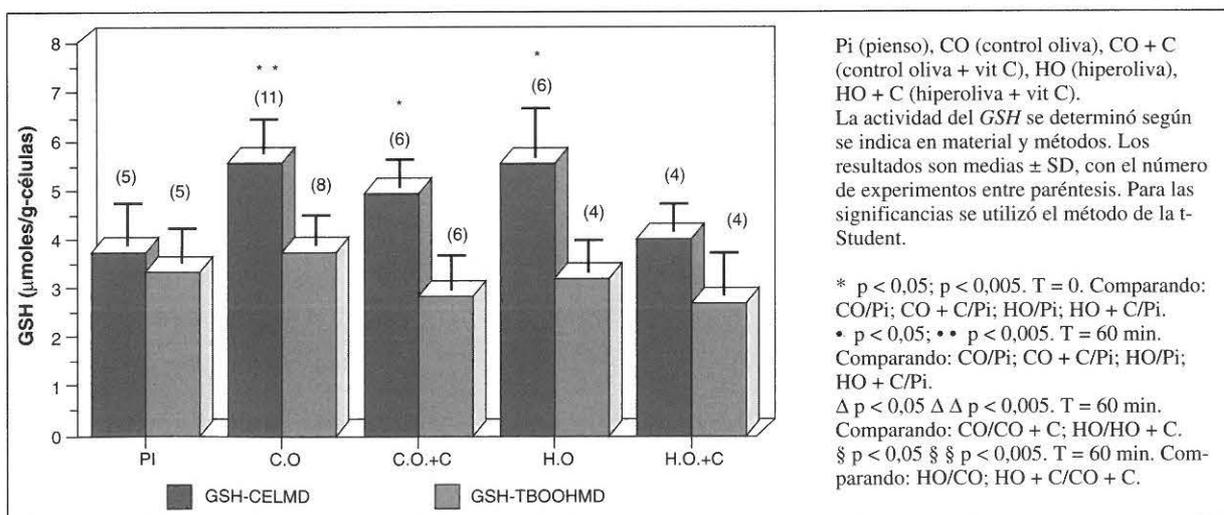


Fig. 7.—Niveles de GSH en hepatocitos aislados de rata. Tiempos: Cero, 60 min.

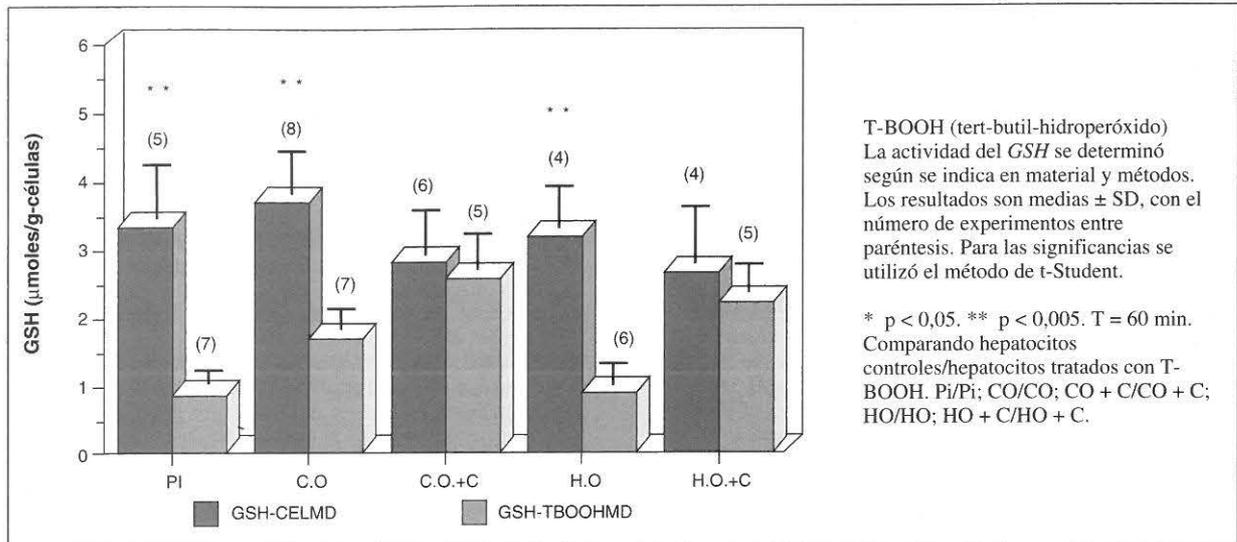


Fig. 8.—Efecto del T-BOOH sobre el GSH en hepatocitos aislados de rata. Tiempo: 60 minutos.

cir el estrés oxidativo, en hepatocitos aislados de ratas alimentadas con aceite de oliva y suplementadas o no con vitamina C.

Para estudiar la viabilidad celular de estos grupos de incubaciones se cuantificaron los niveles de ATP y LDH, y para estudiar la situación del metabolismo oxigénico, se midieron los niveles de GSH y la producción de MDA.

Como agente citoprotector se utilizó el ácido ascórbico en la dieta que actúa como antioxidante^{15, 16}.

La lactato deshidrogenasa (LDH) se libera en mayor cantidad en los hepatocitos de ratas obesas y este efecto es potenciado cuando se somete al agente oxidante t-BOOH. La integridad celular se preserva cuando tratamos con vitamina C, lo que indicaría un efecto protector y por tanto un menor daño celular en los grupos alimentados y suplementados con ácido ascórbico¹⁷.

Los niveles de ATP son más altos en hepatocitos del grupo hiper y descienden espontáneamente a lo largo de la incubación en todos los grupos. Este descenso es más importante tras el estrés oxidativo con t-BOOH, aunque lo hace en mucho menor grado en los hepatocitos de ratas tratadas con vitamina C. Probablemente la oxidación de determinadas moléculas conlleva una menor formación de ATP. La vitamina C, al disminuir dicha oxidación, mantendría mejor la formación de dicho metabolito.

La producción de malondialdehído (MDA) como índice de peroxidación lipídica, es mayor en el grupo de ratas obesas y siguen aumentando tras el estrés oxidativo¹³. La vitamina C disminuye el efecto citotóxico y la peroxidación lipídica en los hepatocitos aislados de ratas, lo que indica un cierto efecto protector del ácido ascórbico^{16, 18}, al neutralizar los agentes oxidantes hidrosolubles que se produzcan y mantener los niveles de antioxidantes liposolubles, tales como la vitamina E^{15, 18}.

Los niveles del glutatión (GSH) son más altos en los hepatocitos de todos los grupos experimentales al comparar con los grupos de dieta estándar (pienso). Dichos niveles bajan espontáneamente en todos los grupos a lo largo de la incubación.

Los niveles de GSH bajan de forma más intensa ($p < 0,005$) tras el estrés oxidativo, excepto en los animales suplementados con vitamina C^{18, 19}. El GSH además de ser un importante antioxidante porque ayuda a la destrucción de peróxidos lipídicos, también promueve la formación de formas reducidas del ácido ascórbico²⁰⁻²², para que haya mejor disponibilidad de este antioxidante.

Bibliografía

1. Kanarek RB y Hirsch E: Dietary induced overeating in experimental animals. *Fed Proc*, 1977, 36:154-158.
2. Estornell E, Barber T y Cabo J: Improved nitrogen metabolism in rats fed on lipid-rich liquid diets. *British J Nutr*, 1994, 71:361-373.
3. Sies H: Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*, 1993, 215:213-219.
4. Gershoff S: Vitamin C: New roles, new requirements. *Nutr Rev*, 1993, 51:313-326.
5. Sakly R, Zarrouk K, Hedhili A, Kallel Z, Mbazzaa A: The effect of high-dose ascorbic acid administration on the factors of lithogenesis in the rat. Institut National de Nutrition, Tunis, Tunisie. *Ann Urol Paris*, 1991, 25(5):242-5.
6. Berry MN y Friend DS: High field preparation of isolated rat liver parenchymal cells. *J Cell Biology*, 1969, 43:506-20.
7. Romero FJ y Viña J: Preparation of isolated liver cells. *Prac Biochem Colleges*, 1989:111-113.
8. Krebs HA, Lund P y Edwards H: Cell populations methodological surveys. *Biochemistry*. Chichester. West Sussex. England. Publisher. 1979, vol. 9.
9. Lamprecht W y Trauttschold I. Adenosin trifosfato (ATP) determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Methods of enzymatic analysis* (Bergmeyer ed), 1974:2101-10.
10. Bergelius R, Murckel C, Akerboan MJ y Stes H: Identification

- and cuantification of glutathione in hepatic protein mixed disulfides and its relationship to glutathione disulfide. *Biochem Pharm*, 1983, 32:2529-34.
11. Bergmeyer V, Bernt E, Schmidt F y Stork H: *Methods of enzymatic analysis*. Bergmeyer ed., 1974:1196-1201.
 12. Valenzuela A: Minireview. The biological significance of malondialdehyde determination. Its assessment in the evaluation of oxidative stress. *Life Sci*, 1991, 48:301-309.
 13. Fernandes ER, Carvalho FD, Remiao FG, Bastos ML, Pinto MM y Gottlieb OR: Hepatoprotective activity of xanthenes and xanthonolignoids against tert-butylhydroperoxide-induced toxicity in isolated rat. *Pharm Res*, 1995, 12 (11):1756-60.
 14. Masaki N, Kyle ME y Farber JL: Tert-butyl-hidroperoxide kills cultured hepatocytes by peroxidizing membrane lipids. *Biochemistry and Biophysics*, 1989, vol. 269(2):390-399.
 15. Niki E: Vitamin C as an antioxidant. Smpoulos AP (ed.): Selected, Minerals, and Functional Consequences of Maternal Malnutrition. *World Rev Nutr Diet Basel*, Karger, 1991, vol. 44:1-30.
 16. Maelloro E, Del-Bello B, Sugherini L, Pompella A. Casini AF y Comporti M: Protection by ascorbic acid against oxidative injury of isolated hepatocytes. *Xenobiotico*, 1994, 24(3):281-9.
 17. Ozaki M, Fuchinoue S, Teraoka S, Ota K: The in vivo cytoprotection of ascorbic acid against ischemia/reoxygenation injury of rat liver. *Arch Biochem Biophys*, 1995, 318(2):439-45.
 18. Nakagawa Y, Gutgreave IA y Moldeus P: Relationships between ascorbic acid and alfa tocoferol during diquat-induced redox cycling in isolated hepatocytes. *Bioch Pharm*, 1991, 42 (4):883-888.
 19. Viña JR, Devesa A, García C y Puertes: Maintenance of GSH in primary astrocyte cultures under oxidative stress conditions. *Biochem Soc Trans*, 1992, 21:74s.
 20. Meister A: On the antioxidant effects of ascorbic acid and glutathione. *Biochem Pharm*, 44:1905-1915.
 21. Rose RC y Bode AM: Biology of free radicals scavengers: an evaluation of ascorbate. *FASEB J*, 1993, 7:1135-1142.
 22. Martensson J y Meister A: Glutathione deficiency decrease tissue ascorbate levels in newborn rats, ascorbate spares glutathione and protects. *Proc Natl Acad Sci*, 1991; 88:4656-4660.

Parámetros nutricionales en pacientes críticos de larga estancia

C. Homs Gimeno, C. Serón Arbeloa, M.^a J. Guardia Urtubia y M. Avellanas Chavala

Unidad de Medicina Intensiva del Hospital San Jorge. Huesca. España.

Resumen

Se estudia la evolución de los parámetros bioquímicos nutricionales, albúmina, prealbúmina, colesterol, índice creatinina/altura y transferrina, así como la vía de nutrición, SAPS, APACHE II, puntuación por edad crónica y máximo grado de estrés metabólico alcanzado, de todos los pacientes ingresados en nuestra unidad de medicina intensiva, durante un período de 18 meses, que precisaron nutrición artificial por un período mínimo de 14 días, con el fin de buscar las diferencias entre los supervivientes y los fallecidos.

Se llegan a las siguientes conclusiones: 1) En pacientes con severo estrés metabólico, como los del presente estudio, la nutrición artificial consigue mantener los parámetros nutricionales dentro de unos límites de desnutrición moderada, mejorando el balance nitrogenado, sin conseguir equilibrarlo ni reducir el consumo de masa magra corporal, representado por la caída progresiva y significativa del ICALT. 2) En nuestra serie los parámetros nutricionales se comportan de forma sensiblemente diferente en relación con la evolución. En los supervivientes se observan mejorías en la albúmina, colesterol y prealbúmina, sin variaciones en la transferrina, que no se observan en los no supervivientes, en los que además cae la transferrina de forma significativa. 3) La mayor edad y el peor estado de salud previo, a pesar de un menor APS, de los fallecidos, parecen ser los determinantes de la mortalidad y, también, probablemente, de la diferente evolución de los parámetros nutricionales para las pautas nutricionales habituales, quizás por una menor capacidad de respuesta al estrés.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:257-262)

Palabras clave: *Parámetros Nutricionales. Estrés.*

Introducción

La nutrición clínica es una parte cada vez más importante del tratamiento de los pacientes críticos, puesto que se ha demostrado que, en algunos casos, déficit nutricionales no corregidos afectan negativamente el porvenir del paciente. Es cada vez más evi-

Correspondencia: C. Serón Arbeloa.
Amistad, 3, 4.º B.
22003 Huesca.

Recibido: 8-XI-1996.
Aceptado: 3-V-1997.

NUTRITIONAL PARAMETERS IN LONG STAY CRITICAL PATIENTS

Abstract

A study is made of the evolution of the nutritional biochemical parameters, albumin, prealbumin, cholesterol, creatinine index/height and transferrin, as well as the nutrition route, SAPS, APACHE II, chronic age score, and maximum degree of metabolic stress reached, involving all patients requiring artificial nutrition during at least 14 days, admitted to our intensive medicine unit during an 18 months period, with the aim of finding differences between survivors and those who died.

The following conclusions were reached: 1) In patients with severe metabolic stress, like those of the present study, artificial nutrition manages to maintain the nutritional parameters within the limits of moderate malnutrition, improving the nitrogenation balance, without achieving its balance not reducing the consumption of lean body mass, represented by the progressive and significant reduction of the ICALT. 2) In our series, the nutritional parameters behave in a notably different manner with regard to the evolution. In survivors, improvements are seen in albumin, cholesterol, and prealbumin, without variations in transferrin, these changes not being seen in those who died, the latter also showing a significant drop in transferrin, and 3) The greater age and poorer prior health status, despite a lower APS, of those who died appears to be the determining factors for the mortality, and probably also for the different evolution of the nutritional parameters for the usual nutritional standards, mabe due to a lower response capacity to stress.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:257-262)

Key words: *Stress. Nutritional. Parameters.*

dente, por tanto, que un programa nutricional hospitalario bien diseñado puede jugar un papel en la reducción de la morbimortalidad asociada a la malnutrición¹.

Se estima que alrededor de un 10-50% de todos los pacientes hospitalizados sufren en mayor o menor grado desnutrición². Asociado a dicha malnutrición, además de las ya comentadas tasas incrementadas de morbilidad y exceso de muertes, hay un aumento de los costos del hospital debidos a mayores complicaciones y estancias hospitalarias más largas.

Los métodos para evaluar el status nutricional de los pacientes hospitalizados incluyen parámetros de

historia clínica, antropométricos, bioquímicos e inmunológicos. Los datos de historia clínica y exploración que indican depleción nutricional, tales como pérdida de peso, enfermedad previa, debilidad, atrofia muscular y edema, pueden ser útiles para obtener una impresión subjetiva del status nutricional del paciente. Las mediciones antropométricas son también estimaciones útiles de masa muscular y reservas grasas. Las proteínas plasmáticas, datos inmunológicos e índices somáticos (índice creatinina/altura, excreción de nitrógeno) se utilizan, además, para evaluar la respuesta a la nutrición. Una comprensión exacta de las distintas alteraciones metabólicas del paciente crítico es esencial para una terapia nutricional eficaz³.

Existe una correlación pronóstica entre dichos parámetros nutricionales y estancia en UCI. Sin embargo, la interpretación de estos parámetros es dificultosa y está sujeta a numerosas variables difíciles de controlar en el paciente crítico.

En el presente trabajo hemos querido valorar el comportamiento de distintos parámetros nutricionales en un grupo de pacientes críticos ingresados en nuestra UCI y que precisaron soporte nutricional durante un período prolongado de tiempo (14 días), tratando de identificar a aquellos con peor evolución.

Material y métodos

Se incluyen todos los pacientes que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y nutrición artificial durante al menos 14 días, para completar la recogida de datos, durante un período de tiempo de 18 meses.

Se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, talla, peso, APACHE II, puntuación por edad, APS (Acute Physiology Score) y puntuación por enfermedad crónica en las primeras 24 horas de ingreso del paciente.

Una vez estabilizado el paciente se inicia nutrición artificial, entre las 48 y 72 horas del ingreso, recogiendo las siguientes variables: vía de administración de la nutrición, albúmina, colesterol, prealbúmina, transferrina, nitrógeno ureico eliminado (ENUC), balance de nitrógeno e índice de creatinina altura (ICALT), el día previo al inicio de la nutrición y los días 7 y 14 siguientes.

Se clasificó el grado de estrés metabólico máximo alcanzado, según el nitrógeno ureico, en moderado, entre 10 y 15 g/día, o severo, mayor de 15 g/día. Las fórmulas utilizadas fueron las siguientes:

$$\text{ENUC} = \text{urea (g/l)} \times 0,56 \times \text{volumen de orina de 24 h (L)}$$

$$\text{ICALT} = (\text{creatinuria de 24 h/creatinuria ideal}) \times 100$$

$$\text{Creatinuria} = \text{volumen orina 24 h (L)} \times \text{creatinina urinaria (mg/l)}$$

La creatinuria ideal se recoge de las tablas de Blackburn⁴.

$$\text{Balance nitrogenado} = \text{nitrógeno aportado} - (\text{ENUC} + (10\% \times \text{ENUC}))$$

El tipo de acceso se clasificó en enteral, parenteral o mixto, según si se utilizó la vía enteral, parenteral o las dos en el mismo paciente, a lo largo de los 14 días de estudio. Las características de cada nutrición se calcularon, de forma individualizada, en los días 1, 7 y 14, mediante un programa informático de nutrición, previamente publicado⁵, que recoge las recomendaciones habituales en nutrición artificial.

El análisis estadístico utilizado ha sido el test exacto de Fisher para variables cualitativas, el test de Wilcoxon para datos apareados y la U de Mann-Whitney para comparar las diferencias entre supervivientes y no supervivientes. El nivel de significación elegido es de $p < 0,05$.

Resultados

Se estudiaron 24 pacientes, 17 de ellos varones y 7 mujeres. Los grupos diagnósticos fueron: 5 politraumatizados 4 neurológicos, 3 quirúrgicos y 11 sepsis de origen pulmonar. Fallecieron 12 pacientes (50%) y el máximo grado de estrés alcanzado fue de moderado en 5 y severo en 19.

La vía de administración del soporte nutricional indicada fue enteral en 11 pacientes (46%), seguida de la mixta en 8 pacientes (33%) y por último parenteral total en 5 pacientes (21%).

En la tabla I se exponen los valores de las variables

Tabla I

Variables analizadas en el grupo de estudio a lo largo de 14 días

N = 24	Día 1	Día 7	Día 14
Albúmina.....	2,30 ± 0,50	1,97 ± 0,47 ¹	2,25 ± 0,73
Colesterol.....	118,67 ± 33,88	123,13 ± 40,92	144,88 ± 55,11 ^{1,2}
Prealbúmina.....	11,18 ± 4,22	11,45 ± 4,99	12,64 ± 4,59
Transferrina.....	145,42 ± 55,85	127,46 ± 44,6 ¹	120,79 ± 40,83 ¹
Balance nitrogenado.....	-14,46 ± 6,07	-7,66 ± 8,67 ¹	-5,13 ± 7,42 ¹
Nitrógeno eliminado.....	14,96 ± 5,20	21,73 ± 9,10 ¹	22,31 ± 7,93 ¹
ICALT.....	0,93 ± 0,28	0,87 ± 0,28 ¹	0,76 ± 0,24 ^{1,2}

¹ Diferencias significativas respecto al día 1.

² Diferencias significativas respecto al día 7.

estudiadas para el grupo completo en el período de estudio.

Los niveles de albúmina, transferrina y prealbúmina estaban todos descendidos al ingreso en mayor o menor grado.

Se observa un mantenimiento de la albúmina y prealbúmina entre los días 1 y 14, con un descenso significativo de la albúmina en la primera semana ($p = 0,01$), una mejoría del balance nitrogenado ($p = 0,0002$) y del colesterol ($p = 0,005$) y una caída de la transferrina ($p = 0,01$) y del ICALT ($p = 0,0005$).

En las tablas II y III se exponen los valores separados para supervivientes y no supervivientes.

La edad media fue de 59 años, siendo la edad de los pacientes que fallecieron superior a la del grupo de supervivientes.

Los fallecidos presentan, asimismo, una caída en el ICALT ($p = 0,006$) y una mejora en el balance nitrogenado ($p = 0,009$) pero, sin embargo, la albúmina, colesterol y prealbúmina permanecen sin cambios, cayendo de forma significativa la transferrina ($p = 0,006$).

Al comparar los dos grupos en cuanto a la mortalidad, encontramos diferencias significativas en los siguientes valores: APS ($p = 0,014$), edad ($p = 0,002$), existencia de enfermedad crónica previa ($p = 0,01$), ICALT en los días 1, 7 y 14 ($p = 0,004$, $0,0004$ y $0,01$, respectivamente) y la prealbúmina el día 14 ($p = 0,02$). No hay diferencias en cuanto al sexo, vía de administración, APACHE y el grado máximo de estrés metabólico alcanzado (tabla IV).

Tabla II

Variables analizadas en el grupo de supervivientes

N = 12	Día 1	Día 7	Día 14
Albúmina.....	2,35 ± 0,45	1,97 ± 0,44	2,40 ± 0,89
Colesterol.....	119,92 ± 32,56	129,00 ± 53,41	155,17 ± 57,75 ¹
Prealbúmina.....	10,75 ± 2,18	11,57 ± 5,38	14,89 ± 4,83 ^{1,2}
Transferrina.....	135,25 ± 49,46	125,58 ± 39,68	135,33 ± 42,69
Balance nitrogenado.....	-14,66 ± 7,76	-6,68 ± 7,71 ¹	-5,60 ± 6,76 ¹
Nitrógeno eliminado.....	15,54 ± 6,08	20,87 ± 6,71 ¹	23,32 ± 8,20 ¹
ICALT.....	1,08 ± 0,28 ²	1,03 ± 0,20 ²	0,93 ± 0,15 ^{1,2}

¹ Diferencias significativas respecto al día 1.

² Diferencias significativas respecto al mismo valor de la tabla III.

Tabla III

Variables analizadas en el grupo de no supervivientes

N = 12	Día 1	Día 7	Día 14
Albúmina.....	2,25 ± 0,55	1,98 ± 0,52	2,10 ± 0,53
Colesterol.....	117,42 ± 36,56	117,25 ± 23,95	106,25 ± 34,68
Prealbúmina.....	11,61 ± 5,66	11,33 ± 4,81	10,38 ± 3,11 ²
Transferrina.....	155,58 ± 62,06	129,33 ± 50,74 ¹	106,25 ± 38,68 ¹
Balance nitrogenado.....	-14,26 ± 4,09	-8,65 ± 9,78 ¹	-4,65 ± 8,30 ¹
Nitrógeno eliminado.....	14,37 ± 4,35	22,60 ± 11,25 ¹	21,31 ± 7,87 ¹
ICALT.....	0,79 ± 0,20 ²	0,72 ± 0,27 ^{1,2}	0,60 ± 0,20 ^{1,2}

¹ Diferencias significativas respecto al día 1.

² Diferencias significativas respecto al mismo valor de la tabla II.

El APACHE II al ingreso fue de $18,79 \pm 4,16$, sin hallarse diferencias significativas en los subgrupos estudiados.

En cuanto a la evolución de los parámetros nutricionales, los supervivientes presentan mejoría de la albúmina ($p = 0,04$) después de la caída en la primera semana, del balance nitrogenado ($p = 0,007$), del colesterol ($p = 0,009$) y de la prealbúmina ($p = 0,02$), sin encontrar variaciones en la transferrina y un descenso del ICALT ($p = 0,003$).

Discusión

La eficacia de la nutrición tanto enteral como parenteral en pacientes críticos ha sido evaluada por distintos autores, con buenos resultados⁶, siendo considerado el soporte nutricional como uno de los pilares del tratamiento del paciente crítico, frecuentemente séptico.

La monitorización de distintas variables antropométricas y bioquímicas se ha preconizado como útil

Tabla IV

Datos globales, supervivientes y no supervivientes

	Total n = 24	Supervivientes n = 12	No supervivientes n = 12
APS [†]	14,54 ± 5,06	17,00 ± 4,39	12,08 ± 4,58
APACHE.....	18,79 ± 4,16	19,25 ± 4,25	18,33 ± 4,21
Edad [†]	59,54 ± 18,93	47,75 ± 19,75	71,33 ± 7,46
Enfermedad crónica [†]	5	0	5
Enteral.....	11	6	5
Parenteral.....	5	2	3
Mixta.....	8	4	4
Estrés moderado.....	5	3	2
Estrés severo.....	19	9	10
Varones.....	17	7	10
Mujeres.....	7	5	2

[†] Significación estadística (p < 0,05).

para la valoración del status nutricional en el enfermo crítico, con buena correlación con la morbilidad, riesgo de sepsis y muerte⁷. En nuestro estudio los datos nutricionales fueron recogidos tras la fase inicial de resucitación⁷ el día previo al inicio de la nutrición y los días 7 y 14 tras la fase de agresión. El momento de la recogida de los datos es importante, puesto que los datos recogidos tras la fase de resucitación son más significativos que los recogidos inmediatamente tras el ingreso hospitalario⁸. Previamente se valoró su estado de gravedad al ingreso, según una escala de valoración ampliamente utilizada (APACHE II), como medio para identificar al paciente de alto riesgo. Se analizaron por separado dichas variables en el subgrupo de pacientes que posteriormente fallecieron.

La comparación de los niveles de proteínas de vida media corta no son un reflejo exacto de la síntesis proteica, aunque indudablemente sí nos puede servir de guía para la valoración del efecto de la nutrición en el mantenimiento de la proteína circulante⁹. Como podemos observar en las tablas II y III, tanto las proteínas de vida media corta como la albúmina y colesterol se han portado de manera sensiblemente diferente en el subgrupo de pacientes supervivientes frente al de los que posteriormente fallecieron.

Los niveles de *albúmina* de los pacientes estudiados han sido bajos en todos ellos, en 20 de los 24 pacientes estudiados los niveles de albúmina al ingreso estaban por debajo de 3 mg/dl, sin hallarse diferencias en la evolución de dichos pacientes, lo que difiere de estudios previos que correlacionan hipoalbuminemia al ingreso con peor pronóstico^{10,11}. Tampoco se encontraron diferencias pronósticas en los 14 días del período de estudio en cuanto a la evolución de este parámetro. La hipoalbuminemia severa en este grupo de pacientes más bien parece correlacionarse con el grado de gravedad al ingreso, expresado por el APACHE, de acuerdo con estudios recientes que indican que la respuesta al estrés *per se* es la razón principal

de los niveles descendidos de albúmina sérica, descrita como un «reactante negativo de fase aguda»¹².

La *prealbúmina* es considerada por la mayoría de los autores como el marcador más sensible para monitorización del estado nutricional^{1,13}, sin influir sus concentraciones séricas por fluctuaciones en el estado de hidratación, lo que junto a su corta vida media y mínimo almacenamiento¹⁴, la hace extraordinariamente útil en el entorno de la UCI. En nuestros pacientes sufrió una elevación significativa en nuestra serie del día 1 al día 14, desde 10,75 ± 2,18 hasta llegar a niveles de 14,89 ± 4,83 en el subgrupo de pacientes supervivientes (p = 0,02). Por el contrario, en el subgrupo de fallecidos, la *prealbúmina* muestra un descenso evidente, en el mismo período de tiempo (de 11,61 ± 5,66 a 10,38 ± 3,11), siendo ésta netamente inferior con respecto al grupo de pacientes supervivientes el día 14 (p = 0,02), lo que para nuestros pacientes dicho declive, tras 10 a 14 días de nutrición indica un pobre pronóstico a corto plazo en cuanto a tasas de supervivencia.

Los niveles de *transferrina* han descendido de forma significativa, paralelamente con los niveles de albúmina, a costa del subgrupo de pacientes fallecidos, mientras que se mantenía en el grupo de pacientes supervivientes. La *transferrina* es considerada, junto con la albúmina y el colesterol, como marcador de la inflamación más que marcador nutricional¹⁵, tal vez por esta razón nosotros no hemos encontrado elevación de los niveles de *transferrina* en nuestros pacientes durante el período de estudio.

Cabe, pues, hablar de dos comportamientos diferenciados respecto a la evolución de los niveles albúmina y proteínas transportadoras de vida media corta, independientemente del grado de hipercatabolismo (expresado por la *eliminación N*) o del APACHE a su ingreso, lo que concuerda con la opinión actual —a pesar de la ausencia de datos concluyentes— que la síntesis alterada hepática de proteínas de vida media

corta en respuesta a la sepsis influye en la mortalidad¹⁶.

A través de la excreción de urea en orina de 24 horas se calcula el balance nitrogenado. Es considerado un indicador útil del catabolismo proteico y se asume que la mayoría del mismo deriva del músculo esquelético¹⁷. Cabe destacar el gran estado hipercatabólico de los pacientes incluidos en este estudio, reflejado por una eliminación nitrogenada muy elevada, tanto en pacientes supervivientes como en los fallecidos, que persistía en el control del día 14. El balance nitrogenado se ha hecho mucho menos negativo al final del período de estudio, de -14 g a -5 g ($p = 0,007$), sin conseguir balances nitrogenados positivos en ningún momento del período de estudio. El balance nitrogenado es usualmente negativo en el paciente crítico, poniendo de manifiesto la incapacidad del soporte nutricional para revertir el estado hipercatabólico de estos pacientes, con pérdidas severas de la proteína visceral a pesar de un tratamiento nutricional agresivo¹⁸.

El *colesterol* al ingreso estaba descendido en todos los pacientes (118 ± 33 mg/dl), sin poder relacionar la hipocolesterolemia al ingreso con la mortalidad. Sin embargo, sí hemos encontrado una evolución similar de las cifras de colesterol plasmático con las de prealbúmina. Durante los 14 días de estudio, los niveles de colesterol aumentan de forma progresiva, sin llegar a alcanzar valores normales. En los pacientes con deterioro evidente y que posteriormente fallecieron, los niveles de colesterol se mantienen en cifras similares al ingreso, sin recuperación evidente, a pesar del soporte nutricional. Aunque actualmente se debate si el colesterol es un marcador de la inflamación o un marcador nutricional, estamos de acuerdo con otros autores en que la información que suministra en pacientes críticos es fiable y sencilla, aportando la misma información a la obtenida con los marcadores de síntesis proteica visceral, como la prealbúmina^{19, 20}.

La cantidad de creatinina urinaria excretada en 24 horas es un indicador de la masa muscular. El *índice creatinina altura* (ICALT) representa el porcentaje de excreción de creatinina en un sujeto. En nuestra serie los pacientes sufrieron una caída mantenida y significativa del ICALT como reflejo de su estado catabólico y el consumo de su masa magra corporal. Además, en el grupo pacientes fallecidos el ICALT se mantuvo significativamente inferior respecto al grupo de supervivientes, durante todo el período de estudio, que nosotros interpretamos como reflejo de una mayor edad del grupo de pacientes fallecidos. No hay que olvidar que en el paciente anciano el descenso de la masa muscular y de la masa magra corporal es característico, con descensos de la masa muscular entre la juventud y la edad octogenaria estimados en torno al 40%, con pérdidas comparables en la fuerza muscular²¹. Por ello el ICALT debería calcularse en este tipo de pacientes, sobre tablas específicas para pacientes añosos, con lo cual probablemente no existirían las diferencias aparecidas en nuestro trabajo. De

todas formas el grado de caída del ICALT es similar en ambos grupos, reflejando un estado hipercatabólico predecible por su elevada puntuación en la escala APACHE al ingreso, por lo que en nuestra opinión, una vez corregida la variable edad, no cabría hablar de dos comportamientos diferenciados con respecto a este parámetro.

No hemos encontrado, a diferencia de otros autores²², mayor mortalidad según la *vía de administración* de la nutrición. No siendo la intolerancia digestiva, por tanto, un factor pronóstico en nuestro estudio, aunque no pueden sacarse conclusiones de nuestro estudio dado el bajo número de enfermos con nutrición parenteral.

La malnutrición juega un papel crucial en la mortalidad de los pacientes ancianos²³. Existe una relación entre la edad y la mortalidad hospitalaria entre distintos estudios en un heterogéneo abanico de diagnósticos: cirugía electiva o urgente, traumatismo o sepsis²⁴. Sin embargo, otros estudios han enfatizado el hecho de que la mortalidad intraUCI está más en relación con la severidad de la enfermedad (SAPS), perdiendo peso la variable edad cuando se estratificaba según el SAPS²⁵. En dos estudios de pacientes admitidos en UCIs médicas, la edad dejaba de ser una variable predictora de mortalidad cuando se evaluaban el estado de salud previo, el APS y el diagnóstico^{26, 27}. En resumen, existe controversia actualmente sobre la variable edad como predictor de mortalidad, cuando se estratifica en función de la gravedad a su ingreso. En nuestro trabajo hemos estudiado la edad, el APS, el APACHE II y el estado de salud previo, hallando que los factores que más influenciaban la mortalidad han sido la edad avanzada y un pobre estado funcional previo al ingreso ($p = 0,002$ y $0,01$, respectivamente). No hemos hallado relación entre mal pronóstico y el APACHE II al ingreso, siendo el APS menor en los fallecidos.

Conclusiones

En pacientes con severo estrés metabólico, como los del presente estudio, la nutrición artificial consigue mantener los parámetros nutricionales dentro de unos límites de desnutrición moderada, mejorando el balance nitrogenado, sin conseguir equilibrarlo ni reducir el consumo de masa magra corporal, representado por la caída progresiva y significativa del ICALT.

En nuestra serie los parámetros nutricionales se comportan de forma sensiblemente diferente en relación con la evolución. En los supervivientes se observan mejorías en la albúmina, colesterol y prealbúmina, sin variaciones en la transferrina, que no se observan en los no supervivientes, en los que además cae la transferrina de forma significativa.

La mayor edad y el peor estado de salud previo, a pesar de un menor APS, de los fallecidos parecen ser los determinantes de la mortalidad y, también, probablemente de la diferente evolución de los parámetros nu-

tricionales, para las pautas nutricionales habituales, quizás por una menor capacidad de respuesta al estrés.

Bibliografía

- Kaplan LA: Laboratory utilization for nutrition support: current practice, requirements, and expectations. The Ross Conference. *Clin Chem*, 1994, 40:268-270.
- Coats KG, Morgan SL, Bertolucci AA y Weinsier RL: Hospital-associated malnutrition: a reevaluation 12 years later. *J Am Diet Assoc*, 1993, 93:27-33.
- McCarthy MC: Nutritional support in the critically ill surgical patient. *Surg Crit Care*, 1991, 71:831-841.
- Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT y Smith MI: Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN*, 1977, 1:11-22.
- Serón C y Aragón FJ: Programa Informático de Nutrición Artificial Hospitalaria. *Nutr Hosp*, 1995, 10:213-217.
- Ortiz Leyba C y Jiménez Jiménez FJ: Nutrición artificial enteral en pacientes con sepsis. *Nutr Hosp*, 1992, 1:17-22.
- Burrit MF y Anderson CF: Laboratory assesment on nutritional status. *Hum Pathol*, 1984, 15:130-3.
- Jensen TG: Determination of nutritional status in critical care. *J Am Diet Assoc*, 1984, 84:1345-8.
- Celaya S, Sanz A, Homs C y cols.: Experiencia con una dieta enteral con fibra y alto contenido en grasas en pacientes de UCI con intolerancia a la glucosa. *Nutr Hosp*, 1992, 7:260-9.
- Randle NW, Hubert K y Mulheran LC: Serum albumin level, relationship to length of hospital stay. *Hosp Pharm*, 1984, 19:802-5.
- Ortquist A, Hedlung J y Grillner L: Etiology, outcome and prognostic factors in community acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Eur Respir J*, 1990, 3:1105-1113.
- Hedlung JU, Hansson LO y Orquist AB: Hypoalbuminemia in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med*, 1995, 155:1438-1442.
- Bourry J, Milano G, Caldani C y cols.: Assessment of nutritional proteins during the parenteral nutrition of cancer patients. *Ann Clin Lab Sci*, 1982, 12:158-62.
- Spiekerman AM: Proteins used in nutritional assessment. *Clin Lab Med*, 1993, 13:353-69.
- Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles CE, Cushing B y Grant Z: Inflammatory markers: Superior predictors of adverse outcome in blunt trauma patients? *Crit Care Med*, 1994, 22:667-72.
- Kuvshinnoff BW, Brodish RJ y McFadden DW: Serum transferrin as a prognostic indicator of spontaneous closure and mortality in gastrointestinal cutaneous fistulas. *Ann Surg*, 1993, 217:615-23.
- Garnacho Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ y Gayoso F: Comportamiento y utilidad de 3-metilhistidina, excreción de urea urinaria e índice creatinina-altura en el paciente con sepsis. *Nutr Hosp*, 1994, 9:311-5.
- Streat SJ, Beddoe AH y Hill GL: Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma*, 1987, 27:262-7.
- Celaya Pérez S: Utilidad de la tasa sérica de colesterol en la valoración nutricional. *Rev SENPE*, 1985, 4:67-72.
- 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.
- Watters JM y Bessey PQ: Critical care for the elderly patient. *Surg Clin North Am*, 1994, 74:187-197.
- Chang RWS, Jacob S y Lee B: Gastrointestinal dysfunction among intensive care units. *Crit Care Med*, 1987, 15:909-14.
- Mühlethaler R, Stuck AE, Minder CE y Frey BM: The prognostic significance on protein-energy malnutrition in geriatric patients. *Age and Ageing*, 1995, 24:193-7.
- Mayer SA, Oye RK y Leake B: Predictors of mortality in older patients following medical intensive care. The importance of functional status. *J Am Geriatr Soc*, 1991, 128:862-8.
- Margulies DR, Lewaka ME y Bjerke S: Surgical intensive care in the nonagenarian. No basis for age discrimination. *Arch Surg*, 1993, 128:753-8.
- McClish DK, Powell SH, Montenegro H y Nochmovitz M: The impact of age on the utilization of intensive care resources. *J Am Geriatr Soc*, 1987, 35:983-8.
- Wu AW, Rubin HR y Rosen MJ: Are elderly people less responsive to intensive care? *J Am Geriatr Soc*, 1990, 38:621-7.

Soprote nutricional en trasplante de médula ósea

C. Gómez Candela, A. I. de Cos Blanco, M. A. Martínez Olmos, M.^a J. Hernández, A. Rodríguez, E. Ojeda* y J. García Bustos*

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

Resumen

El trasplante de médula ósea (TMO) conlleva el tratamiento con agentes que pueden comprometer el estado nutricional, elevando la morbimortalidad de estos pacientes. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia del protocolo de soporte nutricional (SN) para pacientes sometidos a TMO en nuestro centro. Pacientes y métodos: se incluyeron los 55 pacientes (24 varones y 31 mujeres) sometidos a TMO durante 1994, previa quimioterapia en función de la enfermedad de base. Se evaluó el estado nutricional (EN) al inicio y al final del SN mediante determinación de parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos. El SN se llevó a cabo mediante nutrición parenteral total (NPT) adaptada a necesidades desde el segundo día post-trasplante hasta que la nutrición oral fue suficiente para aportar las necesidades nutricionales de los pacientes; se permitió la ingesta oral en todo momento según las posibilidades del paciente. Para el análisis estadístico se utilizaron la «t» de Student, el χ^2 de Pearson y la «p» de Spearman, considerando diferencias significativas valores de $p < 0,05$. Resultados: la duración media de la NPT fue de 16 ± 6 días, con un tiempo significativamente más prolongado ($p < 0,05$) en los pacientes con leucemia. La valoración del EN no fue diferente al inicio y al final del SN, aunque en todos los grupos se observa una caída en los valores de albúmina al final respecto a la valoración inicial, que resulta estadísticamente significativa en los pacientes con leucemia ($p < 0,05$) y tumores sólidos ($p < 0,01$). Un 14,5% de los pacientes mantenía una ingesta oral aceptable (siendo el 75% de ellos afectados de linfomas) y el 34,5% no presentaba ingesta oral asociada. El mejor mantenimiento de la albúmina se correlaciona con ingesta oral aceptable ($p < 0,05$). Conclusiones: el soporte nutricional de los pacientes sometidos a TMO es eficaz para mantener el EN de los mismos. La mayor duración de la NPT, la menor frecuencia de ingesta oral asociada y la mayor disminución de los valores de la albúmina sérica se observan en los casos de mayor agresividad de la quimioterapia previa al TMO, lo que exige adaptar el SN en función de la enfermedad de base. La asociación de ingesta oral puede ser beneficioso por el efecto en el tracto gastrointestinal.

(Nutr Hosp 1997, 12:263-269)

Palabras clave: Trasplante de médula ósea. Estado nutricional. Nutrición parenteral total. Soporte nutricional.

Correspondencia: Dr. C. Gómez
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital Universitario La Paz. Castellana 261. 28046 Madrid.
Recibido: 21-I-1997.
Aceptado: 19-V-1997

NUTRITIONAL SUPPORT IN BONE MARROW TRANSPLANT

Abstract

Bone marrow transplant (BMT) implies the treatment with substances which may compromise the nutritional condition, thus increasing the morbidity-mortality of these patients. The objective of this study is to evaluate the efficacy of the nutritional support (NS) protocol for patients subjected to a BMT in our center. Patients and methods: 55 patients were included (24 men and 31 women), who were subjected to BMT during 1994, with prior chemotherapy depending on the underlying disease. The nutritional condition (NC) was evaluated upon initiation and at the end of the NS, using anthropometric, biochemical, and immunological parameters. The NS was given by total parenteral nutrition (TPN), adapted to the needs, as of the second post-transplant day, until such time that oral nutrition was sufficient to supply the nutritional needs of the patients; oral ingestion was permitted at all times, according to the possibilities of the patient. For the statistical analysis, we used the Student's t test, Pearson's Chi squared test, and Spearman's test, with differences being considered significant for values < 0.05 . Results: The average duration of the TPN was 16 ± 6 days, with a significantly longer time ($p < 0.05$) in patients with leukemia. The NC assessment was no different at the beginning and at the end of the NS, although all groups show a drop in the albumin levels at the end with respect to those at the beginning, with this being statistically significant in patients with leukemia ($p < 0.05$), and with solid tumors ($p < 0.01$), 14.5% of the patients maintained an acceptable oral ingestion (with 75% having lymphomas), and 34.5% did not show any associated oral ingestion. The better albumin maintenance was correlated with acceptable oral ingestion ($p < 0.05$). Conclusions: Nutritional support of patients subjected to a BMT is effective for maintaining their NC levels. The longest duration of the TPN, the lowest frequency of associated oral ingestion, and the greatest decrease of the serum albumin levels are seen in those cases which had the most aggressive chemotherapy prior to the BMT, which requires adaptation of the NS in function of the underlying disease. The association of oral ingestion may be beneficial due to its effect on the gastrointestinal tract.

(Nutr Hosp 1997, 12:263-269)

Key words: Bone marrow transplant. Nutritional condition. Total parenteral nutrition. Nutritional support.

Introducción

El paciente sometido a trasplante de médula ósea (TMO) recibe tratamiento con una serie de agentes quimioterápicos e inmunosupresores, cuyos efectos indeseables incluyen afectación de mucosas (mucositis, esofagitis), anorexia y náuseas¹⁻⁴. Como consecuencia de ellos, el estado nutricional de estos pacientes puede verse comprometido durante el tratamiento, en ocasiones de manera tan intensa que puede hacer en la práctica imposible una ingesta oral suficiente para sus necesidades, derivándose estados de malnutrición más o menos severa. La malnutrición en este tipo de pacientes inmunocomprometidos puede causar un sustancial aumento de la morbimortalidad, fundamentalmente por un elevado riesgo de sepsis⁵.

El estado nutricional de los pacientes que van a recibir tratamiento antineoplásico parece relacionarse directamente con la supervivencia de los mismos, como ponen de manifiesto diversos estudios, comprometiendo la capacidad de respuesta del tumor ante el agente tumorocida y disminuyendo la capacidad de resistencia de los tejidos no tumorales⁶⁻⁸.

Ante estos hechos, se han establecido diversos protocolos para proporcionar soporte nutricional a pacientes sometidos a TMO, mediante los cuales se pretende adecuar el aporte calórico, corregir déficit previos y mantener balances energéticos y nitrogenados positivos que permitan una recuperación más rápida del sujeto, así como potenciar los efectos beneficiosos de las terapias adyuvantes y mejorar la calidad de vida durante el tratamiento antineoplásico, todo ello de forma estructurada, específica e individualizada a cada caso^{7, 9-11}.

El objetivo del presente trabajo es valorar la eficacia del protocolo de soporte nutricional para pacientes sometidos a TMO en nuestro centro para mantener el estado nutricional de los mismos, así como tratar de relacionar dicho soporte con el resultado del tratamiento antineoplásico.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron los 55 pacientes (24 varones y 31 mujeres), sometidos a trasplante de médula ósea en el año 1994 en el Servicio de Hematología del Hospital La Paz de Madrid.

Los pacientes, con una edad media de $39 \pm 12,5$ años (32-65), fueron sometidos a un régimen preparatorio de quimioterapia en función de la patología de base, en virtud del cual se establecieron los siguientes grupos de estudio:

a) El grupo G1, formado por 24 pacientes afectos de leucemia y mieloma (43,6%) fueron tratados con un protocolo quimioterápico de busulfán + cisplatino.

b) El grupo G2 lo constituían 16 pacientes que padecían diferentes tumores sólidos (ovarios, mama,

testículos) (29,1%). El tratamiento fue con carbocisplatino + thiotepa + ciclofosfamida.

c) El grupo G3 con 15 pacientes diagnosticados de linfomas, (27,3%), fueron tratados con BEAC (carmustina + ciclofosfamida + citarabina + etopósido).

Evaluación nutricional

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

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

Los parámetros antropométricos se compararon con los percentiles 50 de individuos sanos de la misma edad, sexo y talla según las tablas de la «Association of Life Insurance Directors and Actuarial Society of America» y la «US Health and Nutrition Examination Survey»¹², asignándoles un porcentaje respecto a la normalidad. Se consideró normal un porcentaje respecto al ideal entre 90-110%, afectación leve entre 80-89%, moderada entre 60-79% y severa $\leq 59\%$. Los niveles de albúmina $\geq 3,1$ g/dl se consideraron normales, entre 2,8-3 g/dl afectación leve, entre 2,1-2,7 g/dl moderada, y grave ≤ 2 g/dl. El recuento de linfocitos $\geq 1.500/mm^3$ se consideró normal, entre 1.000-1.499/ mm^3 afectación leve, entre 750 y 999/ mm^3 moderada, y severa $\leq 749/mm^3$.

Se asignó puntuación 1 a las determinaciones normales, 2 a las leves, 3 a las moderadas y 4 a los grados severos. La malnutrición calórica (MC) se cuantificó mediante la suma de puntuaciones obtenidas en los parámetros antropométricos (peso, PT, CMB), y la malnutrición proteica (MP) mediante la suma de puntuaciones obtenidas en los niveles de albúmina y el recuento de linfocitos. Para la valoración del sobrepeso se empleó el índice de masa corporal (BMI), calculado como el peso en kilogramos dividido entre la talla en centímetros al cuadrado, considerando normal un BMI de 20-25, y obesidad un valor de BMI ≥ 25 .

Soporte nutricional

Todos los pacientes fueron sometidos a soporte nutricional en forma de nutrición parenteral total (NPT) adaptada a necesidades, previo cálculo del (GEB) mediante la fórmula de Harris-Benedict y aplicando un factor de corrección por estrés de 1,3. El aporte proteico se fijó en 1,4 g/kg de peso ideal/día. El reparto

de nutrientes no proteicos (lípidos y carbohidratos) se distribuyó al 50% entre ambos principios inmediatos. Las calorías no proteicas, vitaminas y oligoelementos fueron ajustados a necesidades.

Para la infusión de la NPT fueron utilizados, en todos los casos, catéteres permanentes tipo Hickman implantados en vía central. El inicio de la infusión fue, en todos los pacientes, dos días después del trasplante.

Durante todo el tratamiento, se permitió la ingesta oral según las posibilidades de cada paciente, valorando preferencias y gustos personales, dentro del contexto de la dieta baja en bacterias protoeolizada en el hospital para estos pacientes. Se clasificaron en tres grupos según la ingesta oral fuese nula, baja o aceptable.

La NPT se mantuvo hasta que la nutrición oral fue suficiente para aportar las necesidades de cada sujeto, excepto en tres casos de fallecimiento por fallo renal y fracaso multiorgánico secundario.

Análisis estadístico

Para la comparación de medias independientes utilizamos la prueba de la «t» de Student para datos no apareados, comprobando previamente que los resultados seguían una distribución normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, modificada por Lilliefors¹³. La comparación de distribuciones de frecuencias se realizó mediante la prueba de la χ^2 (Pearson), aplicando la corrección de Yates para frecuencias pequeñas. Para la búsqueda de asociaciones entre diversos parámetros se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Spearman. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas valores de $p < 0,05$. Todos los cálculos fueron realizados con el programa R-Sigma (®HORUS HARDWARE).

Resultados

La composición media de la solución utilizada en la NPT fue la que se muestra en la tabla I. La duración media de la NPT fue de 16 ± 6 días (rango: 3-35 días). Los pacientes con leucemia y protocolo quimioterápico con busulfán + cisplatino requirieron NPT en

tiempo significativamente más prolongado 19 ± 2 días ($p < 0,05$) (fig. 1).

En la valoración nutricional inicial, un 40,8% de los pacientes presentaba un estado nutricional normal, 1,8% malnutrición calórica severa, 16,4% malnutrición calórica moderada, el 14,5% malnutrición calórica leve, un 25,4% presentaba sobrepeso, y el 1% malnutrición proteica moderada. En la valoración nutricional final se obtuvieron datos semejantes: un 40,7% mantenía estado nutricional normal, el 1,8% presentaba malnutrición calórica severa, el 14,8 sufría malnutrición calórica moderada, el 16,7% malnutrición calórica leve y un 25,9% presentaba sobrepeso, sin que las diferencias resultaran estadísticamente significativas, como puede observarse en la figura 2.

Por lo que se refiere a la valoración bioquímica, resulta llamativa la caída de la albúmina en la evaluación final de todos los grupos respecto a la inicial. Como se muestra en la figura 3, la mejor respuesta se obtuvo para el grupo G3 (linfomas), con una disminución de 0,24 mg/dl; en los afectos de mielomas, fue de 0,33 mg/dl, las leucemias de 0,42 mg/dl ($p < 0,05$) y en los tumores sólidos (G2) 0,56 mg/dl ($p < 0,01$).

Al llevar a cabo la evaluación de la ingesta oral durante el tiempo de soporte con NPT, se observó, que el 75% de los pacientes que mantenía ingesta oral aceptable pertenecían al grupo de G3 (linfomas) y el 25% restante al grupo G1 (leucemia y mieloma), como se muestra en la figura 4. Estos pacientes suponían el 14,5% del total de la muestra. Del resto de los pacientes, un 27,3% tomaba líquidos, el 23,6% tenía ingesta oral mínima y el 34,5% no tenía ingesta oral asociada. El mejor mantenimiento de la albúmina sérica se asocia con una ingesta oral aceptable ($p < 0,05$).

Discusión

Nuestros pacientes incluidos en programas de TMO no presentan, generalmente, deterioro ni alteración significativa del estado nutricional, ni al inicio ni al final del soporte nutricional, en contra de lo esperado en pacientes neoplásicos. Esta situación podría guardar relación con la no afectación digestiva de los tumores tratados.

Para mantener esta situación nutricional durante y después del tratamiento de quimioterapia a que son sometidos estos pacientes, tanto la dieta oral como la nutrición enteral (NE) se han demostrado inadecuadas debido a la afectación del tracto gastrointestinal (TGI). La NPT, que ya en otras situaciones clínicas se ha mostrado eficaz, se ha propuesto como alternativa válida^{8,9}.

Nuestro trabajo muestra la eficacia del soporte con NPT para mantener el estado nutricional de los pacientes sometidos a TMO en nuestro centro, incluidos todos los grupos terapéuticos. Otros autores, empleando protocolos de similares características, obtienen también resultados positivos^{9,14,15}.

Tabla I

Composición de la nutrición parenteral total empleada (n = 55)

Calorías no proteicas	1.915 \pm 166 kcal
Nitrógeno.....	14,45 \pm 1,24 g
Relación C. no prot/gN.....	131,7 \pm 10
Na (mEq).....	117,76 \pm 24,44 (31,27-180,7)
K (mEq).....	102,86 \pm 32,65 (40-168,3)
Volumen.....	2.336 \pm 326 ml

C. no prot: calorías no proteicas. GN: gramos de nitrógeno.

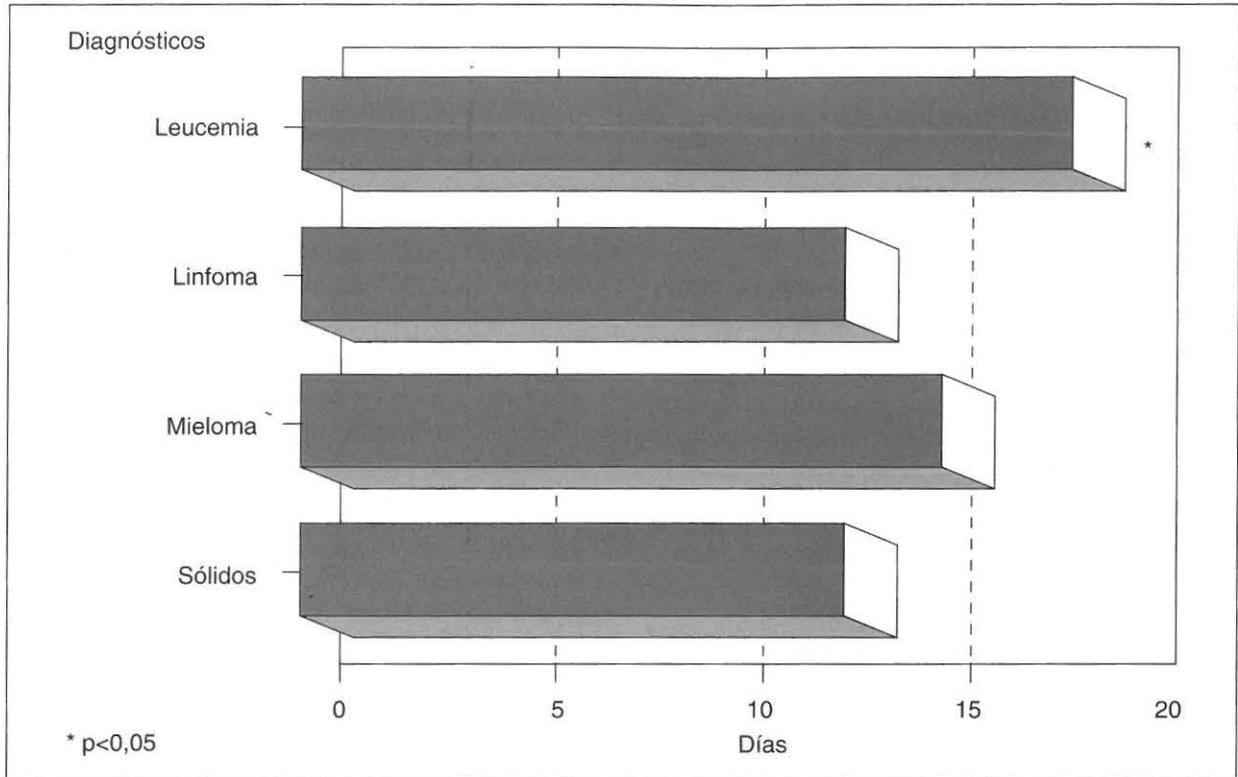


Fig. 1.—Duración del aporte NPT.

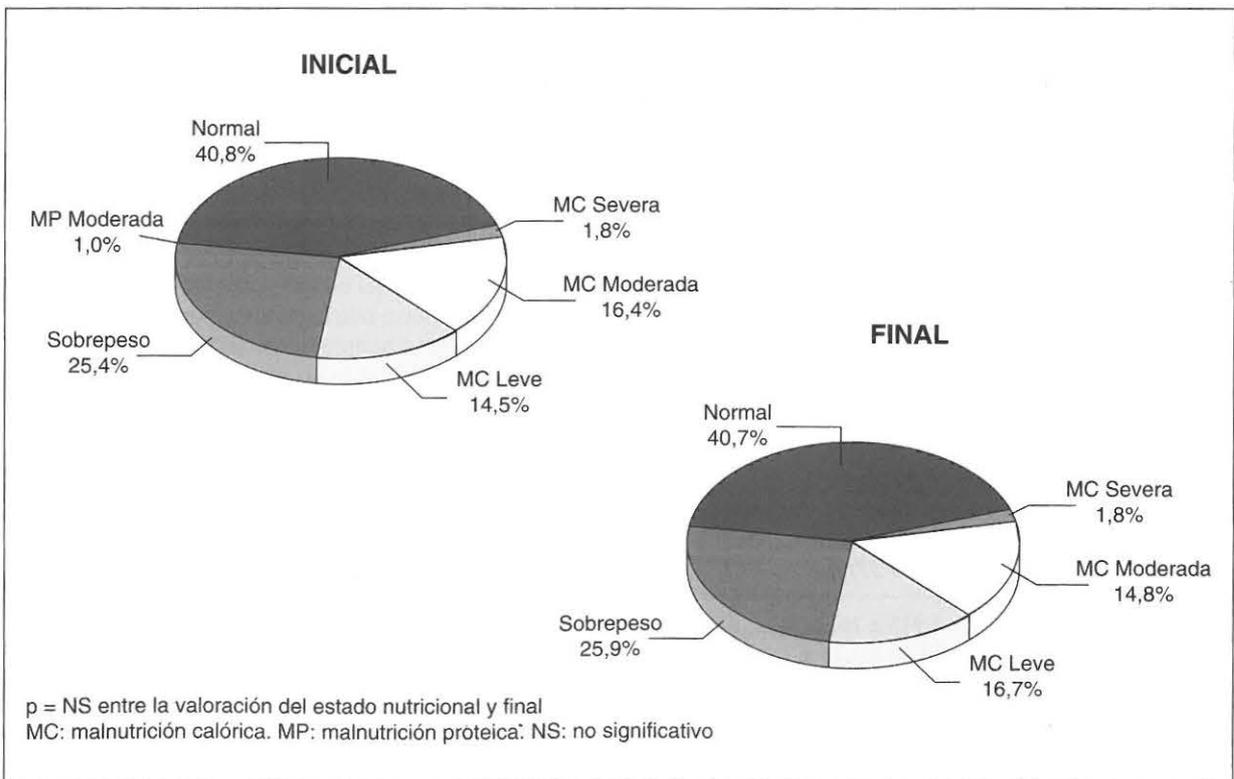


Fig. 2.—Comparación entre estado nutricional inicial y final.

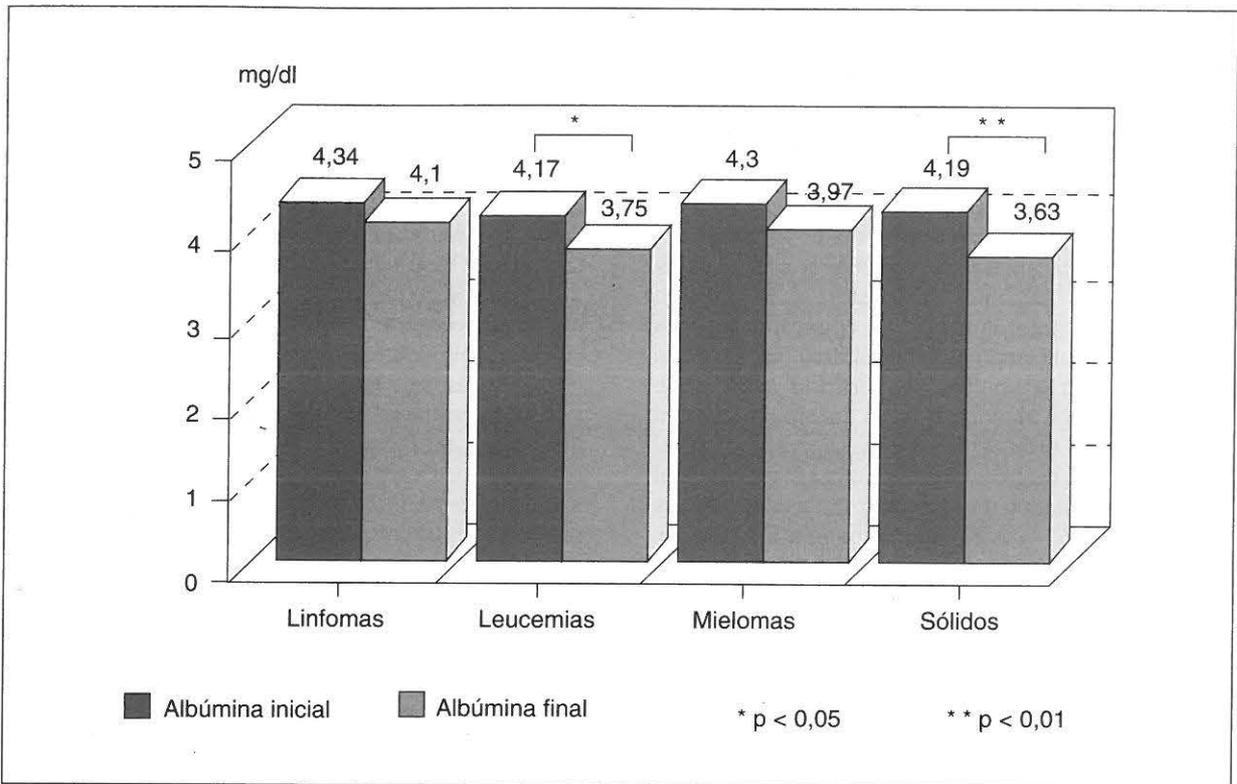


Fig. 3.—Valoración bioquímica.

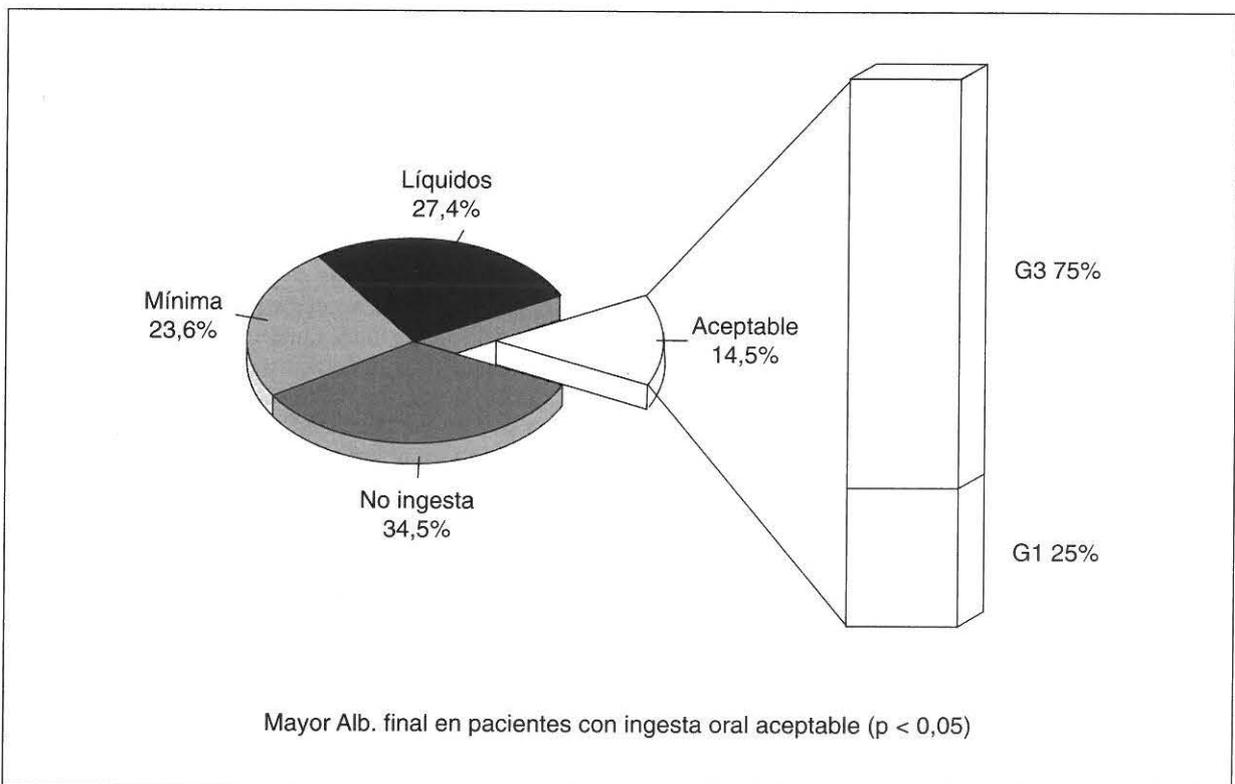


Fig. 4.—Ingesta oral asociada. Relación con grupo de tratamiento.

La existencia de diferencias significativas en el status proteico inicial y final en relación al grupo de tratamiento terapéutico puede estar asociado a las características de los agentes quimioterápicos empleados. Esta tesis está refrendada por diferentes autores, que en sus trabajos correlacionan status proteico frente a citostáticos y citotóxico¹⁶⁻¹⁸. Una mayor agresividad terapéutica afecta la situación clínica hasta comprometer severamente el estado nutricional⁸. En los pacientes analizados, el tratamiento quimioterápico más agresivo fue empleado para los grupos G1 (leucemias) y G2 (sólidos). Es en ellos donde se observa una mayor duración del soporte con NPT y una mayor caída en la albúmina final respecto a la inicial. El menos agresivo fue el empleado para el grupo G3 (linfomas), que al final presentó una menor disminución de la albúmina, y una duración de la NPT que respondía a la media. Ante estos resultados parece justificado plantear el diseño del soporte nutricional teniendo en cuenta el tipo de quimioterapia que será utilizada en cada caso, modificando el aporte de nitrógeno.

En cuanto a ingesta oral, también se observó una clara diferencia entre grupos: la mejor ingesta oral la presentó el grupo tratado con quimioterapia menos agresiva (G3), siendo éstos los pacientes que mejor mantienen el compartimento proteico, frente a G2 que mantienen ingesta oral nula y a G1 que la mantienen muy limitada.

En este contexto, planteamos que el soporte con NPT, aun siendo efectivo para mantener el estado nutricional en esta situación, puede no ser suficiente en algunos casos, posiblemente por las características del tratamiento quimioterápico, y que la ingesta oral asociada puede tener un efecto beneficioso ligado al mantenimiento de nutrientes en el tracto gastrointestinal. La modificación del soporte con NPT en pacientes trasplantados, con formulaciones que tengan en cuenta no sólo el estado nutricional y los requerimientos sino también el protocolo quimioterápico que se vaya a utilizar y la posible variación de la afectación del TGI, podrá suponer una mejora en el resultado del tratamiento en estos pacientes. Asimismo, diferencias en la función del TGI que permitan actuar mediante aporte oral o enteral asociado supondría un mayor beneficio para el paciente.

En la actualidad son muchos los estudios que se están llevando a cabo en este sentido, y que contemplan «suplementos» que permitan una mejor regulación de la síntesis de proteínas y que activen los ciclos metabólicos. Las experiencias con suplementos de glutamina¹⁹⁻²³, han demostrado efectividad en cuanto a regeneración del epitelio intestinal; recientemente se ha señalado a este aminoácido como condicionalmente esencial en el paciente crítico, sobre todo en cuanto a sustento metabólico de la mucosa intestinal^{24, 25}. También suplementos de vitamina K han demostrado su efectividad en la eliminación de complicaciones trombóticas, y diferentes grupos de trabajo están valoran-

do los suplementos de calcio que favorezcan la proliferación del enterocito^{26, 27}.

Por otro lado, no hay que olvidar los efectos indeseables de la nutrición parenteral aplicada en períodos prolongados, situación que conduce a atrofia intestinal y alteración de la función inmune del intestino que induce traslocación de la flora bacteriana a la circulación sistémica, aumentando así la posibilidad de infección. En base a ello, y al haber contrastado una mejor evolución de los pacientes con aporte de nutrientes por vía fisiológica, planteamos una precoz introducción de la NE dentro del período de tratamiento.

En los casos de gran afectación del tracto gastrointestinal el problema que plantea la nutrición enteral es la elección del lugar de colocación de la vía de acceso, que debería ser una sonda en una zona con nivel de afectación mínimo. Otra alternativa es esperar un grado de recuperación suficiente del TGI con NPT que permita la absorción de nutrientes y disminuya el riesgo de complicaciones. La EN aumenta las posibilidades de administrar diferentes principios inmediatos con estabilidad mayor que fórmulas de NPT; de esta forma se puede conseguir modular el aporte de nutrientes que ofrece mayor grado de protección frente a la gastroenterotoxicidad de las diferentes drogas empleadas en la quimioterapia²⁸⁻³⁰. Este es el caso de ciertas fórmulas enterales, ricas en proteínas de soja que alivian la toxicidad del methotrexato frente a las tradicionales que emplean la caseína como fuente de proteínas; también han demostrado su efectividad las fórmulas suplementadas con aminoácidos precursores de la síntesis de poliaminas (ornitina y arginina) debido a su importante función como regeneradores del epitelio intestinal^{28, 30}.

En conclusión, el soporte nutricional mediante NPT de los pacientes sometidos a TMO consigue mantener el estado nutricional de los mismos, obteniéndose los mejores resultados en aquellos que pudieron mantener una ingesta oral aceptable. Parece fundamentada, a la vista de nuestros resultados y los de la bibliografía, la necesidad de cambiar algunos aspectos del soporte nutricional en este tipo de pacientes que permitan una mejora sustancial de los resultados terapéuticos, minimicen los efectos secundarios e incidan en mejorar la calidad de vida y de los pacientes incluidos en programas de TMO.

Bibliografía

1. De Cosse JJ, Rhodes RD, Wentz WB, Reagan JW, Dworken HJ y Holdn WD: The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg*, 1969, 170:369-373.
2. McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM y Spencer GD: Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation, Part I. *Gastroenterology*, 1986, 90:460-477.
3. Spencer GD, Hackman KC, McDonald GB, Amos DE, Cunningham BA, Meyers JD y Thomas ED: A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation*, 1986, 42:602-607.

4. Enck RE y Hogan CM: Management of nausea and vomiting. *Am J Hosp Care*, 1987, 4:17-19.
5. Chandra RK: Nutrition, immunity and infection: Present knowledge and future directions. *Lancet*, 1983, 1:688-691.
6. De Wys WD, Beqq C y Lavin PT: Prognostic Effect of weight Loss Prior to Chemotherapy in Cancer Patients. *Am J Med*, 1980, 69:491-497.
7. Cunningham BA, Lenssen P, Aker SN, Gittere KM, Cheney CL y Hutchison MM: Nutritional considerations during marrow transplantation. *Nurs Clin North Am*, 1983, 18:585.
8. Zerbe MB, Parkerson SG, Ortlieb ML y Spitzer T: Relationship between oral mucositis treatment variable in bone marrow transplant patients. *Cancer Nursing*, 1992, 15:196-205.
9. Aspen Board of Directors: Guidelines for use of total parenteral nutrition in the hospitalized adult patient. *J Parenter Enteral Nutr*, 1986, 10:441-445.
10. Weisdorf S: Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1984, 3:95-100.
11. Jean M y Gauvreau-Stern MS, RD: Food intake patterns and foodservice requirements on a marrow transplant unit. Clinical Nutr. and Research Program, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle 98104 and Departments of Physiological Nursing and Nutritional Sciences, University of Washington, Seattle, 98195.
12. Frisnacho AR: New norms of upper limb and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*, 1981, 34:25-40.
13. Lilliefors HW: On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *J Am Stat Assoc*, 1967, 62:399-402.
14. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D y cols.: Positive effects of prophylactic total parenteral nutrition on longterm outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1987, 43:833-838.
15. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V y Santos GW: Nutritional support of bone marrow transplant recipients: A prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res*, 1987, 47:3309-3316.
16. Graft JW y Hem K: Methotrexate-Induced Malabsorption in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Br Med J*, 1977, 2:1511-1512.
17. Cunningham D, Morgan RJ, Mills y cols.: Functional and Structural Changes of the human Proximal Small Intestine After Cytotoxic therapy. *J Clin Pathol*, 1985, 38:265-270.
18. Funk MA y Baker DH: Effect of fiber, Protein source and time of feeding on Methotrexate Toxicity in Rats. *J Nutr*, 1991, 121:1673-1683.
19. Hwang TL: Preservation of small bowel mucosa using glutamine-enriched parenteral nutrition. *Surg Forum*, 1987, 38:56.
20. Fox AD, Kripke SA, DePaula J, Berman JM, Settle RG y Rombeau JL: Effect of a glutamine supplemented enteral diet on Methotrexate-induced enterocolitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1988, 12:325-331.
21. Burke D, Alverdy JC, Aoy E y Moss GS: Glutamine supplemented TPN improves gut immune functions. *Arch Surg*, 1989, 124:1396-1399.
22. Hardy G, Bevan SJ, McElroy B, Palmer TE, Griffiths R y Braidwood C: Stability of glutamine in Parenteral feeding solution (letter). *Lancet*, 1993, 342:186.
23. Hornby-Lewis L: L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients. Stability, safety, and effects on intestinal absorption. *J Parenter Enteral Nutr*, 1994, 18:268.
24. Sasaki K: Protective Effects of Glutamine for Cold-Preserved Small Bowel Grafts. *Transplantation Proc*, 1995, 27:1612-1613.
25. Glutamine in Parenteral Solutions Enhances Intestinal Mucosal Immune Function in Rats: *Nutrition Reviews*, 1993, 51:152-154.
26. Gordon BG: Protein C deficiency following hematopoietic stem cell transplantation: optimization of intravenous vitamin K doses. *Bone Marrow Transplantation*, 1993, 12:73-76.
27. Lupton JR, Chen XQ y Frolich W: Calcium Phosphate Supplementation Results in Lower Rat Fecal Bile Acid Concentrations and a More Quiescent Colonic Cell Proliferation Pattern Than Does Calcium Lactate. *Nutr Cancer*, 1995, 23:221-230.
28. Chevreau N y Funk-Archuleta M: Effect of enteral Formulas on Methotrexate Toxicity. *Nutr Cancer*, 1995, 23:185-204.
29. Chevreau N, Wang YY y Funk-Archuleta M: Effects of diets on 5-fluoruracil and cyclophosphamide toxicity. *Nutr Cancer*, 1995, 23:206-218.
30. Chance WT: Differential Effects of Tumor and Parenteral Nutrition on Jejunal Mucosal Polyamines. *Nutr Cancer*, 1995, 23:23-32.

Características físico-químicas de diferentes tipos de grasas y aceites vegetales utilizados en la elaboración de bombones

M. I. Saavedra, 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

Se ha estudiado la calidad de tres grasas vegetales (manteca de cacao y dos productos comerciales) y tres aceites de frutos secos tostado (almendra, avellana y cacahuete) utilizadas como materias primas en la elaboración de bombones. Para ello se ha determinado el contenido en hidroperóxidos, la estabilidad oxidativa y la composición en ácidos grasos, así como su repercusión sobre la salud del consumidor, mediante los índices aterogénico y trombogénico.

Las dos grasas comerciales y la manteca de cacao presentaron mayor estabilidad oxidativa y capacidad aterogénica y trombogénica que los aceites de almendra, avellana y cacahuete, debido a sus diferentes espectros en ácidos grasos.

El índice de peróxidos se ha mostrado como un indicador poco fiable del comportamiento de las grasas y aceites en lo que a su período de vida media se refiere. El Rancimat ha mostrado ser mejor índice y presentar una buena correlación con el grado de insaturación de la materia grasa.

Parece aconsejable, en la elaboración de bombones, una cuidadosa selección y formulación de las materias primas grasas, con el fin de conseguir un equilibrio entre las propiedades tecnológicas, cualidades organolépticas y la repercusión sobre la salud del consumidor, ya que aquellas materias primas que presentan menor grado de oxidación primaria y mayor estabilidad oxidativa, son también las de mayores índices aterogénico y trombogénico.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:270-273)

Palabras clave: Aceites vegetales. Estabilidad oxidativa. Rancimat. Bombones.

Introducción

Un bombón es un producto del tamaño de una porción, constituido por chocolate relleno o por una yuxtaposición de partes de chocolate y de partes de otras materias comestibles. El chocolate es una dispersión

PHYSICAL-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF DIFFERENT TYPES OF VEGETABLE FATS AND OILS USED IN THE MANUFACTURE OF BONBONS

Abstract

The quality of three vegetable fats (cocoa butter and two commercial fats) and three roasted nut oils (almond, hazelnut and peanut) used as raw material in the chocolate products manufacturing was studied. The hydroperoxide content, oxidative stability and fatty acid composition were determined and its health repercussion by atherogenicity and thrombogenicity indexes.

Two commercial fats and cocoa butter showed higher oxidative stability, atherogenic and thrombogenic properties than oils because of its different fatty acid profiles.

Peroxide value was a low reliability parameter of raw material shelf live. Rancimat presented a good correlation with the unsaturation index of different fats and oils, it was a better index than peroxide value.

In the chocolate products manufacturing it would be advisable a good raw material selection and formulation in order to get a balance between technological properties, organoleptic qualities and the influence on the health. Those raw material with less primary oxidation and higher oxidative stability were also those of higher atherogenicity and thrombogenicity indexes.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:270-273)

Key words: Vegetable fat. Oxidative stability. Rancimat. Chocolate products.

sólida de pasta de cacao, azúcar molido y manteca de cacao, lecitina y componentes aromatizantes. El chocolate con leche, adicionalmente, contiene lactosa, grasa y proteínas lácteas. Si se encuentra fundido, la manteca de cacao y otras grasas añadidas forman la fase continua, su concentración es del 28 al 40%¹.

La calidad de un producto de chocolate depende en gran medida de la grasa utilizada en su formulación². Tiene dos características fundamentales que lo distinguen, el sabor y la textura, debe ser sólido a temperatura ambiente y, no obstante, fundir rápidamente en la boca a 37 °C, produciendo un líquido que resulte suave al paladar³. Las grasas confieren palatabilidad a los

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

Recibido: 14-I-1997.
Aceptado: 30-V-1997.

alimentos que las contienen, sin embargo pueden desarrollar malos sabores y olores, que se conocen como rancidez, debido a la aparición de los productos de descomposición de los hidroperóxidos que dan lugar a compuestos de oxidación secundaria⁴. Los productos volátiles de oxidación de los lípidos insaturados son los responsables de la rancidez en los alimentos, causando además daño tisular en el organismo⁵.

Las grasas y aceites influyen fuertemente en los productos de los cuales son ingredientes, migran, interactúan con otros ingredientes grasos y no grasos, cristalizan, funden, y recristalizan, y son reactivas, por tanto, contribuyen potencialmente a deficiencias del producto tales como fat-bloom, sequedad, blanqueo, sabores extraños y eutécticos (sistemas de dos componentes miscibles en estado líquido, pero inmiscibles en estado sólido)⁶⁻⁸.

Los factores dietéticos están estrechamente relacionados con la aparición de enfermedades cardiovasculares. Los ácidos grasos saturados promueven el desarrollo de tales enfermedades, mientras que los poliinsaturados de las series n-3 y n-6, los monoinsaturados, la fibra dietética y los antioxidantes tienen un efecto protector⁹. Mediante los índices aterogénico y trombogénico, se tiene en cuenta el efecto global de la distribución de ácidos grasos de cada grasa o aceite de cara a evaluar su calidad nutricional¹⁰.

Los objetivos del presente trabajo han sido: 1) evaluar las características físico-químicas de diversas materias primas, tres grasas vegetales y tres aceites de frutos secos, previamente tostados, utilizados en la fabricación de bombones en una fábrica real y para la elaboración de un lote concreto; 2) determinar su composición en ácidos grasos así como las distintas relaciones existentes entre ellos, y 3) calcular algunos índices químicos de dichas materias primas relacionados con la salud del consumidor (índices aterogénico y trombogénico).

Material y métodos

Se han analizado seis materias primas de naturaleza lipídica utilizadas por una empresa nacional en la elaboración de sus productos comerciales de bombonería. Se han utilizado tres grasas comerciales (manteca de cacao, grasa vegetal I, y grasa vegetal II) y tres aceites de frutos secos (avellana, almendra y cacahuete). El aceite de avellana se ha obtenido por decantación de pasta de avellana comercial y los aceites de almendra y cacahuete se han obtenido por tostado industrial de los frutos secos y posterior extracción mediante prensa hidráulica ANFE K609 ejerciendo una presión máxima de 150 kg/cm² y 200 kg/cm², respectivamente. Se ha procedido de este modo dado que los frutos secos se suelen utilizar tostados a causa de las especiales características organolépticas que desarrollan tras sufrir este proceso.

Tras el muestreo representativo y la homogeneización de cada materia prima, se tomaron 100 g de las

mismas y cada fracción fue sometida a los siguientes análisis por triplicado:

— Los peróxidos de las grasas y aceites se han cuantificado mediante el índice de peróxidos, expresando el resultado en miliequivalentes de O₂ por kg de muestra (UNE 55.023).

— La estabilidad oxidativa se ha estimado mediante la determinación conductimétrica de los productos volátiles generados por las muestras de grasas o aceites, sometidas a calentamiento y a través de las cuales se ha hecho burbujear aire, proceso que se ha llevado a cabo con ayuda de un 679 Rancimat de Methrom siendo la temperatura de 120 °C y el caudal de aire de 20 l/h.

La composición en ácidos grasos se ha determinado por cromatografía gaseosa, separándose los ésteres metílicos mediante una columna de 2 m de longitud y 1/8" ss de diámetro interno, con una fase estacionaria 10% SP-2300 Supelcoport 80/100, instalada en un cromatógrafo HEWLETT- PACKARD modelo 5890 con detector de ionización de llama. La preparación de los ésteres metílicos de los ácidos grasos se ha realizado por tratamiento en frío con potasa alcohólica (UNE 55 118 79), los cuales se han inyectado con la ayuda de una microjeringa. Las condiciones de trabajo fueron perfectamente normalizadas fijándose los flujos de gases como sigue: nitrógeno 25,7 ml/min; aire 379,7 ml/min e hidrógeno 33,1 ml/min.

— El índice aterogénico se ha calculado mediante la siguiente fórmula: $(aS' + bS'' + cS''') / (dP + eM + fM')$, donde $S' = C12:0$; $S'' = C14:0$; $S''' = C16:0$; $P =$ suma de los ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3; $M = C18:1$ y $M' =$ suma de los restantes ácidos grasos monoinsaturados. a, b, c, d, e y f son constantes empíricas, siendo $b = 4$ y $a = c = d = e = f = 1$ ¹⁰.

— El índice trombogénico se ha calculado de acuerdo con la fórmula: $mS^{iv} / [nM + oM' + p(n-6) + q(n-3) + (n-3)/(n-6)]$, donde $S^{iv} =$ suma de C14:0, C16:0 y C18:0; n-6 = ácidos grasos poliinsaturados n-6; n-3 = ácidos grasos poliinsaturados n-3. M y M' lo mismo que en la fórmula anterior y m, n, o, p y q son constantes empíricas, siendo $m = 1$; $n = p = o = 0,5$, y $q = 3$ ¹⁰.

— El índice de insaturación se ha calculado multiplicando el porcentaje de cada ácido graso (relativo a todos los ácidos grasos presentes en la muestra) por el número de dobles enlaces presentes en él y sumando los resultados para todos los ácidos grasos que se encuentran en la muestra¹¹.

Para el tratamiento estadístico de los resultados se aplicó a los mismos la técnica del análisis de la varianza (ANOVA). Posteriormente se utilizó el test de Tukey de comparación de pares de medias con un nivel de significación en ambos casos de $p < 0,05$ ¹².

Resultados y discusión

El contenido porcentual en ácidos grasos de las materias primas analizadas se muestra en la tabla I. A

Tabla I

Composición porcentual en ácidos grasos de las diferentes materias primas analizadas¹

Ácidos grasos (%)	Aceites vegetales			Grasas vegetales		
	Cacahuete	Almendra	Avellana	M. cacao	Grasa I	Grasa II
C4.....	—	—	—	—	0,36 ± 0,02	—
C8.....	—	—	—	—	4,24 ± 0,17	—
C10.....	—	—	—	—	2,77 ± 0,08	—
C12.....	—	—	—	—	23,41 ± 0,30	0,16 ± 0,01
C14.....	—	0,15 ± 0,04	—	0,10 ± 0,00	5,95 ± 0,02	0,80 ± 0,02
C15.....	—	—	—	—	—	—
C16.....	11,44 ± 0,40	7,15 ± 0,06	5,05 ± 0,04	28,63 ± 0,38	23,55 ± 0,18	36,42 ± 0,35
C16:1.....	—	0,60 ± 0,02	—	—	—	—
C17.....	—	—	—	0,24 ± 0,00	—	—
C18.....	3,27 ± 0,19	2,38 ± 0,21	2,16 ± 0,06	33,32 ± 0,32	14,88 ± 0,21	5,98 ± 0,10
C18:1.....	42,16 ± 0,04	66,19 ± 0,07	74,33 ± 0,11	34,35 ± 0,08	24,41 ± 0,30	54,01 ± 0,40
C18:2.....	43,14 ± 0,55	23,79 ± 0,06	18,26 ± 0,03	3,36 ± 0,09	0,44 ± 0,10	2,64 ± 0,11
C18:3.....	—	—	—	—	—	—

¹ Los datos representan el valor medio (n = 3) ± EEM.

partir de estos datos experimentales se han determinado sus respectivos porcentajes en ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, así como la relación: (monoinsaturados + poliinsaturados)/saturados (tabla II).

Los aceites presentan mayor índice de insaturación que las grasas, siendo el más insaturado el de cacahuete y presentando la menor insaturación la grasa I (tabla III). En relación con el contenido de hidroperóxidos, se observa que en el caso de los aceites de frutos secos, el mayor índice de peróxidos le corresponde a la avellana seguida de la almendra y el cacahuete, mientras que en el caso de las grasas este índice se mantiene constante (tabla III). En cuanto a la estabilidad oxidativa, se aprecia que la grasa I es más estable que la manteca de cacao y ésta más que la grasa II. En el caso de los aceites, el valor de Rancimat permanece constante (tabla III).

Nuestros resultados muestran que en el caso de los aceites, cuyos contenidos en ácidos grasos insatura-

dos son similares, el índice de peróxidos presenta grandes variaciones y el valor de Rancimat permanece constante, mientras que en el caso de las grasas, a mayor insaturación mayor valor de Rancimat, sin embargo, el índice de peróxidos no presenta diferencias apreciables. De todo ello se deduce que el índice de peróxidos, frecuentemente empleado como medida de la calidad de una grasa, no es un buen indicador de la estabilidad de grasas o aceites frente a la oxidación, ya que evalúa el contenido en hidroperóxidos y éstos se descomponen poco después de haberse formado durante el proceso de oxidación primaria. Mientras que el método Rancimat sí da una buena correlación entre el grado de insaturación y la vida útil de la materia prima grasa, como previamente ha sido descrito en la bibliografía^{13, 14}.

El índice aterogénico de los aceites es menor que el de las grasas debido, fundamentalmente, a su mayor contenido en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (tabla II). La manteca de cacao y la grasa II

Tabla II

Contenido porcentual de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados¹

Ácidos grasos (%)	Aceites vegetales			Grasas vegetales		
	Cacahuete	Almendra	Avellana	M. cacao	Grasa I	Grasa II
Saturados.....	14,70 ± 0,592 ^a	9,45 ± 0,142 ^b	7,20 ± 0,035 ^c	62,30 ± 0,078 ^d	75,15 ± 0,204 ^f	43,36 ± 0,522 ^e
Monoinsaturados..	42,16 ± 0,042 ^a	66,79 ± 0,084 ^b	74,53 ± 0,066 ^c	34,35 ± 0,084 ^d	24,41 ± 0,303 ^f	54,01 ± 0,399 ^e
Poliinsaturados...	43,14 ± 0,55 ^a	23,79 ± 0,059 ^b	18,26 ± 0,031 ^c	3,36 ± 0,317 ^d	0,44 ± 0,102 ^e	2,64 ± 0,105 ^d
(M+P)/S.....	5,82 ± 0,27 ^a	9,50 ± 0,18 ^b	12,81 ± 0,56 ^c	0,61 ± 0,01 ^d	0,33 ± 0,01 ^d	1,33 ± 0,01 ^e

¹ Los datos representan el valor medio (n = 3) ± EEM.^{a, b, c, d, e, f} Valores significativamente diferentes, p < 0,05 (test de Tukey).

M = Contenido en ácidos grasos monoinsaturados.

P = Contenido en ácidos grasos poliinsaturados.

S = Contenido en ácidos grasos saturados.

Tabla III

Índices aterogénico, trombogénico y de peróxidos y estabilidad oxidativa (Rancimat) de las distintas materias primas¹

Valores (%)	Aceites vegetales			Grasas vegetales		
	Cacahuete	Almendra	Avellana	M. cacao	Grasa I	Grasa II
I. aterogénico	0,13 ± 0,01 ^a	0,09 ± 0,01 ^a	0,05 ± 0,01 ^a	0,77 ± 0,01 ^b	2,85 ± 0,03 ^c	0,70 ± 0,01 ^b
I. trombogénico...	0,35 ± 0,02 ^a	0,21 ± 0,01 ^b	0,16 ± 0,01 ^b	3,29 ± 0,01 ^c	3,57 ± 0,013 ^c	1,53 ± 0,03 ^d
I. peróxidos	6,66 ± 0,06 ^a	12,73 ± 0,06 ^b	38,68 ± 0,61 ^c	1,06 ± 0,06 ^d	0,82 ± 0,08 ^d	1,02 ± 0,04 ^d
Rancimat	4,86 ± 0,23 ^a	3,16 ± 0,08 ^a	2,24 ± 0,08 ^a	29,03 ± 0,81 ^d	70,07 ± 0,60 ^d	25,87 ± 0,21 ^e
I. insaturación	128,4 ± 1,14 ^a	114,4 ± 0,20 ^b	110,9 ± 0,16 ^c	41,06 ± 0,02 ^d	25,29 ± 0,11 ^f	59,27 ± 0,52 ^e

¹ Los datos representan el valor medio (n = 3) ± EEM.

^{a,b,c,d,e,f} Valores significativamente diferentes, P < 0,05 (test de Tukey).

muestran gran parecido en lo que a este índice se refiere, mientras que la grasa I se distingue por su elevada aterogeneidad debido a su mayor contenido en ácido mirístico (tabla I) y a su menor cantidad de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (tabla II).

Los aceites de almendra, avellana y cacahuete tostados (tabla III) presentan índices similares a los de otros aceites vegetales tales como el de oliva o girasol. La manteca de cacao y la grasa II tiene valores de aterogeneidad parecidos a los de los distintos tipos de carne de ternera, y la grasa I se distingue por su elevado índice que es incluso superior al de los productos lácteos¹⁰.

Considerando los valores del índice trombogénico que se recogen en la tabla III, se aprecia que los aceites son menos trombogénicos que las grasas debido a su mayor contenido en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (tabla II), la manteca de cacao se parece en gran medida a la grasa I en lo que a los valores de este índice se refiere, mientras que la grasa II es la menos trombogénica de las tres en estudio (tabla III).

Comparando los valores calculados del índice trombogénico que se recogen en la tabla III con los encontrados en la bibliografía (10), se aprecia que los aceites de fruto seco tostado muestran gran similitud con los de otros aceites vegetales, que la grasa II presenta una trombogéneidad del orden de la mostrada por la carne de cordero, y que la grasa I y la manteca de cacao son incluso más trombogénicas que los productos lácteos.

De todo lo expuesto se deduce que las materias primas con peores características tecnológicas son las que presentan mejores atributos nutricionales, por tanto, es aconsejable buscar un equilibrio entre las cualidades tecnológicas, organolépticas y relati-

vas a su repercusión sobre la salud del consumidor, a la hora de la selección y formulación de estas materias primas empleadas en la elaboración de bombones.

Bibliografía

1. Tscheuchner HD y Markov E: Instrumental texture studies on chocolate I. Methods of measurement and texture characteristics. *J Texture Stud*, 1986, 17:37-50.
2. Petersson B, Anjou K y Sandström L: Pulsed NMR method for solid fat content determination in tempering fats, part I: cocoa butters and equivalents. *Fette Seifen Anstrichmittel*, 1985, 6:225-230.
3. Kleinert J: Cocoa mass, cocoa powder, cocoa butter En: *Industrial chocolate manufacture and use*. Beckett ST (ed.) n 1º. Blackie & Son Limited Gran Bretaña, 1988:58-87.
4. Rossell B: How to measure oxidative rancidity in fats and fatty foods. *Lipid Technol*, 1991, 4:122-126.
5. Frankel EN: Recent advances in lipid oxidation. *J Sci Agric*, 1991, 54:495-511.
6. Lautsen K: The nature of fat-bloom in molded compound coatings. *Manuf Confect*, 1991, 5:137-144.
7. Finchum E y Gunnerdal J: Speciality fats for fillings, spreads and nut roasting. *Manuf Confect*, 1994, 5:99-109.
8. Díaz Peña M y Roig Muntaner A: Equilibrios en fases condensadas. En: *Química física 2*. (ed.) Alhambra edn 2, 1984:880-910.
9. Sánchez de Medina F y Zamora S: Dieta y enfermedad coronaria. *Nutr Hosp*, 1995, 10:152-157.
10. Ulbrich TLV y Southgate DAT: Coronary heart diseases: seven dietary factors. *Lancet*, 1991, 338:985-992.
11. Terrados J y López-Jiménez JA: Fatty acid composition and chilling resistance in the green alga *Caulerpa prolifera* Lamouroux (Chlorophyta, caulerpales). *Biochem and Mol Biol Int*, 1996, 39:863-869.
12. Ludbrook J: On making multiple comparisons in clinical and experimental pharmacology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1991, 18:379-392.
13. Codony R: Control analítico de grasas. *Alimentación, Equipos y Tecnología*, 1991, 6:53-65.
14. Rossell B: Vegetable fats for chocolate couvertures and coatings. *Lipid Technology*, 1992, 4:106-114.

Crítica de libros

Metodología de investigación y escritura científica en clínica

Methodology of research and scientific writing in clinical practice

R. Burgos Rodríguez

Editorial: Escuela Andaluza de Salud Pública
Campus Universitario de Cartuja
Apdo. Correos 2070
Granada, 1996
ISBN: 84-87385-31-1

La edición 1996 de esta obra reproduce la anterior con algunos cambios y adiciones importantes.

La parte I «Diseño de investigación» incluye correcciones en el texto tendentes a realzar los tipos de estudio, errores de diseño, medidas de frecuencia, los estudios descriptivos, de seguimiento, de casos y controles, cuasi-experimentales y aleatorios controlados.

La parte II «Análisis de datos en investigación clínica» incluye precisiones de estilo sobre análisis descriptivo, inferencia estadística, test para comparar dos grupos y análisis multivariante.

La parte III «El soporte informático de la investigación» se ha revisado minuciosamente con enriquecimiento del texto.

La parte IV «Escritura y lectura crítica de artículos científicos» agrega un capítulo fundamental que relaciona las etapas del proceso de investigación con la escritura del artículo científico original. Además se rehacen las secciones sobre tablas y gráficos, las cuales se completan magníficamente con los nuevos apéndices III y IV.

Este libro, único en su género, conserva los apéndices anteriores sobre ejercicio de redacción de títulos y sobre pautas para evaluación de artículos originales. Además incorpora uno sobre revisión bibliográfica, otro sobre ejemplos de tablas y otro sobre ejemplos de gráficos, todos de alto valor instructivo y de aplicación práctica para médicos y otros profesionales.

Jesús Culebras

Dietas mágicas

Magic Diets

G. Varela, C. Núñez, O. Moreiras y F. Grande Covián

Documento Técnico de Salud Pública n.º 42
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales
Comunidad de Madrid 1997
ISBN: 84-451-1254-6

Es un libro encantador que recoge la pluma desenfadada de mi buen amigo el profesor Gregorio Varela y, lo que es mucho más importante, en el que se condensa el saber crítico de dos figuras excepcionales de la nutrición española, acompañados de dos colaboradores íntimos. Es un libro que al mismo tiempo reaviva el recuerdo del recientemente desaparecido profesor Grande Covián.

El consumidor se ve literalmente bombardeado por toda clase de opiniones infundadas y contradictorias en materia de nutrición, lo que le produce un estado de confusión que le incapacita para distinguir la fantasía de la realidad. En estas circunstancias la credulidad del hombre en materia de alimentación se torna ilimitada y muchos ciudadanos creen «a pies juntillas» en palabras de los autores, las virtudes sobrenaturales que se atribuyen a ciertos alimentos. Informar a los ciudadanos de las falsedades que encierra en

muchos casos una propaganda dietética es fundamental, como también lo es idear un sistema capaz de impedir que este tipo de propaganda errónea llegue al público, imponiendo como condición necesaria la presentación de pruebas fehacientes sobre la veracidad de las afirmaciones, evitando métodos de publicidad subliminal o desleal y garantizando la cualificación profesional de las personas que los promocionan.

La monografía se lee de un tirón. Son 65 páginas, en las que se va haciendo un repaso exhaustivo de las dietas de adelgazamiento mágicas. Todos hemos oído hablar de la dieta de la Clínica Mayo, de Montignac, dietas disociadas, el régimen de Shelton, la anti-dieta, la dieta de Atkins, la dieta del pomelo, de las tres pes y una miriada de dietas más.

En el capítulo I se hace una clasificación de las dietas mágicas estudiadas en: dietas hipocalóricas desequilibradas, dietas disociativas, dietas excluyentes, dietas psicológicas y un último apartado de otras que en realidad son dietas sin fundamento.

Los capítulos II y III se dedican a las dietas «curalotodo» y a dietas alternativas, y la sección cuarta de la monografía hace un repaso a los alimentos naturales.

Me gustaría seguir describiendo el libro que, al tiempo de ser muy didáctico y explicativo, hace aflorar una sonrisa con el ingenio de los autores y con las burdas explicaciones de los que defienden tales dietas mágicas.

¡Guardadme un secreto! Si yo no tuviera este libro llamaría a la Fundación Española de Nutrición, teléfono (91) 432 33 45, c/ Serrano, 17 en Madrid y le pediría al gerente que me enviara un ejemplar. Estoy seguro que me lo regalaría.

Jesús Culebras

Aspectos inmunológicos de la cirugía

Immunological aspects of surgery

M. Navarro Zorraquino

Editorial: Prensas Universitarias de Zaragoza.
1997
ISBN: 84-7733-476-5

A Marta Navarro la conocemos desde hace muchos años por su contribución activa al desarrollo de la investigación quirúrgica, siempre orientada hacia temas inmunológicos. El equipo dirigido por Marta Navarro ha tenido oportunidad de vivir la gran eclosión de la inmunología en su ámbito de aplicación al enfermo quirúrgico durante los últimos 20 años. En este tiempo se ha pasado de apenas plantear en cirugía el rechazo de los trasplantes de órganos y tejidos desde el punto de vista inmunológico a conocer en profundidad a nivel bioquímico los fenómenos fisiopatológicos implicados en determinadas enfermedades, fundamentalmente neoplasias e infecciones. Inmunología, infección, desnutrición y agresión son cuatro conceptos que van muy estrechamente ligados.

Los 27 autores invitados son de sobra conocidos en nuestros foros de cirugía y de nutrición. Ellos han desarrollado en 18 capítulos todo lo referente a la inmunología en cirugía, etc.

Los primeros capítulos son de tipo general, infección e inmunidad, respuesta inmunológica a la cirugía, etc., para dar paso a aspectos más concretos, efectos de la anestesia, problemas de la hidatidosis, el cáncer, resecciones quirúrgicas.

La última parte del capítulo hace una

puesta al día de temas novedosos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la timectomía, el problema de la hepatitis. Una panorámica actual de los trasplantes de órganos cierra el libro.

El libro incluye un índice de materias muy trabajado y un índice onomástico con todas las citas bibliográficas que aparecen en el libro.

Un esfuerzo de 528 páginas que ha de ser bienvenido por todos nosotros.

Jesús Culebras

Nutritional abnormalities in infectious diseases: Effects on tuberculosis and AIDS

Anomalías nutritivas en enfermedades infecciosas: Efectos sobre la tuberculosis y el SIDA

Christopher E. Taylor

Editorial: The Haworth Medical Press, Inc
New York-USA, 1997
ISBN: 0-7890-0019-9

En este libro de 54 páginas se recoge el texto de una Mesa Redonda cuya intención era identificar las determinantes y objetivos más importantes involucrados en el control de la tuberculosis, delimitar los mecanismos de defensa más sensibles a la situación nutritiva incluyendo el papel de las citoquinas, definir el efecto de la malabsorción y la interacción entre drogas y demostrar los efectos de coinfección con el HIV sobre la incidencia de tuberculosis.

La primera mitad del libro incluye estudios básicos sobre efectos de la malnutrición calórico-proteica en ratones, la situación de la vitamina A y su relación con la infección y la respuesta de anticuerpos y la modulación de la función fagocítica por la nutrición, así como la malnutrición como co-factor de la enfermedad por HIV.

La segunda parte trata aspectos clínicos de la nutrición en tuberculosis, la desnutrición en el SIDA en el mundo moderno y el problema de la tuberculosis en las clases más deprimidas.

Este libro ha sido publicado anteriormente en el *Journal of Nutritional Immunology* Vol. 5, n.º 1, 1997.

Jesús Culebras

Vitamin A and immune function. A symposium

Vitamina A y función inmunológica. Simposio

Chis Kjolhede y William R. Beisel

Editorial: The Haworth Medical Press, Inc
New York-USA, 1995
ISBN: 1-56024-757-6

Recoge este libro un simposio sobre la relación de la vitamina A y la función inmune. En ocho capítulos se revisan los aspectos históricos, el metabolismo en la vitamina A durante la infección, los mecanismos moleculares de la acción de la vitamina A, su relación con la respuesta de anticuerpos a los antígenos bacterianos, la relación de la vitamina A y la respuesta a los linfocitos T, así como con la función inmune en determinadas enfermedades infecciosas.

Termina el libro con un simposio sobre la vitamina A y la inmunidad, marcándose en él las directrices para investigaciones futuras.

Jesús Culebras