NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 1-7
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
COMPLEJO HOSPITALARIO DE LEÓN
BIBLIOTECA
INSALUD

Nutrición Hospitalaria

Artículo Especial

La evaluación de la calidad de vida en nutrición artificial

A. Zarazaga Monzón*, J. M. Culebras** y C. Gómez Candela*** y A. I. Cos***.

*Servicio de Cirugía. Hospital Universitario La Paz. Madrid. **Servicio de Cirugía. Hospital de León y Unidad de Nutrición. Madrid

Resumen

Si definimos la calidad de vida como el *bienestar social, fisiológico, mental intelectual y general de las personas,* comprendemos que no existe ningún sistema sanitario conocido capaz de garantizar ese bienestar en todas las facetas posibles. Cuando los clínicos valoramos los efectos positivos de un tratamiento aplicado en un paciente no sólo estamos valorando *la calidad de vida* ofertada, sino también la *cantidad de vida,* por tanto, realmente lo que estamos valorando es la *utilidad.* Podríamos decir, por tanto, que mientras la calidad de vida es subjetiva, inexacta e incuantificable, la utilidad por el contrario *puede y debe ser* medida y cuantificada, si bien, al tratarse de una apreciación subjetiva resultará, por tanto, difícil de cuantificar. El objeto de nuestra publicación es encontrar un método apropiado para valorar este parámetro, en el tema que nos ocupa: la nutrición artificial.

Indicamos la nutrición artificial cuando el enfermo no puede, no quiere o no sabe alimentarse por vía natural. Por lo tanto, en principio, puede parecer inhumano y *anético* el hecho de negar un *soporte vital,* prácticamente sin riesgos, a un paciente incapaz de alimentarse. Sin embargo, en una situación de recursos limitados, si el tratamiento fuera *inapropiado* deberíamos considerar esa posibilidad. En esa circunstancia, podríamos considerar que incluso un concepto tan *esencial* como la nutrición (en este caso artificial), pierde su carácter *inalienable.*

Para poder valorar la utilidad será preciso incluir parámetros cuantificables porcentualmente y cuyo resultado pueda materializarse en unidades de tiempos (años, meses o días). Nosotros utilizamos el concepto de utilidad individual, cuya unidad de medida es el año de vida ajustado a la calidad (QALY, *Quality Ajusted Life Years).*

En 1996, establecimos una modificación pesonal al índice de Rosser, específica para valorar la calidad de via obtenida mediante la nutrición artificial. Esta consistía en modificar los parámetros en valoración de la intensidad del dolor por otros específicos en función de la *limitación de la capacidad de ingesta* que presentaba el paciente sometido a NA.

El tercer factor componete del concepto utilidad, sería el de *índice de aplicabilidad beneficiosa* (porcentaje de pacientes que se benefician con el soporte). De la combinación de estos tres factores, aplicabilidad, calidad y expectativa de vida obtendremos la utilidad del procedimiento.

Para valorar la utilidad en todas sus facetas, también es preciso definir la *intencionalidad,* pudiendo aplicarse esta última con tres finalidades: esencial o curativa, complementaria o adyuvante y de mantenimiento o meramente paliativa.

Podemos decir que las limitaciones económicas y el coste de los recursos terapéuticos, provoca medidas de *racionamiento* por parte de la administración. Frente a esta actua-

Correspondencia: Dr. Antonio Zarazaga Monzón.
Sector Embarcaciones, 10, 1.º A.
Tres Cantos.
28760 Madrid.
e-mail: azarazaga@sinix.net

Recibido: 19-V-1997.
Aceptado: 12-XI-1997.

THE EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE IN ARTIFICIAL NUTRITION

Abstract

If we define quality of life as being the *social, physiological, mental intellectual, and general well being of people,* we realize that there is no known health care system that is able to guarantee that well being in all its possible aspects. When we as clinicians assess the positive effects of a treatment applied to a patient, we are not only assessing the offered *quality of life,* but also the *quantity of life,* so what we are really assessing is the *usefulness.* We could say, therefore, that while the quality of life is subjective, not exact, and cannot be quantified, the usefulness on the other hand, *can and should* be measured and quantified, even though, as this is a subjective assessment, it is somewhat difficult to quantify. The object of our publication is to find an appropiate method for assessing this parameter in the area that concerns us: artificial nutrition.

Artificial nutrition is indicated when the patient cannot, does not want to, or does not know how to cat in the natural manner. Therefore, in principle it could seem inhuman and even *unethical* to deny a *vital support measure* that is practically without any risks in a patient who cannot feed him-or herself. Howerer, in a situation of limited resources, if the treatment were *inappropiate* we sould consider that possibility. Under these circumstances we could consider that even a concept as *essential* as nutrition (in th is case artificial) would lose its *unallenable* character.

In order to assess usefulness, one must include parameters that can ben quantified in percentages and whose results can be set out in units of time (years, months, or days). We use the concept of the individual usefulness, whose unit of time is the QALY *(Quality Adjusted Life Years).*

In 1996 we made a personal modification of Rosser's Index, which was specific for evaluating the quality of life obtained by means of artificial nutrition. This consisted of substituting the assessment parameters of intensity of pain, by other that are specific in function of the *limitation of the ingestion capacity* presented by the patient who was subjected to AN.

The third factor that corresponds to the concept of usefulness would be the *index of beneficial applicability* percentage of patients who benefit from the support). The combination of these three factors, applicability, life expectancy, and quality of life, would yield the uselfulness of the procedure.

In order to assess usefulness in all its aspects, one must also define *intention,* as this can be applied with three goals: essential or curative, complementary or adjuvant, and maintenance or merely palliative.

We can say that the economical limitations and the cost of the therapeutic resources leads to *rationing* by the administration. In the face of this action, we would recommend a *rational and reasonable restriction* of the available resour-

ción, recomendaríamos una *restricción razonada y razonable* de los recursos disponibles, lo que constituiría la llamada *racionalización*, término más correcto, ética y estéticamente, que el de racionamiento.

Podríamos extraer como conclusión final que la ética y la economía nos ayudan a utilizar apropiadamente los recursos, sin contradicciones, puesto que la economía trata de ofrecer a la sociedad el mayor grado de bienestar posible a partir de los recursos disponibles, y ése es un objetivo ético. La cuantificación de los beneficios obtenidos con la aplicación de un tratamiento mediante unidades mensurables, incorporando conceptos socioeconómicos exactos tales como utilidad, coste/beneficio, calidad de vida, etc. no debe provocarnos rechazo como si se tratara de una mercantilización de nuestros valores éticos. Los clínicos estamos capacitados para valorar en conjunto, tanto los costes y beneficios obtenidos como los resultados finales, intra y extrahospitalarios, y mediante la utilización de herramientas apropiadas, podemos sacar conclusiones que nos asesoren objetivamente en la toma de decisiones, con el fin de optimizar nuestras acciones terapéuticas.

(*Nutr Hosp* 1998, 13:1-7)

Palabras clave: *Calidad de vida. QALY. Utilidad. Nutrición artificial.*

ces, which lead to the so-called *rationalization*, a term that is more correct ethically and esthetically, than rationing.

As a final conclusion we could state that ethics and economics help us to use the resources appropriately, without any contradictions, as the economy attempts to give the society the greatest possible degree of well being based on the available resources, and that is an ethical objective. The quantification of the benefits obtained by applying a treatment using measurable units, involves socio-economic concepts such as usefulness, cost/benefit, quality of life, etc. should not elicit rejection as though we were dealing with a merchandising of our ethical values. We clinicians are capable of assessing this together, both with regard to the obtained costs and benefits, and with regard to the final results, both intra- and extrahospitalary, and using the appropiate tools, we can reach conclusions that can guide us objectively in making decisions, with the aim of optimizing our therapeutic actions.

(*Nutr Hosp* 1998, 13:1-7)

Key words: *Quality of life. QALY. Usefulness. Artificial nutrition.*

¿Cómo definimos la calidad de vida?

Conceptualmente podríamos definirla como *el bienestar social, fisiológico, mental, intelectual y general de las personas.* Fácilmente comprendemos que no existe ningún sistema sanitario conocido capaz de garantizar ese bienestar en todas las facetas posibles y, por otra parte, existe una discordancia entre lo que la ciencia puede ofrecer y lo que el paciente espera o necesita.

El concepto *calidad de vida* ha perdido su significado real al popularizarse. Las ofertas de mejora o incremento en la calidad de vida resultan hoy en día tan frecuentes en las tiendas de electrodomésticos y concesionarios de automóviles como en los centros hospitalarios. Pero tanto en un medio como en otro existe una concordancia: las unidades de medida utilizadas para valorar esa *satisfacción de bien vivir* resultan igual de inexactas por su subjetividad y desmesura.

Por otra parte, cuando nosotros valoramos los efectos positivos de un tratamiento aplicado en un paciente no sólo estamos valorando *la calidad de vida* ofertada, sino también la *cantidad de vida* (es decir: ¿le hemos prolongado la vida? ¿Cuánto?). Por lo tanto, realmente lo que estamos valorando es la *utilidad*, considerando esta última como la *cantidad y calidad de vida* que ese procedimiento aporta a un individuo. Podríamos decir, por tanto, que la calidad de vida es subjetiva, inexacta e incuantificable, mientras que la utilidad por el contrario *puede y debe* ser medida y cuantificada.

Claro está que al tratarse de una apreciación subjetiva resultará, por tanto, difícil de cuantificar. El objeto de nuestra publicación es encontrar un método apropiado para valorar este parámetro.

¿Cuándo es preciso analizar la calidad de vida?

Cuando el tratamiento o soporte es de corta duración y libre de efectos adversos (a esto yo añadiría útil y rentable) no existe ningún motivo para estudiar la *calidad de vida* ofertada, pero si por el contrario es largo, aplicado con finalidad paliativa y su aplicación implica determinados riesgos, sería entonces cuando se debe evaluar la calidad de vida, es decir, la *utilidad* ofertada por las distintas alternativas.

Aplicando estos conceptos al tema que nos ocupa, la nutrición artificial, observamos ciertas características específicas.

Indicamos la nutrición artificial cuando el enfermo no puede, no quiere o no sabe alimentarse por vía natural. Por lo tanto, en principio, puede parecer inhumano y *anético* el hecho de negar un *soporte vital*, prácticamente sin riesgos, a un paciente incapaz de alimentarse. Tan sólo si el tratamiento fuera *inapropiado* deberíamos considerar esa posibilidad.

Un procedimiento puede resultar *inapropiado* en función de que sea: innecesario, inútil, inseguro, inclemente e insensato.

Lo consideraríamos *innecesario* si el objetivo, nutrir al paciente y mejorar su situación en todas las facetas propias del ser humano (físicas, mentales, intelectuales y sociales), así como prolongar su expectativa de vida, lo pudiéramos conseguir con otros medios más sencillos. En el caso del soporte que analizamos, la nutrición artificial, un claro ejemplo lo constituiría establecer una nutrición parenteral total (NPT) cuando el paciente tolera una nutrición enteral (NE) con idénticos resultados.

El procedimiento resultaría *inútil* si la situación de deterioro del paciente fuera tan avanzada que de su aplicación no se obtuviera ningún beneficio (pacientes terminales).

Lo consideraríamos *inseguro* si los riesgos asumibles por la técnica fueran inaceptables en función de los posibles beneficios.

Resultaría *inclemente* si el incremento de calidad de vida obtenido a partir de la aplicación de la NA fuera bajo o inapreciable.

Y, finalmente, *insensato* cuando el tratamiento consumiera recursos que podrían aplicarse en otras actividades más beneficiosas.

Como vemos, en una situación de recursos limitados, y tras demostrar que su aporte resulta *inapropiado* para un determinado individuo, podríamos considerar que incluso un concepto tan esencial como la nutrición (aun en su faceta artificial) pierde su carácter *inalienable* (Lat. *alienare: transmitir a otro el dominio o derecho de una cosa.),* y, en consecuencia, aplicando el principio ético de justicia, debería ser utilizado en otro paciente que pudiera obtener un potencial beneficio (indicación correcta).

¿Es posible cuantificar la calidad de vida/utilidad?

Aun cuando existen múltiples *índices para valorar la calidad de vida* ofertada, todos ellos suelen utilizar criterios subjetivos sobre el grado de satisfacción del paciente o familiares, que si bien resultan interesantes e incluso convenientes desde el punto de vista propagandístico (oferta de prestaciones sociales o sanitarias, etc.), no son utilizables en un estudio socioeconómico en el cual queramos comparar la *utilidad* de distintos procedimientos o recomendar a un posible gestor una determinada inversión económica en apoyo de uno u otro proceso terapéutico.

Por ello, para poder valorar la utilidad será preciso incluir parámetros cuantificables porcentualmente y cuyo resultado pueda materializarse en unidades de tiempo (años, meses o días).

Los parámetros utilizados serán:

Calidad de vida (CV). Incluye una valoración de diversas áreas: física, emocional, intelectual y social. Existen múltiples y muy variados índices que pretenden valorar la calidad de vida de los pacientes, unos son específicos para una patología determinada[1,2], otros valoran el estado general[3] y algunos van dirigidos a valorar cuantitativamente los efectos de una determinada terapéutica[4-6], (CV tras la cirugía digestiva, etc.). Todos ellos suelen utilizar escalas numéricas, si bien en algún caso se puede medir mediante porcentaje.

En el caso de pacientes en los que se establezca la nutrición artificial como soporte paliativo, o se utilice como técnica terapéutica complementaria a otra técnica curativa, se valorará otro concepto: el *incremento de calidad de vida* obtenido por el soporte nutricional (diferencia entre la calidad de vida final y la previa a la aplicación de la nutrición).

Expectativa de vida. Años de supervivencia. Lógicamente la nutrición artificial pretende incrementar la expectativa de vida, salvo en aquellos casos en que el paciente sufra una complicación mortal o grave, motivada por la nutrición o por las técnicas de instauración.

De la aplicación de estos dos factores y como resultado de su producto obtendremos los *años de vida ajustados a la calidad (QALY).*

Un concepto personal utilizado por nosotros es el de la *aplicabilidad beneficiosa* o número de pacientes que pueden beneficiarse de la alimentación artificial domiciliaria (en este caso será el 100% menos aquellos que sufran una complicación mortal derivada de la técnica de soporte o que presenten dificultades físicas o socioambientales para beneficiarse de la técnica).

¿Cómo valoramos la calidad de vida obtenida en nuestros pacientes (utilidad individual)?

En los últimos años aparece un concepto de utilidad individual, empleado por autores canadienses e ingleses[7-9]: el de *esperanza de vida ajustada a la calidad,* cuya unidad de medida es el *año de vida ajustado a la calidad* (QALY, *Quality Adjusted Life Years).* Aun cuando se han utilizado distintas escalas de valoración de la calidad de vida (CV), era necesario encontrar una medida única, generalizable. El índice de Rosser constituye una de las primeras medidas que se desarrollaron y una de las que se utiliza más ampliamente para calcular el QALY.

Rosser y cols.[10] describieron el estado de salud en función de dos áreas: *incapacidad y dolor.* Definieron ocho categorías de incapacidad y cuatro grados de dolor. Mediante la combinación de los grados de incapacidad (tabla I) y de dolor, obtuvieron 32 estados diferentes de salud. Posteriormente, tras realizar múltiples entrevistas aplicando técnicas psicométricas, intentaron establecer sus opiniones sobre la gravedad de cada estado de salud, con relación a cada uno de los otros. Los resultados se expresaron en términos de una escala numérica del 1 (salud perfecta) al 0 (muerte), existiendo incluso un valor negativo.

En 1996, establecimos una modificación personal al índice de Rosser, específica para valorar la calidad de vida obtenida mediante la nutrición artificial (tablas II y III).

Esta consistía en modificar los parámetros de valoración de la intensidad del dolor por otros específicos

Tabla I

Clasificación de incapacidad (Rosser)

I	Sin incapacidad
II	Ligera incapacidad social
III	Incapacidad laboral leve y/o deterioro del rendimiento laboral Capaz de realizar tareas domésticas ligeras
IV	Rendimiento laboral gravemente limitado Amas de casa o ancianos, incapaces de ir de compras
V	Incapaz trabajo remunerado. Imposibilidad de proseguir educación Confinamiento en domicilio, excepto salidas breves, acompañados
VI	Confinado en silla o silla de ruedas (domicilio)
VII	Confinado en cama
VIII	Inconsciente

Tabla II

Modificación nutrición artificial

A.	Sin limitación	Alimentación normal
B.	L. leve	Aporte de < 50% de las necesidades por NE
C.	L. moderada	Aporte entre 50-100% de las necesidades por NE
D.	L. severa	Aporte del 100% por NE, NPT o mixta
E.	I. absoluta	Imposibilidad absoluta de cubrir las necesidades energéticas

en función de la limitación de la capacidad de ingesta que presentaba el paciente sometido a NA.

Los parámetros introducidos eran: a) *Sin limitación.* Alimentación normal. b) *Limitación moderada.* Aporte de menos del 50% del GE mediante nutrición enteral. c) *Limitación moderada.* Aporte entre el 50 y el 100% de las necesidades energéticas por NE. d) *Limitación severa.* Aporte del 100% del GE por NE, NPT o mixta. e) *Imposibilidad absoluta.* Imposibilidad de cubrir las necesidades energéticas.

De la combinación de las dos escalas obtenemos una cifra que *cuantificaría la calidad de vida obtenida* con la aplicación del soporte nutricional, al multiplicarla por los *años teóricos de vida* (expectativa) se obtienen los *años de vida ajustados a la calidad.*

Mediante este concepto el analista puede comparar los beneficios y costes (tanto económicos como clínicos) de diversas estrategias diagnósticas y/o terapéuticas en términos sencillos y cuantificables, tanto para médicos como para los pacientes[11]. El procedimiento de valoración mediante QALY presupone que una supervivencia más corta con una buena calidad de vida puede ser preferible a una expectativa más larga con una baja calidad de vida. Por la sencillez de ejecución, así como por las características de los datos obtenidos (valores porcentuales), se considera una herramienta extraordinariamente útil para la valoración comparativa de la calidad de vida. Actualmente se siguen desarrollando índices que por su complejidad quedan limitados a protocolos experimentales[12].

El tercer factor componente del concepto utilidad, sería el de *índice de aplicabilidad beneficiosa*[13] (porcentaje de pacientes que se benefician con el soporte). Este factor *beneficio* lo calcularemos restando la mortalidad (teórica o real), las contraindicaciones y los fracasos terapéuticos, de la totalidad de los pacientes sometidos al tratamiento analizado.

De la combinación de estos tres factores, aplicabilidad, calidad y expectativa de vida obtendremos la *utilidad del procedimiento.*

Debemos tener en cuenta que los valores de utilidad así obtenidos no son absolutos, sino relativos, considerando el 100% de utilidad a la cifra que resulta de multiplicar la esperanza de vida media del grupo estudiado en años, por la unidad. (En teoría, *el procedimiento más útil será aquel que se puede aplicar al 100% de los pacientes (1,0), obteniendo una calidad de vida óptima (1,0) a lo largo de toda su vida).*

Tabla III

Matriz de valoración modificada

	Cociente de disfunción				
L. ingesta	*A*	*B*	*C*	*D*	*E*
I	1.000	0,995	0,990	0,967	0,000
II	0,990	0,986	0,973	0,932	0,000
III	0,980	0,972	0,956	0,912	0,000
IV	0,964	0,956	0,942	0,870	0,000
V	0,946	0,935	0,900	0,700	0,000
VI	0,875	0,845	0,680	0,000	0,000
VII	0,677	0,564	0,000	0,000	0,000
VIII	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Uno de los planteamientos a tener en cuenta cuando valoramos la utilidad de un procedimiento (en este caso la nutrición artificial) es saber qué es lo que esperamos conseguir con su utilización. ¿Cuál puede ser el mayor beneficio a obtener? Ese concepto lo definimos como *intencionalidad,* pudiendo aplicarse esta última con tres finalidades: esencial o curativa, complementaria o adyuvante, de mantenimiento o meramente paliativa.

En función de una u otra situación analizaremos los resultados obtenidos sobre una línea estándar deseable (100%). Esta sería en el caso del intento de curación una calidad de vida final del 100% y una expectativa de vida similar a la media nacional. En el caso de la intencionalidad paliativa (patologías consuntivas), buscamos conseguir un *incremento perceptible de la calidad de vida,* aun cuando no consigamos prolongar la vida del paciente. En cuanto a la situación de terapia adyuvante debemos observar una mejora de la calidad de vida, disminución de la morbi-mortalidad (por tanto disminución de costes), aun cuando aceptemos que la curación de la enfermedad se realiza gracias a otros procedimientos principales.

A modo de aplicación práctica, mostramos algunos resultados del estudio multivariable realizado por el grupo NADYA[14] valorando la utilidad y los costes de la nutrición artificial domiciliaria en diversas patologías, utilizando para ello nuestro sistema asesor informatizado (SAETA)[15] (tabla IV).

En las patologías o pacientes en que se aplica el soporte nutricional con *intención paliativa* apreciamos dos circunstancias diferentes: aquellos en que la utilidad es baja (16%), pero en los que existe una calidad de vida final aceptable para la patología de base (91%), obtenida a costa de un alto incremento en la CV (0,830), si a ello se añade un coste medio bajo

Tabla IV

Enfermedad inflamatoria intestinal

Diag.	*Exp. vida*	*A. vida*	*Días mant.*	*Coste/día (ptas.)*	*Coste (ptas.)*	*Coste QALY (ptas.)*	*CV final*	*Inc QALY*	*Utilidad (%)*	*Costincrvid. (ptas.)*
8	16	0,47	50	2.000	100.000	229.632	0,935	0,94	2,72	229.632
8	9	0,88	208	2.500	520.000	565.445	0,935	0,94	10,22	565.445
8	10	0,17	63	4.800	302.400	1.873.797	0,935	0,94	1,61	1.873.797
8	15	15	96	4.800	460.800	30.874	0,995	1,00	99,50	
8	33	1,7	624	4.800	2.995.200	3.106.383	0,564	0,56	2,92	
8	32	0,25	93	4.800	446.400	2.073.373	0,845	0,85	0,67	2.073.373
8	13	5	635	2.500	1.587.500	329.357	0,964	0,06	37,08	
8	35	2,2	803	4.800	3.854.400	1.787.755	0,98	0,98	6,16	
8	13	0,83	303	4.800	1.454.400	1.802.469	0,972	0,97	6,21	1.802.469
8	26	0,39	141	2.500	352.500	964.588	0,946	0,95	1,41	964.588
8	10	0,93	339	2.000	678.000	757.261	0,964	0,96	8,95	757.261

Tumores digestivos

Diag.	*Exp. vida*	*A. vida*	*Días mant.*	*Coste/día (ptas.)*	*Coste (ptas.)*	*Coste QALY (ptas.)*	*CV final*	*Inc QALY*	*Utilidad (%)*	*Costincrvid. (ptas.)*
10	30	0,4986	182	2.500	455.000	954.498	0,956	0,01	1,59	65.178.571
10	53	0,5178	66	13.000	858.000	1.772.176	0,935	0,04	0,91	47.342.404
10	12	0,1205	44	13.000	572.000	5.615.385	0,845	0,17	0,85	28.757.576
10	42	0,4795	175	13.900	2.432.500	5.307.008	0,956	0,06	1,09	90.598.214
10	33	0,5	494	3.300	3.230.200	6.909.519	0,935	0,02	1,42	280.886.957

Infección por VIH

Diag.	*Exp. vida*	*A. vida*	*Días mant.*	*Coste/día (ptas.)*	*Coste (ptas.)*	*Coste QALY (ptas.)*	*CV final*	*Inc QALY*	*Utilidad (%)*	*Costincrvid. (ptas.)*
5	55	55	314	1.350	423.900	7.746	0,995	0,02	99,5	
5	52	52	208	1.350	280.800	5.400	1	0,03	100	
5	58	58	1.134	4.000	4.536.000	78.207	1	0,10	100	
5	41	3,1	1.127	13.000	14.651.000	4.792.929	0,99	0,99	7,5	
5	46	46	1.096	13.000	17.848.000	391.919	0,99	0,99	99	
5	6	6	2.288	3.300	8.330.400	1.402.424	0,99	0,12	99	
5	50	50	1.134	4.000	567.000	11.340	1	0,13	100	

(3.600 ptas.), podemos deducir que la indicación sería correcta. En este grupo se encontrarían los tumores digestivos.

En otro grupo se encontrarían aquellos pacientes con *patología consuntiva,* en los que el soporte nutricional no es útil (1,2%), ya que no incrementa la expectativa de vida (inferior a 4 meses), la CV final obtenida es baja (0,92) y el incremento CV prácticamente nulo (0,059), si a ello añadimos un coste alto (9.140 ptas./día), resulta difícil defender la utilización de dicho soporte. Ante estos resultados la solución no sería la abstención terapéutica, sino la utilización de otros soportes más económicos para obtener idénticos resultados o bien otros más costosos, siempre que resultaran más eficaces.

Cuando analizamos patologías en las que la NAD se indica como único soporte, la situación cambia: en la enfermedad inflamatoria intestinal, la utilidad es alta (86,4%), la CV final es del 99,5%, con un incremento de la CV alto (0,340) y el coste/día medio es de 5.714 ptas. En este caso, el análisis crítico confirma la opinión preestablecida (sentido común).

Podemos decir que las limitaciones económicas, la necesidad de justificar el uso de nuestros recursos sanitarios, y la creciente concienciación en la limitación y el coste de esos recursos, con frecuencia choca con otros conceptos desarrollados a lo largo de nuestra práctica clínica. ¿Podemos limitar los gastos por salvar una vida, o en nuestro caso por mejorar la calidad de vida?

Esta es una práctica que hemos venido realizando, si bien no siempre de forma consciente, desde el comienzo de nuestra actividad como médicos. Así pues, la priorización de nuestra actuación frente a un listado de enfermos ya lleva implícita esa selección al escoger primero a un paciente, basándonos en circunstancias determinantes tales como: urgencia absoluta, gravedad del proceso, posibilidades evolutivas, etc.

A medida que nuestro conocimiento se amplía (a la vista de los resultados previamente obtenidos y su análisis posterior), podremos incorporar a nuestra experiencia otros parámetros a considerar: utilidad de nuestros «esfuerzos» (soportes terapéuticos medicamentosos, aplicación de técnicas quirúrgicas complejas, etc.) frente a determinadas patologías de infausta evolución[16, 17]. Ello llevará a plantearnos la utilización de dichas técnicas en aquellas ocasiones en que esperemos obtener unos resultados acordes con los medios utilizados (técnicos y humanos)[18, 19].

Con ello no pretendemos ahorrar, sino tan sólo priorizar la utilización de los recursos, invirtiendo éstos en las situaciones más necesarias o en las que esperamos un mejor rendimiento (optimización), puesto que podemos olvidar que una incorrecta utilización de los recursos a nuestro alcance (inadecuación), se traducirá, cuando menos, en una falta de disponibilidad o en un retraso en su utilización en aquellas situaciones de indicación precisa, provocando un fallo por «efecto dominó»[20]. La única forma de evitar este fracaso sería negar la aplicación de recursos costosos (en tiempo o dinero) a *determinados pacientes* (aquellos que no obtuvieran *ningún* beneficio con su aplicación)[21].

Un concepto todavía más avanzado, y muy delicado al ser aplicado a la asistencia sanitaria, es el de *racionamiento (restricción, por medio de políticas sanitarias, de prestaciones que si bien son potencialmente beneficiosas, tienen que restringirse porque los recursos disponibles son limitados)*[22]. Esta manifestación exigiría calibrar muy cuidadosamente los derechos de los pacientes para definir aquellos que obtienen claros beneficios con determinada técnica, frente a los que *sin ningún género de dudas* no los obtienen, ya que si no, en ocasiones estaremos utilizando medios desproporcionados para ofrecer supervivencias cuestionables por parte de la sociedad, familia e incluso enfermo. Frente a ese concepto, yo recomendaría una *restricción razonada y razonable* de los recursos disponibles, lo que constituiría la llamada *racionalización,* término más correcto, ética y estéticamente, que el de racionamiento.

Podríamos extraer como conclusión final que la ética y la economía nos ayudan a utilizar apropiadamente los recursos, sin contradicciones, al fin y al cabo la economía trata de ofrecer a la sociedad el mayor grado de bienestar posible a partir de los recursos disponibles, y ése es un objetivo ético. La cuantificación de los beneficios obtenidos con la aplicación de un tratamiento mediante unidades mensurables, incorporando conceptos socioeconómicos exactos tales como utilidad, coste/beneficio, calidad de vida, etc. (debo reconocer que *menos espirituales* que bueno, malo o regular), no debe provocarnos rechazo como si se tratara de una mercantilización de nuestros valores éticos.

Los clínicos estamos capacitados para valorar en conjunto, ante cada decisión terapéutica, tanto los costes y beneficios obtenidos como los resultados finales, intra y extrahospitalarios, y mediante la utilización de herramientas apropiadas, podemos sacar conclusiones que nos asesoren objetivamente en la toma de decisiones, con el fin de optimizar nuestras acciones terapéuticas. El poner esta responsabilidad en otras manos, *no clínicas,* esperando que ellos nos lo solucionen, sin contar con nuestra colaboración, podría considerarse como una grave irresponsabilidad por nuestra parte.

Como colofón, no debemos olvidar que *la eficiencia necesita ser estimulada, no puede ser asumida.*

Bibliografía

1. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R. Battista RN y cols.: Measuring the quality of life of cancer patients. A concise QL-Index for use by physicians. *J Chron Dis* 1981, 34:585-597.
2. Eypasch E, Willians Jl, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmülling C, Neugebauer E y Troidl H: Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg,* 1995, 82:216-222.
3. Lane DA: Utility, decision and quality of life. *J Chron Dis,* 1987, 6:585-591.
4. Kusche J, Vestweber H, Troidl H: Quality of life after total gastrectomy for stomach cancer. Results of three types of quality of life evaluative methods. *Scand J Gastroentrol* 1987, 22 (suppl 133), 96-101.
5. Köster R, Gebbensleben B, Stützer H, Salzberger B, Ahrens P y Rohde H: Quality of life in gastric Cancer. Karnofsky's Scale and Spitzer's Index in comparison at the time of surgery in a cohort of 1081 patiens. *Scand J Gastroenterol,* 1987, 22 (suppl 133): 102-106.
6. Waish RH, Aranha GV, Freeark RJ. Mortality and quality of life after total abdominal colectomy Arch Surg, 1990, 125:1564-1566.
7. Torrance GW: Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chron Dis,* 1987, 6:593-600.
8. Drummond MF: Resource allocation decisions in health care: a role for quality of life assessment? *J Chron Dis,* 1987, 6:605-616.
9. Drummond MF, Stoddart GL y Torrance GW: Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. Ed. Madrid: Díaz de Santos, S.A., 1991.
10. Rosser R, Kind P y Williams A: Valuation of quality of life: Some psychometric evidente. En: Jones-Lee M (ed.): *The value of life and society.* Amsterdam: Elsevier-North Holland. 1982.

11. Fenton-Lee D e Imrie CW: La necrosis pancreática: valoración de los resultados en relación con la calidad de vida y los costes del tratamiento. *Br J Surg* (ed. esp.), 1994, 3:38-41.
12. Williams Alan: The role of Euroqol Instrument in QALY calculations. Centre for Health Economics University of York. NHS for reviews & dissemination. 1995. Discussion paper 130, 1-24.
13. Zarazaga A: Y¿quién le pone precio a la vida? Introducción a la valoración económico/social de la utilización de recursos extraordinarios. *Alim Nutri Salud* 1996, 2:26-32.
14. Gómez Candela C, de Cos AI y Grupo NADYA: Grupo de Trabajo Nacional en Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria. NADYA. *Nutr Hosp,* 1995, 10:258-263.
15. Zarazaga A, García de Lorenzo A y Culebras JM: El valor de la vida. Desarrollo de un sistema asesor de estrategia terapéutica (SAETA). *Nutr Hosp,* 1996, 11:1-6.
16. Zarazaga A, García de Lorenzo A, Prast A, Añón JM y García Sancho L: Creación de un sistema asesor informatizado para valoración del enfermo crítico. Validación de clasificaciones de isogravedad e índices predictivos. En: Programa y resúmenes del VIII Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas. Madrid. Octubre 1994.
17. Zarazaga A, Ortega J, Castell JT, Calvillo J, Mata A y Celdrán A: Procedimiento informático para el análisis de la Utilidad, calidad de vida y costes en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico. *Research in Surgery,* 1996, 8:(XXXVII).
18. Durand-Zalenski I: Estimating the cost of intensive care. *Intensive Care Med,* 1994, 20:538-539.
19. Singer M, Myers S, Hall G, Cohen SL y Armstrong RF: The cost of intensive care: a comparaison on one unit between 1988 and 1991. *Intensive Care Med,* 1994, 20:542-549.
20. Ginzberg E: High-Tec Medicine and health cost high. *JAMA,* 1990, 263:2333-2337.
21. Engelhardt HT y Rie MA: Intensive care units, scarce resources, and conflicting principles of justice. *JAMA,* 1986, 255:1159-1164.
22. Curley JE: ¿Justicia para todos? *Labor Hospitalaria,* 1994, 3-4:233-245.

Un nuevo estilo para sus Congresos

CONGRESS XXI S.A.

Farmatour ✦ Viajes

CIC. MA 817

INFORMACION: Ciudad Industrial Venecia 2. Alfa III - Oficina 151. Isabel Colbrand, 10. 28050 Madrid
Teléfono: (91) 358 76 30. Fax: (91) 358 96 95

Nutrición Hospitalaria

NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 8-20
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

La administración de la glutamina y sus dipéptidos en la nutrición parenteral. ¿Qué enfermos son candidatos?

D. Cardona Pera

Servicio de Farmacia. Hospital de la Sta. Creu i S. Pau. Barcelona. España.

Resumen

A pesar que la glutamina no está considerada como un aminoácido esencial, es el aminoácido que se encuentra en mayor concentración tanto en plasma (26%) como en el músculo esquelético (75%). Estos valores pueden disminuir en los enfermos postoperados, traumáticos o críticos.

La glutamina realiza muchas funciones en las cuales pueden aumentar su demanda como son: precursor de la síntesis de nucleótidos; activador de la síntesis proteica y al mismo tiempo inhibidor de la degradación; activador de la síntesis de glucógeno; sustrato metabólico para células de replicación rápida; fuente de energía para el enterocito tan importante para mantener la integridad y función de la barrera intestinal, este consumo puede estar muy aumentado en los estados de estrés.

La administración de glutamina por vía intravenosa conlleva a dos problemas físico-químicos, el primero su poca solubilidad en agua, a 20 °C es sólo de 36 g/l y el segundo su poca estabilidad química en solución acuosa a 22-24 °C que es de 11 días. Este problema ha llevado a la industria a investigar dos dipéptidos de glutamina: la L-alanil L-glutamina y la L-glicil L-glutamina, mucho más solubles y más estables.

Actualmente existe controversia todavía sobre la dosificación de la glutamina y sus dipéptidos, así mientras en postoperados de cirugía o para evitar la translocación bacteriana la dosis es de 0,19-0,29 g/kg/día de L-glutamina o en forma de sus dipéptidos, en los enfermos candidatos a trasplante de médula ósea se han administrado de 0,37-0,57 g/kg/día.

La finalidad de este trabajo es revisar a partir de la bibliografía existente de la eficacia de la L-glutamina o sus dipéptidos en cuatro posibles indicaciones para su aplicación en la clínica diaria como son:

a) En los enfermos postoperados de cirugía media o mayor, la glutamina o sus dipéptidos reduce las pérdi-

Correspondencia: Dr. Daniel Cardona Pera.
Servicio de Farmacia.
Hospital de la Sta. Creu i S. Pau.
Avinguda Antoni M.ª Claret, 167.
08025 Barcelona. España.

Recibido: 14-VII-1997.
Aceptado: 16-X-1997.

(Revisión de artículos hasta diciembre 1996)

THE ADMINISTRATION OF GLUTAMINE AND ITS DIPEPTIDES IN PARENTERAL NUTRITION. WHICH PATIENTS ARE CANDIDATES?

Abstract

Despite the fact that glutamine is not considered to be an essential amino acid, it is the amino acid found in the greatest concentration both in plasma (26%) as in skeletal muscle (75%). These levels may decrease in post-operative, trauma, or critical patients.

Glutamine performs many functions in which its demand may be increased, such as: it is a precursor of the synthesis of nucleotides; it is an activator of the protein synthesis and at the same time it inhibits the degradation; it is an activator of glycogen synthesis; it is a metabolic substrate for rapidly replicating cells; it is an energy source for the enterocyte which is so important for maintaining the integrity and the function of the intestinal barrier, and the consumption hereof may be increased under conditions of stress.

The administration of glutamine intravenously leads to two physical-chemical problems; the first is its low solubility in water; at 20 °C this is only 36 g/l, and the second problem is its low chemical stability in an aqueous solution at 22-24 °C, this being 11 days. This problem has led the industry to research two dipeptides of glutamine; L-alanyl-glutamine, and L-glycyl L-glutamine, both of which are much more soluble and much more stable.

At present there is still a controversy regarding the dosage of glutamine and its dipeptides, with the dose being 0.19-0.29 g/kg/day of L-glutamine or its dipeptide forms, in surgical post-operative periods or to prevent bacterial translocation, and in patients who are candidates for bone marrow transplants, the administered dose has been 0.37-0.57 g/kg/day.

The purpose of this study is to review the existing bibliography regarding the efficacy of L-glutamine or its dipeptides in four possible indications for its application in the daily clinical practice, such as:

a) In post-operative surgical patients of major or medium surgery, glutamine or its dipeptides reduces the losses of muscular glutamine and its catabolism, showing a less negative nitrogen balance.

b) Whether it avoids bacterial translocation.

c) Whether it favors the response of the immunological system.

d) Whether in patients who are candidates for bone

b) Si evita la translocación bacteriana.
c) Si favorece la respuesta del sistema inmunológico.
d) Si en los enfermos candidatos trasplante de médula ósea, disminuye los efectos secundarios debido a la quimioterapia y radioterapia como son la mucositis o disminuir los días de recuperación de neutrófilos.

En la actualidad en el mercado europeo están comercializados dos marcas de dipéptidos de glutamina; Dipeptiven®, de Laboratorios Fresenius. Alemania. Un vial de 100 ml que corresponde a 20 g de L-alanil, L-glutamina (8,2 g de alanina + 13,46 g de L-glutamina). Se añade a la solución de aminoácidos estándar.

Glamin®, Laboratorio Pharmacia & Upjohn. Suecia. Es una solución de aminoácidos al 13,4% de esenciales y no esenciales que equivalen a 22,4 g de nitrógeno/l y que contienen L-glicil L-glutamina 30,27 g (glicina 10,27 g + L-glutamina 20 g).

(*Nutr Hosp* 1998, 13:8-20)

Palabras clave: *Glutamina. Dipéptidos. Nutrición parenteral.*

marrow transplants this decreases the side effects due to chemotherapy and radiotherapy such as mucositis, or whether it decreases the number of days of neutrophil recovery.

At present, on the European market there are two commercially available brands of glutamine dipeptides: Dipeptiven[1], by Fresenius Laboratories, Germany. A 100 ml vial which corresponds to 20 g of L-alanyl L-glutamine (8.2 g of alanine + 13.46 g of L-glutamine). This is added to the standard amino acid solution. Glamin[2], Pharmacia and Upjohn Laboratory, Sweden. This is an amino acid solution with 13.4% essential and non-essential amino acids which are equivalent to 22.4 g of nitrogen/l, and which contain 30.27 g L-glycyl-L-glutamine (10.27 g of glycine + 20 g of L-glutamine).

(*Nutr Hosp* 1998, 13:8-20)

Key words: *Glutamine. Dipeptides. Parenteral nutrition.*

1. Introducción

En los últimos 10 años se han publicado en la literatura científica numerosos trabajos sobre el papel de la glutamina para evitar la translocación bacteriana o para reducir catabolismo en el postoperatorio inmediato. Ha sido estudiada «in vitro» o administrada en animales y en humanos, tanto por vía oral, enteral o por la vía sistémica como L-glutamina o dipéptidos L-alanil-L-glutamina o L-glicil-L-glutamina.

En los primeros estudios sobre su metabolismo se observó la disminución de la glutamina intracelular (músculo esquelético) en los enfermos postoperados y en enfermos críticos. Diferentes investigadores explican esta reducción por un incremento en la liberación de glutamina del músculo, una disminución en su síntesis a partir de la enzima glutamina-sintetasa o por un incremento en su consumo en algunos órganos como el intestino.

El principal problema para poder administrar la glutamina por vía parenteral es su poca estabilidad química (un máximo de 15 días a 4 °C) y su poca solubilidad en agua (≤ 3%). Estos dos problemas se resolvieron sintetizando dipéptidos de glutamina como la L-alanil-L-glutamina y L-glicil L-glutamina, ganándose en estabilidad (> de 2 años) y solubilidad.

También al inicio de su administración no se sabía con exactitud cuál era la dosis adecuada, todavía hoy existen divergencias entre la dosis de glutamina que se administran en los enfermos postoperados o para evitar la traslocación bacteriana donde se utilizan 20 g/día y las dosis empleadas en enfermos candidatos a trasplante de médula ósea cuya dosis es doble de la anterior.

Los parámetros que se han estudiado en humanos al administrar la L-glutamina o sus dipéptidos han sido sus efectos en: el balance nitrogenado; la concentración intracelular; la respuesta inmunitaria; la permeabilidad intestinal; el agua extracelular y corporal total, y la estancia hospitalaria.

Actualmente existe la controversia entre los diferentes autores sobre la mejoría de los parámetros estudiados y si el costo de estas nuevas soluciones de dipéptidos comercializadas ya en Alemania pueden llegar a ser del 200-300% del precio actual de las soluciones de aminoácidos comercializados en el estado español.

Así, la finalidad de esta revisión es observar la eficacia de la L-glutamina o sus dipéptidos administrados conjuntamente con la nutrición parenteral total en la clínica humana a partir de los trabajos publicados hasta la actualidad.

2. Metabolismo de la glutamina

La glutamina es un aminoácido considerado como no esencial, ya que puede sintetizarse endógenamente (músculo y menos proporción en pulmón) a partir del ácido glutámico más una molécula de amoníaco en presencia de magnesio, manganeso, cobalto y la enzima glutamina-sintetasa. Es el aminoácido más abundante en el plasma (26%), así como en el músculo que llega ser de un 75% del total.

Las funciones metabólicas de la glutamina son según Ziegler[1] adaptado por Smith[2]:

- Precursor esencial en la síntesis de nucleótidos como ATP (1 mol de Gln da 30 moles de ATP), purinas y pirimidinas.
- Aminoácido constitutivo en la síntesis de proteínas corporales.
- Precursor de amonio urinario para el balance ácido-base.

- Fuente de energía para enterocitos y el colonocitos.
- Sustrato en la gluconeogénesis y síntesis de urea.
- Activador de la síntesis proteica e inhibidor de la degradación proteica.
- Activador de la síntesis de glucógeno.
- Sustrato metabólico para células de rápida replicación (p. ej., intestinales, inmunes).

La cantidad importante de glutamina libre que se observa tanto en plasma como en músculo nos informa del carácter donador de energía para las células del tracto intestinal, páncreas y otras células de crecimiento rápido, donde esta concentración de glutamina se reduce un 45% en el músculo esquelético en el postoperatorio de cirugía electiva o en el enfermo traumático y estos valores pueden disminuir hasta un 80-90% en enfermos críticos[3,4]. Wernerman[5] encuentra que la glutamina intracelular disminuye en el postoperatorio inmediato en pacientes traumáticos, sépticos, en pancreatitis en casi un 40% de su valor original, mientras que se mantienen los valores en enfermos con insuficiencia renal incluso se incrementa en los enfermos con insuficiencia hepática.

3. Papel de la glutamina en la barrera intestinal

Souba[6] observa que la disminución de la glutamina intracelular depende del papel que desarrolla el intestino en esta regulación, así mientras en la cirugía electiva la caída de glutamina debida al estrés es pasajera e inconsecuente, y su recuperación es rápida siempre y cuando no se observen complicaciones y el enfermo esté pocos días con dieta absoluta (factor que incrementa la permeabilidad intestinal). Pero en pacientes que sufren complicaciones en el postoperatorio (peritonitis, etc.) o politraumatizados, estos enfermos están sujetos o son candidatos a una agresión intestinal debido al shock, la sepsis, etc., que puede incrementar la permeabilidad de la barrera intestinal con lo cual pasarían bacterias e endotoxinas a través de la mucosa intestinal a la circulación sistémica. A estos enfermos críticos se suman además los enfermos que están con dieta absoluta (íleo paralítico) y los que se nutren con nutrición parenteral total, ésta no contiene glutamina como aminoácido esencial para el intestino debido a su poca estabilidad fisicoquímica en las soluciones de aminoácidos estándar.

Souba describe el ciclo de la glutamina interórganos para reparar el daño intestinal, así la translocación bacteriana y/o por endotoxinas estimula los macrófagos hepáticos y pulmonares con la liberación de monoquinas como interleucina-1 o TNF que a su vez activan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal incrementando la liberación de ACTH y cortisol que inducirían un aumento de la liberación de glutamina por el músculo y en el pulmón. Esta glutamina actuaría en el riñón para neutralizar la acidosis metabólica, sobre los linfocitos para favorecer la respuesta inmunitaria y sobre el intestino para reparar el daño en la mucosa. Si la situación clínica hipermetabólica persiste, el daño intestinal es mayor y si además el paciente continúa con dieta absoluta puede ser la primera causa de fallo multiorgánico.

Hay diferentes estudios en que parece que el intestino es la fuente de infección, así Kreger[7] y Garrison[8], encuentran un 30 y 42% de infecciones por gramnegativos sin conocer el foco primario. Marshall[9], observa en 205 enfermos críticos de UCI que el intestino es el principal reservorio de los patógenos responsables en UCI y encuentra que los se aíslan con más frecuencia son la *Candida* y *Pseudomonas.*

Esta translocación bacteriana se define como el paso de gérmenes de origen gastrointestinal hacia los tejidos estériles como los ganglios mesentéricos y otros órganos (bazo, hígado, pulmón).

Las situaciones que conducen a esta translocación según Deitch[10], Saadia[11], Alexander[12] y De Oca[13], son:

1. Cambios en la flora intestinal. Debidos a:
   - Obstrucción intestinal.
   - Tumores colorrectales.
   - Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
   - Enfermos con NPT a largo plazo o con dieta enteral sin fibra (en estos casos la translocación es sólo limitante hasta los ganglios mesentéricos).
2. Pérdida de la integridad física de la barrera.

Para De Oca son debidos a problemas de isquemia-reperfusión ligado al sistema enzimático xantino-oxidasa que reacciona con hipoxantinas de degradación originando radicales libres (hidróxilo y superóxido) que originan ectos adversos para la membrana celular (pérdida de la fluidez, aumento de la permeabilidad a los iones y la pérdida de su integridad estructural).

- Shock hemorrágico e hipovolémico, debido que hay una relación entre la baja presión sistólica (< 80 mmHg) y la translocación.
- Quemados con un 30-40% de surpeficie corporal, la colonización de los ganglios mesentéricos a las 24 horas puede ser del 50%.

Toda esta cascada de radicales libres se ha intentado solucionar con antioxidantes (vitamina E, vitamina C, etc.) o con glutamina, importante para el enterocito.

3. Estado inmunológico del paciente.

En pacientes inmunodeprimidos es relativamente frecuente la aparición de episodios de bacteriemia de origen intestinal[14]. Diferentes circunstacias comprometen las defensas inmunológicas:

- Irradiación.
- Inmunosupresores (ciclosporina).
- Citostáticos (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo).
- Glucocorticoides.
- Desnutrición.
- Sustancias químicas como el aceite de castor-cremophor®-, coadyuvante de muchas sustancias lipófilas (vitamina K, tenipósido, ciclosporina). Zymosan® (factor anticomplementario)[15].

En la salvaguarda de la barrera intestinal, juega un papel importante como sustrato para el metabolismo del enterocito, sobre todo en yeyuno, donde se observa mayor actividad de la enzima degradadora glutaminasa, siendo menor esta actividad en íleon y mucho menor en colon. Scheppach[16] incubando biopsias de personas sanas de íleon, colon proximal y sigma, en glutamina y alanil-L-glutamina, encuentra un incremento de la proliferación de células en las criptas en los tres segmentos digestivos.

4. El papel de la glutamina en el sistema inmunitario

La glutamina juega un papel importante en el sistema inmunitario tanto en la proliferación de linfocitos como en la función de los macrófagos.

Moss[17] ha observado una correlación entre la mortalidad por sepsis en quemados y la disminución de los linfocitos T.

Ziegler[18], en enfermos candidatos a trasplante de médula ósea con nutrición parenteral (NP), los randomiza en dos grupos (NP suplementada con glutamina frente a NP estándar), encuentra diferencias significativas con menor incidencia en las infecciones clínicas (infección de orina, neumonías, etc.) y en los hemocultivos positivos en los enfermos que habían recibido la NP suplementada con glutamina. No observa diferencia significativa en los días de recuperación de la médula (neutrófilos > $0,5 \times 10^6$).

También Ziegler[19], en otro trabajo y con enfermos candidatos a trasplante de médula ósea, observa diferencia significativa en la recuperación de linfocitos a las 4-6 semanas de la postinfusión de la médula en el grupo que recibía NP suplementada con glutamina. O'Riordain[20] estudia el efecto de la NP suplementada con glutamina (0,18 g/kg/día) durante 1-6 días, en comparación con una NP estándar en la respuesta linfocitaria en 20 pacientes candidatos a cirugía colorrectal. Observa diferencia significativa en el incremento de la síntesis del DNA de las células linfocitos T.

5. Problemas galénicos de la solución acuosa de glutamina

Los problemas más importantes en la administración intravenosa de glutamina son principalmente dos y que son la causa de que las soluciones de aminoácidos comercializadas no la contengan en su formulación. El primero, debido a su termolabilidad, no pudiéndose esterilizar dichas soluciones a 120 °C, ya que su degradación es muy rápida. La única solución es esterilizar por filtración por 0,22 micras. Además los productos de degradación de la glutamina, amonio y ácido piroglutámico son tóxico hepático y neurotóxico respectivamente a pesar que en algunos casos el a. piroglutámico se ha utilizado por ser un estimulante de los receptores colinérgicos en la encefalopatía alcohólica[21] y en la enfermedad de Alzheimer[22].

El segundo es la poca solubilidad acuosa de la glutamina (36 g/l en agua a 20 °C). La estabilidad de las soluciones acuosas de glutamina dependen del pH y de la temperatura.

Khan[23] estudia la estabilidad de la glutamina (glutamina remanente + amoniaco) a diferentes pH y temperaturas y encuentra la máxima estabilidad en un tampón 0,1 M de trishidroximetilaminometano-ClH a pH 3. Cuando realiza el estudio de la solución acuosa de glutamina en glucosa, en aminoácidos o en ambos a diferentes temperaturas encuentra que - 80 °C, la degradación es cero, mientras que a 4 °C era de un 0,1-0,15%/día del valor original y a 22-24 °C esta degradación se incrementaba al 0,9%/día. En otro trabajo de Khan[24], confirma estos resultados, al añadir una solución de glutamina al 1% (70 mmol/l) en 9 diferentes nutriciones parenterales con 5 diferentes fuentes de aminoácidos los pH de dichas nutriciones parenterales oscilaban entre 5,8 y 7. La degradación a - 20 °C era < 0,04%/día, mientras que a 4 °C la degradación aumentaba a 0,1 a 0,2%/día. Khan concluye que la estabilidad de la glutamina en las nutriciones parenterales estudiadas a 4 °C pierden un 2% del valor original a los 14 días.

Herskowitz[25] encuentra una degradación el día 15 del 10% del valor en tiempo 0 en una solución acuosa de glutamina al 2,5%, a pH 6,2 y a 25 °C. En un trabajo realizado por nosotros[26], valoramos la estabilidad de la glutamina al 2% a pH 5,6 y a diferentes temperaturas (– 20 °C, 5 °C y a 25 °C) el análisis fue por HPLC, hallamos más del 10% de pérdida el día 7 a temperatura ambiente, concluíamos que la máxima estabilidad era a los 7 días y a 5 °C y a temperatura ambiente era sólo de 3 días.

La poca estabilidad química de la glutamina ha llevado al estudio de diferentes dipéptidos de la misma, con lo cual se gana en estabilidad ya que se pueden esterilizar al calor y mayor solubilidad. La industria farmacéutica ha ensayado la L-alanil L-glutamina y la glicil-L-glutamina cuya solubilidad es de 568 y 154 g/l en agua a 20 °C respectivamente[27].

6. Farmacocinética de los dipéptidos de glutamina

La pregunta es si estos péptidos se hidrolizan y liberan la glutamina. *In vitro,* Stehle[25], Herzog[29] y Ahmed[30] demuestran en ratas que los dipéptidos que contienen glutamina son sustratos que pueden actuar (hidrolizándose) en las peptidasas libres, localizadas en plasma y en el citosol. La hidrólisis plasmática depende de la composición de los aminoácidos, así los aminoácidos con carbono terminal su degradación es más lenta que los aminoácidos con nitrógeno terminal. La capacidad de hidrólisis en la L-alanil-L-glutamina es de 20-40 mmol/ml/minuto, que explica la poca vida media de este dipéptido (tabla I).

La cinética en personas sanas en diferentes estudios de la L-alanil-L-glutamina se muestra en la tabla I.

Tabla I

Autor/ parámetros	*Albers*[31]	*Hübl*[32] *Lochs*[33]	*Matthews*[34]
Dosis µmol/kg	140	100	13
Vida media (min)	3,8 ± 0,2	2,4 ± 9,2	3,8
Volumen dist. (ml/kg)	140 ± 10	60	45?
Aclaramiento (ml/kg/min)	26 ± 1	23 ± 2	38

En una revisión de Vázquez[35] sobre la aplicación de dipéptidos en clínica, Hübl[32] encuentra que la farmacocinética de la glicil-L-glutamina, tiene una vida media más larga que la L-alanil y es de 7,8 ± 0,6 minutos. Steininger[36] estudia en enfermos con pancreatitis aguda acompañada de fallo multiorgánico, 6 dipéptidos, 2 de los cuales son L-alanil-L-glutamina y L-glicil-L-glutamina. A pesar de la baja dosis administrada, 2,25 g de L-alanil/día y 4,9 g de L-glicil/día, excreción de L-glicil-L-glutamina sin metabolizarse en orina fue mucho mayor (8,5-17%) que la del L-alanil-L-glutamina que fue < 5%. A nivel plasmático después del 5.° día de infusión, fue inmesurable la L-alanil-L-glutamina y los valores de L-glicil fueron menores de 100 micromoles/l.

7. Dipéptidos de glutamina actualmente comercializados

En el mercado europeo existen en la actualidad dos marcas:

7.1. Dipeptiven® (Laboratorio Fresenius. Alemania).

Su presentación es un vial de 100 ml que contienen 20 g de L-alanil-L-glutamina que equivalen a 8,2 g de alanina y 13,46 g de L-glutamina. Dicho vial se debe añadir a la solución estándar de aminoácidos no siendo mayor del 20% del total de los aminoácidos totales y la dosis del dipéptido es de 1,5-2 ml/kg/día equivalente a 0,3-0,4 g de L-alanil L-glutamina/kg/día.

La máxima dosis de aminoácidos que podemos administrar en nutrición parenteral diariamente son 2 g/kg/día. Si la máxima dosis de Dipeptiven® que se puede administrar es de 2 ml/kg/día que equivalen a 0,4 g de L-alanil L-glutamina/kg, así para un enfermo cuyo peso fuera de 70 kg y partiendo de la dosis máxima de administración de aminoácidos (2 g/kg/d), serían 140 g de aminoácidos/día. En el caso de la máxima dosis que podemos administrar de Dipeptiven®, que es de 2 ml/kg/d, para nuestro ejemplo serían 140 ml/día equivalentes a 28 g del dipéptido que son 0,4 g de Dipeptiven®/kg/d. Así para nuestro ejemplo de un enfermo de 70 kg, cuando tengamos que preparar la solución de aminoácidos para mezclar con la glucosa y lípidos, deberemos formular 1,6 g/kg/d de la solución de aminoácidos estándar + 0,4 g de Dipeptiven®/kg/d, esto será 112 g de aminoácidos/l equivalentes a 18 g de nitrógeno + 28 g de Dipeptiven®, que son 140 ml de la solución comercializada del dipéptido, que equivale a 5,4 g de nitrógeno. Resumiendo, la cantidad total de nitrógeno en nuestro ejemplo de un enfermo de 70 kg y a la dosis máxima de nitrógeno a administrar (2 g/kg/d) al igual de Dipeptiven® (2 ml/kg/d) sería de 23,4 g de nitrógeno/día que para mantener una relación de 1 g de nitrógeno: 120 kcal no proteicas deberíamos administrar 2.800 kilocalorías no proteicas.

7.2. Glamin® (Laboratorio Pharmacia & Upjohn)

Es una solución al 13,4% de aminoácidos esenciales y no esenciales, equivalente a 22,4 g de nitrógeno/l, que contiene L-glicil L-glutamina 30,27 g (glicina 10,27 g + glutamina 20 g). Tienen tres presentaciones en frascos de 250 ml, 500 ml y de 1 l.

8. Utilización de la L-glutamina y dipéptidos conjuntamente con la nutrición parenteral en la clínica diaria

Las dosis de glutamina (sola o en forma de dipéptido) que se administran actualmente pueden variar para un enfermo de 70 kg de 20 g/día (Hammarquist[37], en enfermos postoperados de colecistectomía, y Hornsby-Lewis[38], en intestino corto) a 40 g/día en enfermos candidatos a trasplante de médula ósea (Ziegler[18]).

La efectividad sobre la utilización de la glutamina o sus dipéptidos en humanos debemos orientarla en cuatro preguntas:

8.1. Su utilidad en los enfermos postoperados, para conseguir balances nitrogenados positivos

Si la disminución de los niveles de glutamina intracelular limita la síntesis de proteína muscular, observado en los enfermos catabólicos (enfermos quirúrgicos y traumáticos). La suplementación de glutamina debería reducir las pérdidas de glutamina en el músculo y al mismo tiempo reducir el catabolismo en el postoperatorio.

Cuando revisamos los trabajos publicados en cirugía Stehle[39] y Morlion[40] en el postoperatorio de neoplasia de colon-recto; Hammarquist[37] y Peterson[41] estudian en el postoperatorio de colecistectomía; Wiren[42] en el postoperatorio de cirugía digestiva, siendo el número más importante la esofagitis por reflujo, e Isebaert[43] en el postoperatorio de cirugía gástrica (gastrectomía total y parcial) y resecciones intestinales, nos encontramos con diferentes problemas: tipo de cirugía (la mayoría de tipo media-resección anterior por neo de recto, colecistectomía), tipo de glutamina administrada algunos autores como Hammarquist[37] administran L-glutamina. La dosis de glutamina administrada por día y días lo podemos observar en la tabla II.

Tabla II

Autor, año	*N.º enfer.*	*Tipo glutamina. Dosis*	*Protocolo Días de tratamiento*
Stehle, 1989	12	L-alanil-L-glutamina 0,28 g/kg/d, equivalente a 0,19 g/kg/d de glutamina	NPT control: 1, 44 g AA/kg/d NPT glut: 1,25 g AA/0, 19 g glutamina/kg/d, 5 días
Morlion 1996	28	L-alanil-L-glutamina 0,3 g/kg/d, equivalente a 0,202 g/kg/d de glutamina	NPT control: 1,5 g AA/Kg/d NPT glut: 1,3 g AA/0,2 g glutamina/kg/d, 5 días
Hammarquist 1989	22	L-glutamina 0,29 g/kg/d	NPT control: 1,25 g AA/kg/d NPT glut: 0,96 g AA/0,29 g glutamina/kg/d, 3 días
Peterson 1994	17	L-glicil-L-glutamina 0,36 g/kg/d, equivalente a 0,23 g/kg/d de glutamina	NPT control: 1,25 g AA/kg/d NPT glut: 1,02 g AA/0,23 g glutamina/kg/d, 3 días
Isebaert 1993	42	L-glicil-L-glutamina 0,225 g/kg/d, equivalente a 0,15 g/kg/d de glutamina	NPT control: 1,27 g AA/kg/d NPT glut: 1,12 g AA/0,15 g glutamina/kg/d, 5 días
Wiren 1995	27	L-glicil, L-glutamina 0,24 g/kg/d, equivalente a 0,16 g/kg/d de glutamina	NPT control: 1,13 g AA/kg/d NPT glut: 0,97 g AA/0,16 g glutamina/kg/d, 5 días

Comentario

La hipótesis de que al administrar glutamina o dipéptidos en el postoperatorio inmediato disminuirá la proteólisis y, por lo tanto, la glutamina intracelular, y que la mayoría de los autores quieren manifestar con un mejor balance nitrogenado traducido en una mejor síntesis proteica (a partir de proteínas de vida media corta o muy corta) o de la síntesis proteica en el músculo a partir de la concentración y distribución de los ribosomas, no queda muy clara.

Los trabajos de Stehle y Morrison en enfermos post de cirugía media colon-recto, que administran L-alanil, L-glutamina en los primeros 5 días del post o como los de Hammarquist[37] y Peterson[41] en el post de colecistectomía, que administran en los 3 del postoperatorio, respectivamente, glutamina o glicil L-glutamina dipéptidos, encuentren balance nitrogenado menos negativo al compararlo con los enfermos que reciben NPT estándar, pero sin ningún estudio sobre síntesis proteica, sólo Hammarquist estudia concentración y tamaño de ribosomas pero no encuentra diferencia significativa entre los dos grupos (NPT frente a NPT supl. con glutamina). Mientras que los dos autores que realizan estudios con glutamina en cirugía mayor, Wiren[42] (a pesar que en su grupo casi un 50% es una fundoaplicadura por esofagitis por reflujo) e Isebaert[43] (aquí sí que la mayoría son gastrectomías totales y resecciones intestinales importantes), no encuentran en los grupos que reciben dipéptidos de glutamina durante 5 días del postoperatorio ninguna diferencia significativa en el balance nitrogenado, y además tampoco en el estudio que realizan de síntesis proteica a partir de proteínas de vida media muy corta y corta.

Los estudios de balance nitrogenado aplicados en los enfermos que reciben NP suplementada con glutamina está en controversia. En personas sanas, Lowe[44] ya demostró que en nutrición parenteral suplementada con glutamina a dosis de 0,0285 y 0,570 g/kg/día (1,5 g de proteína/kg/día), el balance nitrogenado no varió significativamente. Walser[45] explica que una parte en un mejor balance nitrogenado cuando se administra glutamina puede ser explicado por un incremento de glutamina libre, así observa que en el trabajo de Hammarquist[37] y Stehle[39], un 46 y un 75% del mejoramien-

to del balance nitrogenado es debido a la glutamina libre que actúa como nitrógeno no proteico.

También se han realizado tres trabajos en enfermos con pancreatitis aguda, realizados por el mismo grupo de Viena. Steininger[36], en 4 enfermos con pancreatitis aguda y fallo multiorgánico que ya recibían NPT, administró durante 5 días, 6 dipéptidos, 2 derivados de glutamina, la L-alanil y la glicil.

Valora la glutamina intracelular por biopsia muscular y la plasmática antes y después de los 5 días. Los compara con voluntarios sanos. A pesar del incremento de la glutamina intracelular y plasmática después de la infusión no llegan a los valores del grupo control de voluntarios sanos (valores normales: glutamina plasmática e intracelular, 650 micromol/l y 19,5 mmol/l, respectivamente). La razón que da el autor es la poca cantidad de dipéptidos administrados (2,25 g de L-alanil, L-glutamina, equivalentes a 1,5 g de glutamina y 4,9 g de L-glicil L-glutamina, equivalentes a 3,5 g de glutamina).

Karner[46] y Roth[47], también en enfermos con pancreatitis aguda necrotizante, administran durante 5 días: 20, 40 60 g/día e Alanil-L-glutamina que equivalen a 13,46 g; 26,9 g y 40,3 g respectivamente de glutamina. Estudian también glutamina intracelular y plasmática, antes y después de la infusión del dipéptido. A pesar de la mezoria en los niveles intracelulares y plasmáticos después de la infusión del dipéptido, incluso en altas dosis 40 g 60 g/día, no llegan a los valores normales de glutamina ni en plasma ni en el músculo.

Griffiths[48], en enfermos críticos de UCI con una gravedad de entrada valorada por el Apache II > 10, estudia la supervivencia a los 6 meses de enfermos que reciben NPT suplementada con L-glutamina (25g/d) entre 6 a 14 días frente a otro grupo de enfermos que se le administran la NPT estándar. Todos reciben aproximadamente 12,3 g de N_2/día. Encuentra menor mortalidad en el grupo que recibió NPT con glutamina (42,9% frente 66,7%). No informa de infecciones. Trabajo muy simple.

Conclusión a la primera pregunta

No está indicado la utilidad sistemática ni de nutrición parenteral total y menos con dipéptidos de glutamina en el postoperatorio de cirugía media (colecistectomía, neoplasias de colon y recto). La única hipótesis que podría ser válida era la utilización en cirugía mayor parece que los dos trabajos (Wiren e Isebaert) no confirman su utilidad.

En pancreatitis aguda el grupo de Viena, primero por bajas dosis de los dos dipéptidos (Steininger) y después el incremento de dosis de alanil-L-glutamina hasta 60 g/día en los trabajos de Karner y Roth, no normalizan los valores de glutamina intracelular, ni plasmática «culpando» la demanda del intestino (sin demostrarlo).

Por último el trabajo de Griffiths (sólo hemos leído el abstract) debe valorarse con seriedad (tipo de enfermos, n.° de infecciones, etc.) la reducción de la mortalidad a los 6 meses de alta de UCI.

8.2 ¿Evita la glutamina en la NPT la translocación bacteriana?

La glutamina es un importante sustrato para el metabolismo del enterocito sobre todo en la porción yeyunal que es donde se observa mayor actividad de la enzima degradadora glutaminasa, siendo menor en íleon y casi insignificante en colon. También es importante recordar que durante el estrés quirúrgico se observa un aumento del metabolismo intestinal de la glutamina, mientras en la sepsis el consumo intestinal está disminuido por inhibición de la glutaminasa en el enterocito.

La función inmune del intestino depende de dos factores:

a) Los mecánico-químicos, como la motilidad, la acidez gástrica, las sales biliares, la flora intestinal, moco intestinal, etc.

b) Los factores inmunológicos propios, estimado en un 25% de la mucosa intestinal es tejido linfoide y que el 70-80% de todas las inmunoglobulinas que secretan las células están en el intestino[49].

Estos factores inmunológicos englobados como tejido linfoide asociado al intestino (en inglés GALT) consta de: la secreción de la IgA secretora y la función de los linfocitos B y T y macrófagos en las placas de Peyer, lámina propia y nódulos linfáticos. Un cambio en el epitelio y en el mecanismo de la función inmune del intestino conllevará a la translocación bacteriana.

Cualquier trabajo de la glutamina para salvaguardar la barrera intestinal deberá contemplar el estudio de la permeabilidad intestinal tanto en la ruta paracelular, que pueden pasar por el espacio intracelular del epitelio intestinal (moléculas > 180 daltons) como son la lactulosa, celobiosa, EDTA, rafinosa, como por la vía transcelular, por difusión a través de la membrana del enterocito, en este caso la prueba la debemos realizar con monosacáridos como la L-ramnosa, manitol[50]. El test más utilizado es el del lactulosa/manitol (10/0,5 g en 65 ml de agua), así en personas sanas según Juby[51] la proporción entre ambos en la excreción de las primeras 5 horas después de ingerirse por boca es de 0,016 ± 0,002. También en algunos casos se utiliza el test de D-xilosa pensado para la enfermedad celíaca.

Los dos trabajos más importantes que hemos revisado son los de Van der Hulst[52], que estudia la permeabilidad intestinal a partir de la proporción en orina de lactulosa/manitol y xilosa y cambios en la mucosa por biopsia en la 2.ª porción duodenal antes de iniciar la NPT y a los 15 días. El estudio se realiza en 20 enfermos con problemas gastrointestinales (siendo el grupo más numeroso —50%— el de enteritis). Estudio randomizado y compara NPT estándar frente a NPT suplementada con L-glicil, L-glutamina.

El segundo estudio es el de Tremel[53], en enfermos críticos de UCI, todos con ventilación mecánica. No

informa del grado de gravedad (Apache II o Saps). Sólo estudia la absorción intestinal a través del test de xilosa los días 8.° o 9.° con NPT. Estudio randomizado que inician la NPT a partir del tercer día de ingreso en UCI y compara enfermos con NPT estándar frente a NPT suplementada con L-alanil, L-glutamina.

En este grupo añadiremos tres trabajos sobre intestino corto con nutrición parenteral domiciliaria y el papel de la glutamina en la mejoría de la absorción. Darmaun[54], Allen[55] y Hornsby-Lewis[38] estudian en pocos pacientes 5, 1 y 7 respectivamente en enfermos ya con NPT y que toleran dieta por boca o por sonda nasogástrica, si la administración de L-glutamina mejora la utilización de la glutamina (Darmaun), cambios en la mucosa (Allen) y mejoría en el test de absorción por xilosa (Hornsby-Lewis). Tabla III.

Comentario

En el trabajo de Van der Hults, la permeabilidad intestinal estudiada por la proporción lactulosa/manitol no empeora en el grupo que recibe NPT suplementada con glutamina entre el día 0 y el +15 y sí que se incrementa con diferencia significativa en el grupo que recibe NPT estándar. Si se comparan con el grupo de voluntarios (enfermos con dispepsia), ni la administración de NPT con glutamina ni la NPT estándar no consiguen los niveles de proporción lactulosa/manitol del grupo de voluntarios.

En el cambio en la mucosa no se observan diferencias significativas entre los dos grupos en la altura de las criptas intestinales. Mientras que en la altura de las vellosidades no cambia en el grupo con

Tabla III

Autor, año	*N.° enfer.*	*Tipo de glutamina* *Dosis*	*Protocolo* *Días de tratamiento*
Van der Hulst 1993	20	Glicil L-glutamina 0,35 g/kg/d equivalente a 0,23 g de glutamina/kg/d.	NPT control: 1,53 g AA/kg/día. NPT glutamina: 1,30 g AA/0,23 g de glutamina/kg/d, 15 días
Tremel 1994	12	L-alanil, L-glutamina 0,3 g/kg/d equivalente a 0,2 g de glutamina/kg/d	NPT control: 1,5 g AA/kg/d NPT glutamina: 1,3 g AA/0,2 g e glutamina/kg/d, 9 días
Darmaun 1991	5	L - [2-^{15}N] glutamina 2 micromol/kg/hora, durante 16 horas	Sin NPT (> de 3 meses). Ingesta oral. Estudia glutamina plasmática comparándola con grupo voluntarios sanos. 1 día
Allen 1993	1	L-glutamina 0,42 g/kg/día	Estudian biopsia intestinal antes y después de iniciar la glutamina. 35 días
Hornby-Lewis 1994	7	L-glutamina 0,285 g/kg/día	Enfermos con NPT domiciliaria (>m 1 año) y que además están con dieta oral. Estudian absorción intestinal (test de xilosa), en 6 enfermos

NPT con glutamina entre el día 0 y +15 y sí que se observa diferencia significativa en la pérdida de altura en el grupo que recibió NPT estándar. En un segundo trabajo Van der Hults[56], estudia si este posible *no* cambio de la permeabilidad intestinal y altura de las vellosidades, puede estar asociado con una mejor respuesta en el tejido linfoide. Estudia la cantidad de celulas IgA, linfocitos intraperitoneales (% de enterocito) y los receptores de la célula gama δ (% enterocitos), no encuentra diferencia significativa entre los enfermos que reciben NPT con glutamina y la estándar.

En el trabajo de Tremel[53], a pesar que falta en el día 0 los valores de excreción urinaria durante 5 horas de xilosa y la concentración plasmática de xilosa a las 2 horas de la ingesta oral. Observa en el día + 9 diferencia significativa en la capacidad de absorción, siendo más baja en el grupo que recibe NPT estándar frente a la suplementada con L-alanil, L-glutamina. Se debería haber realizado el test combinado de lactulosa/manitol para observar el daño intestinal, tampoco hay ninguna información sobre los beneficios clínicos (menor n.° de infecciones, etc.) que puede aportar la mayor capacidad de absorción del grupo de NPT con glutamina.

En los tres trabajos de la aplicación de la glutamina en el intestino corto. Darmaun[54] observa con glutamina marcada en enfermos con intestino corto (residual de 15-120 cm) y con una absorción de la dieta oral del 78%, que hay una reducción del 20% en la utilización de la glutamina en el grupo con intestino corto al compararlos con voluntarios sanos. Trabajo poco práctico en la clínica diaria. Allen[55] explica un caso clínico de un niño con 3 años y 5 meses, que recibe NPT desde el nacimiento (gastrosquisis). Al iniciar nutrición enteral por sonda nasogástrica + NP cíclica, empieza con diarrea sin aumento de peso. Se administra glutamina durante 42 días por vía i.v. En el estudio de la biopsia intestinal antes y después de la glutamina se observa un incremento en el n.° de criptas y n.° de «villis» que se traduce en una menor pérdida de proteínas, hidratos de carbono y lípidos por heces.

Hornsby-Lewis[39], en 7 enfermos con intestino corto con NPT domiciliaria más de 1 año y que además están con dieta oral, se administra durante 4 semanas NP suplementada con L-glutamina. No se observa mejoría en el test de xilosa entre el antes y después a pesar del aumento plasmático de la glutamina a partir de la 3.ª semana. Trabajo poco práctico porque los enfermos están con dieta oral (> de 1 año) por lo tanto deben tener hipertrofia del intestino remanente.

Conclusión a la segunda pregunta

La aplicación de la glutamina en nutrición parenteral debería ser para evitar la translocación bacteriana, sobre todo en los enfermos críticos, Tremel demuestra que puede ser eficaz, pero falta un segundo trabajo para traducir esta ganancia en aspectos clínicos (menor n.° de infecciones, menor mortalidad, etc.). Para Van der Hults, los enfermos con NPT con glutamina no empeoran el ratio lactulosa/manitol, pero tampoco lo normalizan. ¿Puede ser un problema de dosis de glutamina?, él administra para una persona de 70 kg, 16,1 g de glutamina/día en forma de dipéptido. En los enfermos con intestino corto, creo que el futuro de los estudios deberían ser en los primeros días de la resección intestinal masiva cuando todavía no toleran dieta por sonda nasogástrica u oral, para incrementar la hipertrofia intestinal.

8.3. *¿La glutamina favorece la respuesta del sistema inmunológico?*

Los mayores componentes celulares del sistema inmunológico son los linfocitos y macrófagos. Ardawi y Newsholme[57], demostraron en ratas que tanto los linfocitos como los macrófagos utilizan glutamina como fuente energética y como precursores de nitrógeno (NH^3) para la síntesis de nucleótidos y que la única diferencia entre ambos es que los linfocitos prefieren como principal fuente de energía la glutamina y los segundos la glucosa. La mayor fuente de glutamina para ambos es el músculo esquelético. Moss[17] encuentra en quemados una relación entre la disminución de los linfocitos T y mortalidad. Parry Billings[58] encuentra que los niveles de glutamina caen un 58% en quemados (> 40% de la superficie total) y en un estudio *in vitro* en humanos observa que la estimulación por mitógenos como la concavalina A, y la fitohemaglutinina, aumentan la utilización de glutamina en los linfocitos T. En 12 niños quemados (superfice quemada entre 32-87%), Ogle[59] estudia *in vitro* con o sin glutamina la capacidad bactericida de los neutrófilos frente al *Staphylococcus aureus.* Observa un aumento el poder bactericida en el grupo que se incuba con 20-30 mmol de glutamina /l.

Hemos revisado 2 estudios: Ziegler[19] estudia en enfermos candidatos a trasplante de médula ósea, si al administrar en un grupo NPT estándar y en otro NPT suplementada con glutamina durante 4-6 semanas si se observa una mayor recuperación de los linfocitos; T. O'Riordain[20], en enfermos postoperados de cirugía de colon recto, estudia la respuesta linfocitaria en la síntesis de DNA y en la producción de citoquinas (IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral) al administrar NPT estándar frente a NPT suplementada con glutamina. En la tabla IV se observan las dosis administradas de glutamina o dipéptidos.

Comentario

En el trabajo de Ziegler[19], la nutrición parenteral suplementada con glutamina, se observa mejor respuesta con mayor incremento en el n.° de linfocitos totales, linfocitos totales T (CD_3), en células «asesinas» (CD_4) y en las células supresoras (CD_8), la diferencia

Tabla IV

Autor, año	*N.º enf.*	*Tipo de glutamina, dosis*	*Protoloco. Días tratamiento*
Ziegler 1994	20	L-glutamina, 0,57 g/kg/d	NPT control: 1,5 g AA/kg/D NPT glut: 0,93 g AA/0,57 g glutamina/kg/d. Entre 23-25 días
O'Riordain 1994	20	Glicil L-glutamina 0,27 g/kg/d, equivalente a 0,18 g/kg/d	NPT control: 1,27 g AA/kg/d 6 días NPT glut: 1,05 g AA/0,18 g glutamina/kg/d 6 días post.

era significativa al compararla con los enfermos que recibieron NPT estándar. No había diferencia significativa en la proporción CD_4/CD_8 ni en las células «asesinas» naturales ni en los linfocitos B totales. Concluye que con ello demuestra la menor estancia hospitalaria en los enfermos que reciben NPT con glutamina que no quedaba claro en un trabajo anterior suyo (1992) también realizado en enfermos candidatos a trasplante de médula ósea[18].

O'Riordain[20] en su trabajo que es un grupo en edad muy heterogéneo (18-80 años). Compara la NPT estándar con la suplementada con glutamina y estudia la síntesis de DNA en las células T, producción de inteleucina-2 y en sangre periférica la IL-6 y el factor de necrosis tumoral, se valoran *in vitro* en el preoperatorio y los días + 1 (sin NPT) y +6 del postoperatorio además estudia el balance nitrogenado. En el día +1 no se observa diferencia significativa entre los dos grupos y sí que la síntesis de DNA de las células T era mayor con diferencia significativa en el día + 6 en el grupo de la NPT suplementada con glutamina, pero no la interleucina-2. No encuentra diferencia significativa ni en el factor de necrosis tumoral ni en la IL-6. Tampoco diferencia significativa entre los dos grupos en el balance nitrogenado.

Conclusión a la tercera pregunta

En el trabajo de Ziegler, buscar una explicación de la disminución de las estancias hospitalarias en enfermos tan complejos como los trasplantados de médula ósea en el incremento de los linfocitos totales y los linfocitos T, de las C_4 y C_8 (cuando después la proporción no es significativa), no queda muy claro. En el estudio de O'Riordain el incremento de la síntesis de DNA de las células T en el grupo que recibe NPT suplementada con glutamina no va acompañado de un incremento de las interleucinas-2, como tampoco de las citoquinas proinflamatorias, O'Riordain culpa el tipo de cirugía media (poco agresiva). Creemos que se deben realizar más estudios en este campo para demostrar la necesidad de administrar glutamina para mejorar la respuesta inmune.

8.4. ¿Puede la administración de glutamina por vía intravenosa con la NPT disminuir los efectos secundarios debido a la quimioterapia y radioterapia en los enfermos candidatos a trasplante de médula ósea?

Sin duda el trabajo princes es el de Ziegler[18], estudio randomizado doble ciego en 45 enfermos candidatos a trasplante de médula ósea alógenicos, en un grupo reciben NPT estándar y en otro NPT suplementada con glutamina a partir del día +1 postrasplante. La cantidad de L-glutamina dobla las cantidades utilizadas en otros estudios como en quirúrgicos o de translocación bacteriana, así para una persona de 70 kg se administran 40 g de L-glutamina/día. Estudia en los dos grupos: número de enfermos con enfermedad del injerto contra el huésped; número de transfusiones de sangre y plaquetas; grado de mucositis; días y número de dosis de antibióticos administradas; número de enfermos que reciben anfotericina B; días de recuperación de neutrófilos($> 0,5 \times 1O^9$); muerte durante el trasplante y en los primeros 100 días; balance nitrogenado acumulativo del +4 al +11 días y sólo en el 50% de los pacientes; número de enfermos con infección clínica definida como enfermos con hemocultivo positivo o por síntomas compatibles con una infección localizada, que provoca el inicio o el cambio de antibióticos; número de enfermos con cultivo positivo en heces y garganta; número de enfermos sin hemocultivo positivo; días que reciben corticoides y días de estancia hospitalaria.

A todos los enfermos se les administra la NPT hasta que toleran por boca el 50% de las calorías totales durante 3 días seguidos. Pero todos los enfermos desde el día 0 toleran dieta libre por boca especial para TMO.

Schloerb[60] repite el mismo trabajo en 29 enfermos, pero con un grupo más heterogéneo como eran en autólogos y alogénicos y además estudia los cambios en el agua corporal total extracelular. La administración de L-glutamina menor (0,46 g/kg/d), que equivalen a una persona de 70 kg, 32,2 g de glutamina. Van Zaanen[61], en un estudio randomizado en 20 enfermos hematológicos *no* candidatos a trasplante de médula

ósea, les administra NPT estándar frente a NPT suplementada con L-alanil, L-glutamina. También estudia: grado de mucositis; diarrea; recuperación de la neutropenia; número de transfusiones de plaquetas y eritrocitos; días con fiebre; administración de otros antibióticos que no fueran los profilácticos; bacteriemia confirmada (hemocultivos +); fiebre de origen desconocido; colonización en nariz/garganta, heces; niveles de glutamina + glutamato; ganancia de peso y estancia hospitalaria.

Por útimo revisaremos dos trabajos del grupo de Ziegler, Sheltinga[62] y Young[63], el primero estudia en enfermos candidatos a trasplante de médula ósea, alogénicos, los cambios en el agua corporal y extracelular al administrar NPT estándar frente NPT suplementada con glutamina y el segundo también en alotrasplantes el apel que juega la glutamina en el estado de humor de los pacientes. Las dosis administradas de glutamina se observan en la tabla V.

Comentario

En el trabajo de Ziegler[18], sólo encuentra diferencias significativas entre los dos grupos (NPT estándar frente NPT suplementada con glutamina):

Balance nitrogenado (sólo estudia el 50% de los pacientes) y atención porque administra 0,57 g de glutamina /kg/día, esto representa una mejora en el balance nitrogenado de casi un 25% según Walser[45] como nitrógeno no proteico a partir de glutamina libre intracelular, que los autores no estudian. Además en 12 enfermos lo realizan durante los días 4 y 11 postrasplante (los días de más catabolismo) y en 6 pacientes del grupo control y en 5 del grupo de glutamina entre los días 18 y 25, cuando la media en la recuperación de los neutrófilos es de 18 días, por lo tanto con menos catabolismo.

Otras diferencias significativas a favor del grupo de glutamina son: menor número de enfermos *sin* hemocultivos positivos; menor número de enfermos con infección garganta/heces; menor número de enfermos con infección clínica y menor estancia hospitalaria. No se explica esta diferencia en el número de infecciones cuando no se observan diferencias significativas ni en grado de mucositis, ni el de la enfermedad del injerto contra el huésped, ni en la dosis ni en los días con antibióticos, ni en los días de recuperación de los neutrófilos. Los autores concluyen que no queda claro la disminución de la estancia hospitalaria en el grupo con glutamina. Además la mortalidad a los 100 días postrasplante, pero sin diferencia significativa, era de 14 enfermos en el grupo control por 17 en el que recibieron NPT con glutamina.

Schloerb[60] repite estudio de Ziegler excepto que no mide balance nitrogenado e introduce los cambios en el agua extracelular y total medidos por impedancia y

Tabla V

Autor, año	*N.º enf.*	*Tipo de glutamina, dosis*	*Protoloco. Días tratamiento*
Ziegler 1992	45	L-glutamina, 0,57 g/kg/d	NPT control: 1,5 g AA/kg/d, 28 días NPT glutam: 0,93 g AA/0, 57 g glutamina/kg/d, 26 días
Schloerb 1993	29	L-glutamina, 0,46 g/kg/d	NPT control: 3,2 g AA/kg MCC*/d, 31 días NPT glut: 2,8 g AA/0,46 g glutamina/kgMCC*/d, 30 días
Van Zaanen 1994	20	L-alanil L-glutamina 0,55 g/kg/d equivalente a 0,37 g de glutamina	NPT control: 1,7 g AA/kg/d, 20 días NPT glut: 1,33 g AA/0,37 g glutamina/kg/d, 18 días
Scheltinga 1991	20	L-glutamina 0,57 g/kg/día	NPT control: 1,5 g AA/kg/d, 28 días NPT glut: 0,93 g AA/0,57 g glutamina/kg/d, 26 días
Young 1993	23	L-glutamina 0,57/kg/día	NPT control: 1,5 g AA/kg/d, 28 días NPT glut: 0,93 g AA/0,57 g glutamina/kg/d, 26 días

por óxido deuterio. Solo encuentra diferencias significativas en el agua corporal total y en la estancia hospitalaria que disminuyen en el grupo que recibió NPT suplementada con glutamina. La disminución de la estancia hospitalaria no se explica cuando todos los demás parámetros incluidos los que Ziegler había observado diferencias significativas (número de enfermos *sin* hemocultivo +; número de enfermos con cultivos positivos en garganta/heces y número de enfermos con bacteriemia) no son significativos. Quizás la explicación está en dos enfermos del grupo con NPT con glutamina que fueron excluidos de la estancia hospitalaria del análisis retrospectivo, uno con una duración de 86 días que murió de un shock séptico y otra una mujer con neo de mama metastático, que murió a los 10 días de un fallo multiorgánico. El mismo Schloerb concluye a la pregunta que si se debe suplementar la NPT con glutamina en los enfermos candidatos a trasplante de médula ósea, contesta que su grupo es muy heterogéneo y que no han encontrado diferencias y que es mejor la glutamina por vía enteral.

Van Zaanen[61] no encuentra ninguna diferencia significativa en los parámetros hematológicos y clínicos. Sólo encuentra diferencia en el incremento de peso en el grupo que recibe NPT suplementada con glutamina, explicado por una mejor tolerancia a la dieta oral de este grupo. Concluye que la administración del dipéptido es segura pero sin ningún efecto clínico positivo. El estudio de Scheltinga[62], al contrario del de Schloerb[60] encuentra diferencia significativa en el valor del agua extracelular, mientras que Schloerb lo encontraba en el agua corporal total. Trabajo poco práctico en la clínica diaria cuando son enfermos que reciben altas dosis de ciclofosfamida (incrementa la hormona antidiurética), reteniendo agua y además están hiperhidratados debido a la cantidad de fármacos que reciben.

El trabajo de Young[63] sobre el efecto de la glutamina en el estado de ánimo, partiendo del trabajo de Cocchi sobre el efecto antidepresivo de la glutamina, al ser ésta un precursor de los neurotransmisores del sistema nervioso central como son el gama aminobutírico y el glutamato.

Conclusión a la cuarta pregunta

No se ha cumplido la esperanza que la glutamina disminuiría la mucositis en los enfermos candidatos a trasplante de médula ósea para poder iniciar la ingesta oral completa. No queda claro la disminución de la estancia hospitalaria en este tipo de enfermos cuando el punto principal es los días de recuperación de neutrófilos después de la infusión de la médula ósea, donde no se observa diferencia significativa entre la NPT estándar frente la suplementada con glutamina.

Conclusión final a las cuatro hipótesis o preguntas

Las indicaciones de qué enfermos son candidatos a una administración sistemática de glutamina en la nutrición parenteral no quedan claros. Falta realizar más estudios en enfermos críticos de UCI y en los primeros días de enfermos de intestino corto. Todos los trabajos que se deban realizar para demostrar la eficacia en evitar la translocación bacteriana en la clínica serán difíciles. Todavía hoy creemos que la glutamina o sus dipéptidos no superan la eficacia de la glutamina administrada por vía oral o enteral.

Bibliografía

1. Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA y cols.: Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clin Nutr,* 1993, 12 (suppl):82S-90S.
2. Smith RJ: Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN,* 1990, 14:40S-44S.
3. Roth E, Funovics J, Mühlbacher F y cols.: Metabolic disorders in severe abdominal sepsis; glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr, 1982,* 1:25.
4. Wernerman J, Garbick PJ y Vinnars E: The impact of nutrition muscle tissue in critical illness. En: Gutiérrez G, Vincent JL (eds.).: *Metabolic support of the critically ill patients.* Berlin-Springer-Verlag, 1993, 215.
5. Wernerman J y Vinnars E: The effect of trauma and surgery on interofgan fluxes of amino acids in man. *Clin Sci,* 1987, 73:129-133.
6. Souba WW, Herskowitz K, Sallpoum R y cols.: Gut glutamine metabolism. *JPEN,* 1990, 14:45S-50S.
7. Kreger BE, Craven DE, Carting PC y cols.: Gram negative bacteriemia. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med,* 1980, 68:332-343.
8. Garrison RN, Fry DE, Berlevich S y cols.: Enterococcal bacteriemia. Clinical implications and determinants of death. *Ann Surg,* 1982, 196:43-47.
9. Marshall JC, Christou NV, Horn R y cols.: The microbiology of multiple organ failure. The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg,* 1988, 123:309-315.
10. Deitch EA, Winterton J, Li MA y cols.: The gut as a portal of entry for bacteriemia. Role of protein malnutrition. *Ann Surg,* 1987, 205:681-692.
11. Saadia R, Schein M, Mac Farlane C y cols.: Gut barrier function and the surgeon. *B J Surg,* 1990, 47:487-492.
12. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF y cols.: The process of microbiological translocation. *Ann Surg,* 1990, 212:496-511.
13. De Oca J: La translocación bacteriana desde la perspectiva nutritional. *Nutr Hosp,* 1994, 9:2-11.
14. Moore FA, Moore EE, Poggetti R y cols.: Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma,* 1991, 31:629-638.
15. Mainous MR, Tso P, Berg RD y cols.: Studies of the route magnitude and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflamation. *Arch Surg,* 1991, 126:33-37.
16. Scheppach W, Loges C, Bartram P y cols.: Effect of free glutamine and Alanyl-Glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology,* 1994, 107:429-434.
17. Moss NM, Jordan A, Rodrick ML y cols.: Correlation between T-lymphocyte function and mortality from sepsis after burn injury. *Surg Forum,* 1996, 37:93-94.
18. Ziegler TR, Young LS, Benfell K y cols.: Clinical and metabolic efficacy of glutamine. Supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplant. *Ann Intern Med,* 1992, 116:821-828.
19. Ziegler TR, Bye R, Persinger RL y cols.: Glutamine enriched parenteral nutrition increases circulating lymphocytes after bone marrow transplantation. *JPEN,* 1994, 18:17S (abstract).
20. O'Riordain MG, Fearon KCH, Ross JA y cols.: Glutamine supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Surgery,* 1994, 220:212-221.

21. Sinforiani E, Trucco M, Cavallini A y cols.: Sulla reversibilita dei disordini cognitivi negli alcolisti cronici in fase di diΔuefazione. *Min Psichiat,* 1985, 26:339-342.
22. Grioli S, Lomeo C, Quattropani MC y cols.: Memory deficits in elderly people: evaluation of tretatment with pyroglutamic acid. Fund Clin Pharmacol, 1990.
23. Khan K y Elia M: Factors affecting the stability of L-glutamine in solution. *Clin Nutr,* 1991, 10:186-192.
24. Khan K, Hardy G, Mc Elroy y cols.: The stability of L-glutamine in total parenteral nutrition solution. *Clin Nutr,* 1991, 10:193-198.
25. Herskowitz K, Baumgartner TG, Austgen TR y cols.: Stability and sterility of glutamine solution. *JPEN,* 1990, 14:19S (abstract).
26. Clopes A, Cardona D, Rodes M y cols.: Estudio de la estabilidad de una solución de glutamina en nutrición parenteral. *Nutr Hosp,* 1995, 10:36S (abstract).
27. Fürst P y Stehle P: The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition in clinical practice,* 1993, 8:106-114.
28. Stehle P y Fürst P: In vitro hidrolysis of glutamine, tyrosine and cystesine containing short chain peptides. *Clin Nutr,* 1990, 9:37-38.
29. Herzog B, Stehle P y Fürst P: In vitro peptidase activity of basolateral membranes vesicles (BLMV) of rat mucosa against glutamine contining dipeptides. *Clin Nutr,* 1992, 11:31S (abstract).
30. Ahmed A, Herzog B, Stehle P y cols.: Skeletal muscle clearance of L-alanyl L-glutamine: in vitro peptidase activity of rat sarcoleminal vesicles. *Clin Nutr,* 1990, 10:10S (abstract).
31. Albers S, Wernerman J, Stehle P y cols.: Availability of aminoacids supplied intravenously in healthy man as synthetic dipeptides: kinetic evaluation of L-alanyl, L-glutamine and glycil L-tirosine. *Clin Sci,* 1985, 75:463-468.
32. Hübl W, Druml W, Langer K y cols.: Influence of molecular structure and plasma hydrolysis on the metabolism of containing dipeptides in human. *Metabolism,* 1989, 38S:59-62.
33. Lochs H, Roth E, Gasic S y cols.: Splachnic, renal and muscle clearance of alanyl glutamine in man and organ fluxes of alanine and glutamine whwn infused in free and peptide forms. *Metabolism,* 1990, 30:833-836.
34. Matthews DE, Batezzati A y Füurst P: Alanyl glutamine kinetics in humans. *Clin Nutr,* 1993, 12:57-58.
35. Vázquez JA, Daniel H y Adibi SA: Dipeptides in parenteral nutrition: from basic science to clinical applications. *Nutrition in clinical practice,* 1993, 8:95-105.
36. Steininger R, Karner J, Roth E y cols: Infusion of dipeptides as nutritional subdtrate for glutamine, tyrosine and brancedchain aminoacids in patients with acute pancreatitis. *Metabolism,* 1989, 38:78-81.
37. Hammarquist F, Wernerman J, Ali R y cols.: Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis and improves nitrogen balance. *Ann Surg,* 1989, 209:455-461.
38. Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P y cols.: L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients. Stability, safety and effects on intestinal absorption. *JPEN,* 1994, 18:268-273.
39. Stehle P, Zaunder J, Mertes N y cols.: Effects of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *The Lancet* 1989, i:231-233.
40. Morlion BJ, Siedhoff P, Fürst P y cols.: Total parenteral nutrition with glutamine-dipeptide (L-alanyl, L-glutamine) after major abdominal surgery: a randomised, double-blind, controlled study. *Clin Nutr,* 1996, 15 (suppl):48.
41. Petersson B, Waller SO, Vinnars E y cols.: Long term effect og glycil-glutamine after elective surgery on free amino acids in muscle. *JPEN,* 1994, 18:320-325.
42. Wirén M, Adrian TE, Hammarquis F y cols.: The effect of a new amino acid dipeptides solution on nitrogen balance and humoral growht factors in the preoperative state in man. *Clin Nutr,* 1995, 44:97-104.
43. Isebaert D, De Vries D, Hubens G y cols.: Effect of parenteral glutamine dipeptide supplements on nitrogen balance and acute phase response after gastrointestinal resection. *Clin Nutr,* 1993, 12:12S (abstract).
44. Lowe DK, Benfell K, Smith R y cols.: Safety of glutamine enriched parenteral nutrient solutions in human. *Am J Clin Nutr,* 1990, 52:110-116.
45. Walser M: Misinterpretation of nitrogen balances when glutamine stores fall or are replenished. *Am J Clin Nutr,* 1993, 53:1337-8.
46. Karner J y Roth E: Alanyl-glutamine infusion to patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr,* 1990, 9:43-44.
47. Roth E: High load of alanyl glutamine in two patiens with acute pancreatitis. *Clinical Nutrition,* 1992, 11:82S.
48. Griffiths RD, Jone C y Palmer TEA: Survival of intensive care patients given glutamine supplemented parenteral nutrition: a double blind, randomized treatment study. *BAPEN meeting in UK* (abstract). December 1995.
49. Mac Dermont RP y Elson CO (eds.): Mucosal immunology I. Basic principles. *Gastroenterol Clin North Am,* 1991, 20(3).
50. Travis S y Menzies I: Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clinical Science,* 1992, 82:471-488.
51. Juby LD, Rothwell J, Axon ATR y cols.: Lactulose/Mannitol test for caeliac disese. *Gastroenterology,* 1989, 96:79-85.
52. Van der Hulst RWJ, Van Kreel BK y Von Meyenfeldt MF: Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet,* 1993, 341:1363-1365.
53. Tremel H, Kiarbe B, Weilemann LS y cols.: Glutamine dipeptide supplemental parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology,* 1994, 107:1595-1601.
54. Darmaun D, Messing B, Just B y cols.: Glutamine metabolism after small intestinal resection in humans. *Metabolism,* 1991, 40:42-44.
55. Allen SJ, Pierro L, Cope A y cols.: Glutamine supplemented parenteral nutrition in a child with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 1993, 17:329-332.
56. Van der Hulst RRWJ, von Meyenfeldt MF, Tiebosch A y cols.: The effect of glutamine enriched parenteral nutrition on intestinal mucosa immune cells. *Gastroenterology,* 1994, 106:A636.
57. Ardawi MSM y Newsholme EA: Maximum activities of some enzymes of glycolisys the tricarboxylic acid cicle and ketone body and glutamine utiliation patways in lymphocytes of the rat. *Biochem J,* 1982, 208:743.
58. Parry-Billing M, Evans J, Calder PC y cols.: Does glutamine contribute to immunosuppresion after major burns? *Lancet,* 1990, 336:523-525.
59. Ogle CK, Ogle JD, Mao JX y cols.: Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and peditaric burn patients netrophils. *JPEN,* 1994, 18:128-133.
60. Schloerb PR y Amare M: Total Parenteral Nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical application (a randomized, double-blind study). *JPEN,* 1993, 17:407-413.
61. Van Zaanen HCT, Van der Lelie H y Timmer JG: Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy induced toxicity. *Cancer,* 1994, 74:2879-2884.
62. Scheltinga MR, Young LS, Benfell K y cols.: Glutamine enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion, after a standard stress. *Am Surg,* 1991, 214:385-393.
63. Young LS, Bye R y Scheltinga M: Patients receiving glutamine supplemented intravenous feedings report and improvement in mood. *JPEN,* 1993, 17:422-427.

NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 21-27
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

Contribución española a la creación de una base de datos analítica europea de ácidos grasos *trans*

C. Cuadrado, A. Carbajal, C. Núñez, B. Ruiz-Roso y O. Moreiras

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

Resumen

Dentro del Programa AAIR de la UE titulado «Valoración de la ingesta de ácidos grasos (AG) *trans* y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en países europeos" (TRANSFAIR), que se lleva a cabo en 16 países con diferentes hábitos alimentarios, entre ellos el nuestro, hemos desarrollado el presente estudio. A partir de la información procedente del último Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación (ENNA-3)[1] se ha elaborado una lista con los alimentos que aportan el 95% de la ingesta total de lípidos, incluyendo además aquellos que, aunque no quedarían incluidos en este porcentaje pudieran tener por su procesamiento un contenido especialmente alto en isómeros *trans*.

Los alimentos seleccionados para el análisis pertenecen a diferentes grupos: cereales, lácteos, aceites y grasas, carnes, varios y precocinados hasta un total de 100 para cada país. El laboratorio central de análisis es el Department of Human Nutrition, TNO Nutrition and Food Research, Zeist (Holanda). En cada muestra se determinan, además de los lípidos totales, ácidos grasos saturados e insaturados incluyendo isómeros *cis* y *trans*. Los AG *trans* determinados son: C14:1 T9, C16:1 T9, C18:1 T, C18:2 T, C18:3 T + C20:1 T, C20:2 T11,14 y C22:1 T13.

De las muestras analizadas, los mayores porcentajes de AG *trans* con respecto al total de AG corresponden a los siguientes alimentos: patatas fritas, croquetas precocinadas y congeladas, pan de molde, margarina, pasteles y pasta de hojaldre congelada, de diferentes marcas industriales. Los porcentajes más bajos de AG *trans* corresponden a los aceites vegetales (oliva y girasol) refinados, a los reutilizados en fritura y a los desechados en catering, junto con algunas marcas de galletas y helados comerciales. El chocolate puro, distintas marcas de cacao en polvo azucarado y chocolate listo para preparar no contienen AG *trans*.

Financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Proyecto 95/1964.

(*Nutr Hosp* 1998; 13:21-27)

Palabras clave: *Acidos grasos* trans. *Base europea analítica de datos. Ingesta.*

Recibido: 27-I-1997.
Aceptado: 20-VI-1997.

Correspondencia: Dr. C. Cuadrado
Departamento de Nutrición
Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid.

SPANISH CONTRIBUTION TO THE CREATION OF A EUROPEAN ANALYTICAL DATA BASE OF *TRANS* FATTY ACIDS

Abstract

Within the AAIR Program of the EU titled «Evaluation of the Ingestion of *Trans* Fatty Acids (FA) and its association with cardiovascular risk factors in European countries (TRANSFAIR), which is being carried out in 16 countries with different alimentary habits, among which is our country, we have developed the following study. Based on the information derived from the last National Nutrition and Feeding Study (ENNA-3)[1], we have made up a list of foods which make up 95% of the total ingestion of lipids, and it also includes those which although they are not included within this percentage, may have an especially high *trans* isomer content as a result of their processing.

The foods selected for the analysis belong to different food groups: cereals, milk products, oils and fats, meats, various, and pre-cooked foods, until making up a total of 100 foods for each country. The central analysis laboratory is that of the Department of Human Nutrition, TNO Nutrition and Food Research, Zeist (The Netherlands). In each sample, in addition to the total lipids, one determines the saturated and unsaturated fatty acids, including the cis and trans isomers. The *trans* FA's measured were: C14:1 T9, C16:1 T9, C18:1 T, C18:2 T, C18:3 T + C20:1 T, C20:2 T11,14, and C22:1 T13.

Of the samples analyzed, the highest percentages of *trans* FA with respect to the total FA corresponded to the following foods: French fries, pre-cooked and frozen croquettes sliced bread, margarine, cakes, and frozen mille feuilles dough of different industrial brands. The lowest percentages of *trans* FA's were found in refined vegetable oils (sunflower and olive), those used for deep frying, and those discarded in catering, as well as in some commercial brands of cookies and ice creams. Pure chocolate, different brands of sweetened powdered cocoa, and ready to make chocolate, did not contain and *trans* FA.

Financed by the Health Care Research Fund (FIS). Project 95/1964.

(*Nutr Hosp* 1998; 13:21-27)

Key words: Trans fatty acids. European analytical data base. Ingestion.

Introducción

En la naturaleza los dobles enlaces de los ácidos grasos (AG) insaturados son generalmente de configuración *cis*. Sin embargo, algunos, cuando se someten al proceso de hidrogenación, se transforman en isómeros *trans* cuya configuración se asemeja más a las de los AG saturados. Este proceso suele aplicarse a aceites vegetales insaturados y a aceites marinos para modificar sus características físicas y sensoriales y así hacerlos más apropiados para uso industrial (margarinas y *shortenings*) como sustitutos de AG saturados. Durante el procesado de los aceites vegetales se forman predominantemente isómeros *trans* C18: y mezclas más complejas de C18:1 a C24:1 cuando se hidrogenan aceites marinos[2], que pueden llegar a constituir hasta un 60% de los AG totales[3,4]. En el rumen del ganado se produce también hidrogenación bacteriana, por lo que los AG en forma de isómeros *trans* son componentes naturales de la leche y de la carne, conteniendo aproximadamente un 3-5% de los totales[5,6].

El interés por los AG *trans* ha surgido en los últimos años tras publicaciones que describen cómo dichos isómeros incrementan los niveles de colesterol plasmático total y la fracción LDL-colesterol, disminuyendo, por el contrario, ligeramente la HDL-colesterol[7-12]. Algunos estudios han encontrado mayores niveles de C16:1 T (pero no de C18:1 T o AG T totales) en el tejido adiposo de personas que habían muerto por ECV al comparar con causas distintas[13]. Igualmente Willet y cols.[14] observaron que entre la población femenina, la ingesta de AG *trans* estaba asociada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria (OR = 1,67; 95% IC 1,05-1,66), relación también encontrada con la ingesta de alimentos considerados como mayor fuente de estos isómeros en EE.UU. (margarinas, galletas, pastelería y pan de molde) y un mayor riesgo de ECV. Sin embargo, éste es un tema de gran controversia pues ciertos autores no observan relación entre AG *trans* y las ECV[15].

En la mayoría de los países de la UE, dado el alto consumo directo de margarina y alimentos que la contienen, la ingesta de AG *trans* puede llegar a ser importante. Sin embargo, existen grandes diferencias entre países. En España, aunque el consumo directo de margarina es muy pequeño (2 g/persona y día), empieza a aumentar el de algunos alimentos que la contienen (galletas, bollería, tartas, otros dulces, etc.), consumo que por el momento no parece desplazar a la fruta que sigue siendo el postre mayoritario[1]. Por otro lado, como país mediterráneo en el que el proceso de fritura es tradicional, otra fuente a considerar de AG *trans* en nuestra dieta podrían ser los aceites reutilizados, a nivel doméstico y principalmente industrial, y/o los alimentos fritos en dichos aceites. Kemeny y cols.[16] han descrito la formación de AG *trans* en aceites calentados a altas temperaturas. En definitiva, pueden existir grandes diferencias en el consumo de AG *trans* entre países debido a los diferentes hábitos alimentarios de cada país ya que la ingesta de AG *trans* en la dieta dependerá:

a) Del tipo de alimento y de su contenido medio en AG *trans*.

b) Y, principalmente, de la cantidad consumida por el individuo o grupo de población.

La información sobre la ingesta real de AG *trans*, hasta el momento, es escasa. La dificultad estriba, por un lado, en la falta de información sobre el contenido de AG *trans* en los alimentos y, por otro, en la falta de datos sobre consumo de los mismos. Por ello a propuesta del TNO la Comisión de la Unión Europea concedió una Acción Concertada dentro del Programa Específico AAIR cuyo título es «Valoración de la ingesta de ácidos grasos *trans* y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en países europeos» TRANSFAIR. Se trata de un estudio multicéntrico para valorar la ingesta de AG *trans* y su relación con factores de riesgo cardiovascular. En este proyecto intervienen centros de investigación de 16 países europeos, entre ellos el nuestro, y tres representantes de la industria alimentaria.

En esta publicación se presenta la contribución española para la creación de una base de datos europea de composición de AG *trans* analizando su contenido en 1.600 alimentos europeos procedentes de 16 países.

Material y métodos

Diseño de las dietas totales

La información sobre consumo de alimentos para determinar la dieta total se ha obtenido a partir de la que suministra el Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación (ENNA-3) llevado a cabo por nuestro equipo del Departamento de Nutrición de la UCM en colaboración con el Instituto Nacional de Estadística. Este estudio es el mayor sobre la ingesta de alimentos en España y es realizado periódicamente[1,21,22]. La muestra utilizada en el último y que sirve de base para el presente trabajo es de 21.155 hogares, estadísticamente representativa de la población española en su conjunto y de cada una de las provincias y Comunidades Autónomas (CC.AA.) que la componen. Cada familia fue encuestada durante 7 días y la recogida de todos los datos primarios se llevó a cabo a lo largo de un año, distribuyéndose la muestra uniformemente durante las 52 semanas que lo componen, a fin de evitar posibles distorsiones en las estimaciones debidas a factores estacionales. En todos los hogares seleccionados se recogen día a día, durante una semana, las cantidades de todos los alimentos y bebidas disponibles, expresadas en unidades de peso y volumen o caseras.

Se seleccionan los alimentos que aportan el 95% de la ingesta total de lípidos para elaborar la dieta total. Esto hace que queden excluidos aquellos alimentos que tengan un contenido en lípidos muy bajo, eliminando así el análisis de alimentos cuyo porcentaje de aporte sería casi insignificante. Se determinan las die-

tas totales de dos CC.AA.: Galicia, por su mayor ingesta de lípidos (144 g/día); Valencia, por la menor (102 g/día) y el total nacional.

Una vez conformadas las dietas totales teóricas, se seleccionaron los puntos de venta para la adquisición de los productos, tratando de reproducir al máximo los habituales de la población. Se incluyeron las cadenas de distribución más populares (mercados, supermercados, hipermercados y tiendas tradicionales). Se realizó la compra de los productos de distintas marcas según la cuota de mercado (Nielsen) facilitada por la Fundación Española de la Nutrición.

Preparación y envío de los alimentos

Los alimentos se prepararon por separado enviando marcas distintas o elaborando mezclas de los mismos según el peso de su aporte lipídico. Se utilizó un robot mezclador para la perfecta homogenización, se congelaron las muestras a -40° y, tras una codificación, se enviaron debidamente envasadas con nieve carbónica por una compañía de transporte rápido al laboratorio central de análisis (TNO, Holanda). En nuestro caso se enviaron 4 marcas diferentes de leche, 4 tipos distintos de queso, 2 margarinas, 6 tipos distintos de bollos, hasta un total de 100 muestras. Se incluyeron aceites vegetales: aceite de oliva refinado, aceite de girasol y aceites de oliva y girasol reutilizados en fritura de carne y pescado, así como aceite de girasol desechado en *catering* y fritura industrial. Se incluyeron también alimentos que aunque no entran a formar parte del 95% de la ingesta total de lípidos podrían tener, con los conocimientos disponibles hasta el momento, un contenido especialmente alto en isómeros *trans*.

Determinaciones analíticas y creación de la base de datos

Se realizan las correspondientes determinaciones analíticas por el TNO, lo cual es un aspecto muy positivo del proyecto al evitar diferencias interlaboratorio. Se crea una base con datos de 45 isómeros distintos, de unos 100 productos de 16 países que se analizan por duplicado. Todo ello genera un volumen de 144.000 valores analíticos (fig. 1). La figura 2 representa la matriz de los isómeros de AG que se analizan en cada producto.

Uno de los objetivos de este estudio es la creación de una base de datos europea con el contenido de AG *trans* de los alimentos. A efectos de comparación entre países sobre la ingesta total y sobre la ingesta de AG *trans* por los distintos grupos de alimentos se lleva a cabo una clasificación que aparece en la tabla I. La base de datos permite tratarlos por separado, por familias de AG o según su configuración *cis* o *trans*.

Resultados y discusión

Uno de los objetivos principales del proyecto, en cuanto a la creación de la base de datos, es aportar da-

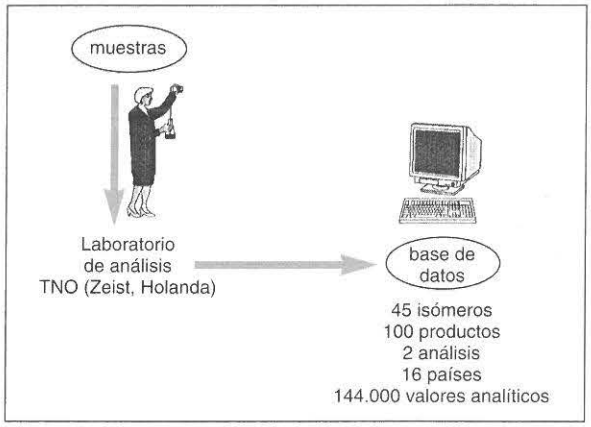

Fig. 1.—Creación de una base de datos.

tos comparables de AG *trans* y otros AG en los alimentos y valorar su ingesta de una manera uniforme. La base de datos se determinó tras un consenso entre los países europeos participantes, teniendo en cuenta los alimentos que aportaban los AG *trans*, y así fue como algunos países incluyeron muchos tipos diferentes de margarina, de grasas empleadas en fritura, etc.

En las tablas II, III y IV se presentan los alimentos por orden de mayor a menor según su aporte de lípidos a la dieta para el total nacional y en dos CC.AA.: Galicia y Valencia. En primer lugar aparecen los aceites vegetales debido, principalmente, al extendido uso del proceso culinario de fritura en baño de aceite. Dentro de éstos y como es característico de los países mediteráneos, es predominante el aceite de oliva seguido del de girasol. Por el contrario, el uso de mantequilla y margarina es extraordinariamente bajo. A los

C 8:0
C 10:0
C 12:0
C 14:0
C 14:1 T 9
C 14:1 C 9 o C 15:0
C 15 iso
C 15 anteiso

C 16:0
C 16:1 T 9
C 16:1 C 9
C 17:0
C 17:0 iso
C 17 anteiso
C 18:0
C 18: 1 T
C 18:1 C 9
C 18:1 C 11
C 18:1 C x

C 18:2 T
C 18:2 C 9, 12
C 18:2 conj A
C 18:2 conj B
C 18:3 T + C 20:1 T
C 18:3 C 9, 12, 15
C 20:0
C 20:1 C 11
C 20:2 T 11, 14
C 20:2 C 11, 14
C 20:3 C 8, 11, 14
C 20:3 C 11, 14, 17

C 20:4 C 5, 8, 11, 14
C 20:5 C 5, 8, 11, 14, 17
C 22:0
C 22:1 T 13
C 22:1 C 13
C 22:2 C 13, 16
C 22:3 C 13, 16, 19
C 22: 4 C 7, 10, 13, 16
C 22:6 C 4, 7, 10, 13, 16, 19
C 24:0
C 24:1 C 15
C 25:0
C 26:0

Fig. 2.—Acidos grasos analizados.

Tabla I

Grupos de alimentos

Leche y productos lácteos
- Leche y productos de la leche «excepto queso»
- Helado
- Productos lácteos modificados
- Queso

Huevos
- Huevos

Carne
- Vaca
- Cerdo
- Cordero
- Otras carnes
- Aves
- Productos cárnicos
- Vísceras

Pescado
- Pescado

Aceites y grasas
- Mantequilla
- Margarina de mesa (70-80% grasa)
- Bajas en grasa para extender (margarinas/minarinas, 25-60% grasa
- Margarinas caseras, 80% grasa
- Grasa para fritura (sólidas y líquidas), 100% grasa
- Grasas para asar, cocinar e industria, 80-100% grasa
- Aceites vegetales

Galletas y pastas
- Galletas, pasteles, pasteles de fruta
- Pizza, pasteles de carne, pasteles vegetales, etc.

Otros granos y productos derivados
- Se incluye el pan

Semillas, almendras y frutos secos
- Semillas, almendras y frutos secos

Productos azucarados y confitería
- Chocolate y bombones
- Productos con azúcar y otros de confitería

Sopas y salsas
- Sopas
- Salsas
- Mahonesa y otros aderezos con aceite como base

Snacks
- Snacks

Patatas fritas
- Chips, francesas

Platos listos para comer, mezclas
- Industriales, comida de restaurante

Varios
- Varios

Tabla II

Alimentos que aportan el 95% de los lípidos totales de la dieta

Galicia

Alimentos	*Lípidos (g/persona/día)*
Aceite de oliva	33,6
Aceite de girasol	30,8
Leche de vaca	13,7
Vacuno	11,4
Cerdo	10,1
Chorizo	4,21
Pollo	3,33
Huevos	3,21
Galletas	2,86
Jamón	2,44
Bacon	2,07
Pan	1,66
Margarina	1,36
Queso gallego	1,28
Pasteles	1,20
Bollería	1,15
Queso manchego	0,95
Salami	0,81
Cacao	0,77
Crema de queso	0,65
Chocolate con leche	0,60
Chocolate	0,60
Mahonesa	0,57
Patatas	0,54
Bombones	0,53
Jurel o chicharro	0,53
Queso de Burgos	0,53
Mantequilla	0,50
Salchichas frescas	0,46
Pan	0,41
Mortadela	0,35
Manteca	0,35
Aceite de soja	0,35
Queso tipo Edam	0,35
Salchichas de Frankfurt	0,33
Aceite de maíz	0,3
Nata	0,33
Helado	0,32
Jamón serrano	0,32
Cordero	0,32

aceites vegetales les siguen la leche entera y las carnes de vacuno, cerdo y pollo. Respecto al consumo de carnes, las mayores diferencias regionales se deben al tipo de carne consumida más que a la cantidad. La carne de cerdo se consume predominantemente en Galicia, Extremadura y Castilla-León; el cordero en Aragón y La Rioja; el vacuno en Galicia, Cantabria y Asturias y el pollo —uno de los alimentos más homogéneos en nuestra dieta— en la Comunidad Valenciana, Castilla-La Mancha, Andalucía y Murcia.

Estos alimentos que aportan una mayor proporción de lípidos dentro de los que contribuyen al 95% de la ingesta total de lípidos y, presumiblemente, van a determinar la máxima contribución a la ingesta total de AG *trans* que será como consecuencia de las cantidades en que estos alimentos intervienen en la dieta.

Tabla III

Alimentos que aportan el 95% de los lípidos totales de la dieta

Valencia

Alimentos	*Lípidos (g/persona/día)*
Aceite de oliva	24,3
Aceite de girasol	12,2
Leche de vaca	8,13
Pollo	5,06
Cerdo	4,67
Vacuno	3,76
Bollería	3,03
Huevos	2,66
Jamón	2,39
Aceite de soja	2,27
Queso manchego	2,00
Galletas	1,55
Mahonesa	1,31
Mortadela	1,31
Salami	1,26
Pan	1,26
Chorizo	1,23
Margarina	1,15
Pasteles	1,13
Aceitunas	0,96
Cordero	0,89
Chicharrones	0,82
Salchichas	0,80
Crema de queso	0,77
Lomo embuchado	0,72
Atún	0,62
Mantequilla	0,60
Morcilla	0,59
Salchichas Frankfurt	0,56
Helado	0,55
Paté	0,52
Bacon	0,51
Queso (Edam)	0,47
Queso gallego	0,46
Nata	0,46
Tocino	0,44
Cacahuetes	0,41
Leche en polvo	0,40
Jamón serrano	0,37
Patatas	0,35
Pasteles de pescado	0,32
Butifarra	0,32
Aceite de maíz	0,32
Bombones	0,31
Pan integral	0,31
Turrones y mazapanes	0,29
Garbanzos	0,29
Arroz	0,29
Chocolate con leche	0,28

Tabla IV

Alimentos que aportan el 95% de los lípidos totales de la dieta

Total Nacional

Alimentos	*Lípidos (g/persona/día)*
Aceite de oliva	32,8
Aceite de girasol	17,3
Leche de vaca	11,1
Vacuno	6,33
Cerdo	5,92
Pollo	3,96
Huevos	3,46
Chorizo	2,40
Bollería	2,38
Jamón	2,32
Galletas	2,03
Margarina	1,65
Queso manchego	1,51
Pasteles	1,45
Pan	1,38
Aceite de soja	1,33
Salami	1,16
Mahonesa	0,90
Bacon	0,89
Mortadela	0,88
Cordero (pierna y paletilla)	0,88
Mantequilla	0,71
Aceitunas	0,68
Crema de queso	0,68
Salchichas frescas	0,62
Tocino	0,57
Cordero (chuletas)	0,56
Leche en polvo	0,56
Chicharrones	0,55
Queso gallego	0,48
Nata	0,48
Helado	0,47
Atún	0,45
Salchichas Frankfurt	0,44
Garbanzos	0,42
Morcilla	0,40
Cacao	0,39
Bombones	0,39
Turrones y mazapanes	0,38
Aceite de maíz	0,35
Chocolate con leche	0,34
Chocolate	0,34
Pan	0,34
Queso Cabrales	0,32
Lomo embuchado	0,31
Patê	0,31
Jamón serrano	0,30
Tomate frito enlatado	0,30
Queso Edam	0,30
Patatas	0,26
Patatas fritas	0,25
Sardinas	0,24
Nueces	0,23
Butifarra	0,22
Yogur	0,21

Los primeros análisis indican que los mayores porcentajes de isómeros *trans* del total de ácidos grasos (tabla V) aparecen en patatas fritas (estilo francés) adquiridas en un *fast-food* (34%), croquetas (26%), pan de molde (17%), pasteles (15%), pasta de hojaldre cruda y congelada (12%) y pizza congelada (10%), en un tipo de margarina vegetal (17%) y en una pasta de chocolate y avellanas (12%).

Los mínimos porcentajes de *trans* (tabla VI) están en los aceites crudos de oliva y girasol (0,11-0,27%). El aceite de oliva reutilizado en fritura doméstica de carne y pescado tiene contenidos de AG *trans* de 0,30 y 0,25%, respectivamente, y el de girasol de 0,61 y 0,51%, respectivamente. Estos últimos resultados son muy satisfactorios debido a la gran utilidad de la fritura como técnica culinaria en nuestro país. Igualmente, galletas de dos tipos distintos (0,13% y 0,25%), helados industriales (0,16 y 0,17%) y jamón ibérico (0,29%) tienen contenidos muy bajos de AG *trans*.

En definitiva, toda esta información permitirá disponer de una excelente base de datos, ya que incluye la composición en lípidos, familias de AG, AG *cis* o *trans*, 45 isómeros distintos, de 16 países europeos, utilizando la misma técnica analítica. Esta base de datos no sólo va a permitir estimar la ingesta, sino que tendrá utilidad en investigación, sanidad, industria y enseñanza.

Tabla V

Alimentos con un mayor porcentaje de AG trans

Alimento	*Lípidos (g/100 g)*	*% AGT/AG totales*
Patatas fritas	18	33,57
Croquetas a	4	25,77
Pan (de molde y barra)	3,1	17,35
Margarina c	80,5	16,64
Pasteles	18,6	15,35
Pasta de hojaldre congelada	24	12,49
Pasta de chocolate y avellanas	32,5	12,36
Pizza congelada	7,6	10,40

Tabla VI

Alimentos con un menor porcentaje de AG trans

Alimento	*Lípidos (g/100 g)*	*% AGT/AG totales*
Cacao en polvo a	2,5	0,0
Cacao en polvo b	2,6	0,0
Chocolate	32,0	0,0
Chocolate (para beber)	1,8	0,0
Aceite de oliva refinado	100	0,11
Galletas sandwich	24,5	0,13
Helado a	3,2	0,16
Helado b	8,8	0,17
Galletas María	9,0	0,25
Aceite de oliva reutilizado en fritura de pescado	98,5	0,25
Aceite de girasol	100	0,27
Jamón ibérico	14,7	0,29

Bibliografía

1. Moreiras O, Carbajal A, Campo M, Varela G: Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación 1991. Tomo I. Ed. Instituto Nacional de Estadística. Madrid, 1995. ISBN: 84-260-2973-6.
2. Gurr MI: Trans fatty acids. *Int Dairy Fed Bull,* 1983, 166:5-18.
3. Hunter JE y Applewhite TH: Reassessment of trans fatty acid availability in the US diet. *Am J Clin Nutr,* 1991, 54:363-369.
4. Wahle KWJ y James WPT: Isomeric fatty acids and human health. Review. *Eur J Clin Nutr,* 1993, 47:828-839.
5. Mensik RP y Katan MB: Trans monounsaturated fatty acids in nutrition and their impact on serum lipoproteins levels in man. *Prog Lipid Res,* 1993, 32:111-122.
6. Boatella J, Rafecas M y Codony R: Isomeric trans fatty acids in the Spanish diet and their relationships with changes in fat intake patterns. *Eur J Clin Nutr,* 1993, 47:S62-S65.
7. Zock PL y Katan MB: Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res,* 1992, 33:399-410.
8. Nestel P, Noakes M, Belling B y cols.: Plasma lipoprotein lipid and Lp (a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Re,* 1992, 33:1029-1036.
9. Mensik RP y Katan MB: Effect of dietry trans fatty acid intake on high-density and low-density lipoproteins cholestrol levels in healthy subjects. *N Engl J Med,* 1990, 323:439-445.
10. Mensik RP, Zock PL, Katan MB y Hornstra G: Etfect of dietary *cis* and *trans* fatty acids on serum lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res,* 1992, 33:1493-1501.
11. Troisi R, Willet WC y Weiss ST: Trans-fatty acid intake in relation to serum lipid concentration in adult men. *Am J Clin Nutr,* 1992, 56:1019-1024.
12. Wood R, Kubena K, O'Brien B, Tseng S y Martín G: Effect of butter, mono- and polyunsaturated fatty acid-enriched butter, trans fatty acid margarine on serum lipids and lipoproteins in healthy men. *J Lipid Res,* 1993, 34:1-11.
13. Thomas LH, Winter JA y Scott RG: Concentration of 18:1 and 16:1 transunsaturated fatty acids in the adipose body tissue of dependents dying of ischaemic heart disease compared with controls: analysi by gas liquid chromatography. *J Epidemiol Commun Hlth,* 1983, 37:16-21.
14. Willet WC, Stampfer MJ, Mattson JE y cols.: Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *The Lancet,* 1993, 341:581-585.
15. Van de Vijver LPL, Van Poppel G, Van Houwelingen A, Kruyssen D y Hornstra G: Trans unsaturated fatty acids in plasma phospholipids and coronary heart disease: a case-control study. *Atherosclerosis,* 1996, 126:155-161.
16. Kemeny T, Weinbrenner ZS y Jeranek M: Investigation of oxidative stability of vegetable oils during heat treatment. Proceedings of the World Conference on Oilseed Technology and Utilization. Ed TH Applewhite. AOCS Press. 1992.
17. Aro A, Kardinaal AFM, Salminen I y cols.: Adipose tissue isomeric trans fatty acids and the risk of myocardial infarction in different countries: The EURAMIC study. *The Lancet,* 1995.

18. Enig MG, Atal S, Keeney M y Sampugna J: Isomeric trans fatty acids in the US diet. *J Am Coll Nutr,* 1990, 9:471-486.
19. Van Dokkum W, Kistemaker C y Hilwig GNG: Fatty acids in 24-hour duplicate diets. *Voeding,* 1989, 50:214-218.
20. BNF Report. Trans fatty acids: Report of the British Nutrition Foundation's Task Force on Trans Fatty Acids. 1987. Londres. British Nutrition Foundation.
21. Varela G, García D y Moreiras O: La nutrición de los españoles. Diagnóstico y recomendaciones. Instituto de Desarrollo Económico. Publicaciones de la Escuela Nacional de Administración Pública. Madrid, 1971.
22. Varela G, Moreiras O y Requejo A: Estudios sobre nutrición (dos volúmenes). Publicaciones del Instituto Nacional de Estadística. Madrid, 1985.

Nutrición Hospitalaria

NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 28-32
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Cambios en la composición corporal postrasplante renal: diferente comportamiento entre hombres y mujeres

I. Lopes*, M. Martín**, P. Errasti** y J. A. Martínez

* *Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona.*
** *Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.*

Resumen

El trasplante renal conlleva con frecuencia a un aumento de peso corporal, con alteración de la composición del organismo. En este estudio se ha evaluado la composición corporal de una población con trasplante de riñón y exceso ponderal (IMC > 25), mediante antropometría, bioimpedancia eléctrica e interactancia infrarroja. Los resultados fueron comparados con los valores medios (P50) para la población española y se analizaron las diferencias entre varones y mujeres.

La valoración de la composición corporal mediante antropometría, reveló unos porcentajes de peso, perímetro del brazo y circunferencia muscular del brazo, ligeramente superiores al P50, sin diferencias entre los dos sexos. El pliegue tricipital demostró valores muy superiores al valor medio, más acentuadamente en el sexo masculino. Todos los pacientes presentaron una obesidad de tipo androide y superior en los varones.

El análisis mediante bioimpedancia eléctrica e interactancia infrarroja mostró unos valores de grasa elevados para ambos sexos, pero sin diferencias significativas en lo que respecta a los porcentajes de masa grasa, masa magra y agua, con ambos métodos.

El estudio ha demostrado que el aumento ponderal, subsecuente al trasplante renal, se acompaña principalmente de un aumento del tejido graso, que es más acentuado en los pacientes del sexo masculino, de tal forma que desaparecen las típicas diferencias significativas entre ambos sexos respecto al contenido de masa grasa, como es característico de la población general.

(*Nutr Hosp* 1998, 13:28-32)

Palabras clave: *Trasplante renal. Composición corporal.*

CHANGES IN THE POST-KIDNEY TRANSPLANT BODY COMPOSITION: DIFFERENT BEHAVIOR BETWEEN MEN AND WOMEN

Abstract

A kidney transplant often leads to an increase in body weight, with an altered composition of the organism. This study assessed the body composition of a population with kidney transplant and an excess of weight (IMC > 25), using anthropometry, electric bio-impedance, and infrared interactance. The results were compared with the mean values (P50) for the Spanish population, and the differences between men and women were analyzed.

The assessment of the body composition using anthropometry resulted in weight percentages, -mid-arm circunference, and -mid-arm muscle circunference of the upper arms, which were slightly higher than the P50, without there being any differences between the two sexes. The triceps fold showed values which were much higher than the average value, and this was more markedly seen in male. All patients showed an android type obesity pattern, and this was greater in men.

The electric bio-impedance analysis and the infra-red interactance showed high fat levels for both sexes, without any statistically significant differences with respect to the percentages of fat mass, lean mass and water with both methods.

The study has shown that the weight increase as a result of the kidney transplant, is mainly accompanied by an increase in the adipose tissue, and this is more marked in patients of the male sex, in such a way that the typical significant differences between both sexes with respect to the fat mass, conmorly seen the general population, disappear.

Hosp 1998, 13:28-32)

Key words: *Kidney transplant. Body composition.*

Introducción

El trasplante renal permite el restablecimiento de gran parte de las funciones renales y la corrección de las alteraciones metabólicas asociadas a la insuficiencia renal, promoviendo una mejoría general del estado de salud del paciente[1]. Este tratamiento produce frecuentemente una situación de sobrepeso u obesidad[2-4]. El incremento ponderal puede ser debido a diversos

Correspondencia: Alfredo Martínez.
Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra.
Irunlarrea, s/n.
31008 Pamplona.

Recibido: 13-III-1997.

Aceptado: 9-V-1997.

factores como son la terapia inmunosupresora, concretamente por las dosis de corticosteroides administradas, por la recuperación de la funcionalidad renal y disminución de las pérdidas metabólicas, por el aumento del apetito seguido de una libertad dietética después de las restricciones alimentarias en diálisis y por la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes[5-7].

El aumento de peso en estos individuos se acompaña de un incremento superior de la masa grasa corporal con alteración de su distribución[8], y que se acumula principalmente en los miembros superiores y en la región abdominal[9-11], ya que los corticoides promueven un aumento de los depósitos grasos a nivel troncal[8, 12]. Por otro lado, el incremento ponderal y la normalización del metabolismo proteico produce una recuperación de parte de la masa magra perdida en el período de diálisis[13-15].

Así, la obesidad abdominal postrasplante renal constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hiperlipidemia, hipertersión arterial e insulinorresistencia[7], promoviendo una mayor incidencia de patologías cardiovasculares que constituyen actualmente la mayor causa de muerte entre la población trasplantada[5, 9, 16].

Las alteraciones en la composición corporal, como consecuencia de la hemodiálisis, son distintas entre hombres y mujeres[17], pero hasta el momento no se han evaluado las diferencias entre ambos sexos en la composición corporal postrasplante renal.

En este estudio se ha pretendido evaluar la composición corporal de una población trasplantada con exceso ponderal, comparando los diversos índices con los valores de referencia de la población española y analizando las diferencias de los cambios corporales entre hombres y mujeres.

Material y métodos

Este estudio se ha realizado sobre un total de 23 pacientes trasplantados renales (16 mujeres y 7 varones), con función renal estable y valores de creatinina inferiores a 1,3 mg/dl. Los pacientes estudiados, con un índice de masa corporal (IMC) superior a 25, llevaban un tiempo medio de trasplante de 39 ± 30 meses, siguiendo una terapia inmunosupresora triple constituida por ciclosporina (205,9 ± 45,3 mg/día), prednisona (4,3 ± 3,3 mg/día) y azatioprina (77,3 ± 32,5 mg/día).

La determinación de la composición corporal fue realizada mediante antropometría, bioimpedancia eléctrica (BIA) e interactancia infrarroja (IIR). Las medidas se llevan a cabo siempre por la misma persona y a la mañana, con los pacientes en ayunas.

La evaluación antropométrica ha incluido la determinación del peso, para lo cual se utilizó una balanza modelo Seca®; talla, mediante un tallímetro Harpender ®; pliegue tricipital (PT) con el Lipocalibre Holtain LTD®; perímetro del brazo (PB), cintura y cadera con una cinta métrica inelástica. Mediante estas variables se ha determinado la circunferencia muscular del brazo (CMB) y el porcentaje de grasa corporal, según protocolos conocidos[18]. Las variables antropométricas fueron comparadas con el percentil 50 (P50) de la población española, con la misma edad y sexo[19].

La composición corporal por bioimpedancia eléctrica fue determinada con el aparato Bes 200Z Biological Ohm Meter ®), y en la técnica de interactancia infrarroja se utilizó el Futrex 5000 Fat Analyser ®, según las condiciones protocolizadas en los aparatos.

El análisis estadístico de las variables estudiadas fue realizado con el programa Statview 4.01 para Macintosh, determinándose la media y desviación estándar. La muestra se analizó utilizando un test no paramétrico y de correlación[20].

Resultados

La población estudiada presentaba un peso corporal medio de 77 ± 13 kg (90 ± 10 hombres frente a 71 ± 11 mujeres $p < 0,01$) y un IMC medio de 31,6 ± 4,2 kg/m^2, sin diferencias significativas entre los dos sexos (tabla I). Considerando el peso pretrasplante (76 ± 6 kg varones frente a 58 ± 8 kg mujeres $p < 0,05$), se ha verificado un aumento de peso corporal de 18 ± 8% en varones y 22 ± 10% en las mujeres, sin diferencias significativas entre ambos sexos.

El incremento corporal se ha correlacionado significativamente con el tiempo de trasplante ($r = 0,45$, p

Tabla I

Características generales de la población trasplantada estudiada

Características	*Total (n = 23)*	*Hombres (n = 7)*	*Mujeres (n = 16)*
Peso pretrasplante (kg)	64,8 ± 11,7	76,8 ± 6,6	58,7 ± 8,6**
Peso actual (kg)	77,5 ± 4,2	90,7 ± 10,2	71,7 ± 11,1**
Δ peso (kg)	19,5 ± 13,1	18,6 ± 8,6	22,0 ± 10,9 n.s.
IMC actual (kg/m^2)	31,6 ± 4,2	31 ± 3,6	31,8 ± 4,5 n.s.
Relación cintura/cadera	0,89 ± 0,16	1,05 ± 0,12	0,81 ± 0,12**

n.s.: no significativo, U de Mann Whitney (hombres frente a mujeres).

** $p < 0,01$, U de Mann Whitney (hombres frente a mujeres).

< 0,05), pero no con la dosis de corticoides administrada (r = 0,12, p > 0,05). Todos los pacientes presentaban una obesidad de tipo androide (cintura/cadera = 1,0 ± 0,1 varones frente a 0,8 ± 0,1 mujeres, p < 0,01), con valores superiores en el sexo masculino.

La comparación de los valores antropométricos con los valores de referencia para la población española de la misma edad y sexo (fig. 1) registró valores por encima del P50 para el peso, PB, PT y CMB. En todas las variables, con excepción de la CMB cuyo valor fue superior en las mujeres, los pacientes del sexo masculino presentaron valores ligeramente superiores al sexo femenino, siendo esta diferencia significativa para el PT (244% varones frente a 150% mujeres, p < 0,05).

La valoración de la composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica (fig. 2) ha demostrado unos porcentajes de masa magra (72,3 ± 6,0% varones frente a 60,0 ± 5,5% mujeres, n.s.) y de agua (48,5 ± 4,8% varones frente a 45,3 ± 4,8% mujeres, n.s.) superiores en el sexo masculino y un porcentaje de grasa superior en el femenino (28,6 ± 6,0% varones frente a 31,8 ± 5,5% mujeres, n.s.), pero sin diferencias significativas entre los dos sexos.

El análisis del porcentaje de grasa corporal (tabla II), obtenido tanto por BIA, como por PT (32,7 ± 2,3% varones frente a 35,0 ± 3,5% mujeres, n.s.) e IIR (35,0 ± 4,4% varones frente a 38,7 ± 6,8% mujeres, n.s.), ha revelado un valor de grasa corporal superior en el sexo femenino, pero sin diferencias significativas con relación a los varones.

Finalmente, la determinación antropométrica (PT) se ha correlacionado significativamente con la BIA (r = 0,49, p < 0,05) e IIR (r = 0,67, p < 0,01), así como los dos últimos entre sí (r = 0,80, p < 0,01).

Discusión

El aumento de peso corporal acompañado de un tipo de obesidad androide que se verifica especialmente a lo largo del primer año después del trasplante renal[4-7], constituye un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones metabólicas, como la hiperlipidemia e hiperinsulinemia, ya de por sí aumentadas después del trasplante[21] y que conllevan una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, que constituyen actualmente la principal causa de mortalidad entre la población con trasplante renal[21-23].

Existen diversos métodos para la evaluación de la composición corporal, pero los más utilizados en la práctica clínica son la antropometría, la bioimpedancia eléctrica y la interactancia infrarroja, ya que son simples, fácilmente transportables, sensibles, de bajo costo y permiten realizar una evaluación de la composición corporal en un espacio de tiempo corto[24-26].

Este estudio ha constatado que la ganancia media de peso corporal después del trasplante fue del 19%,

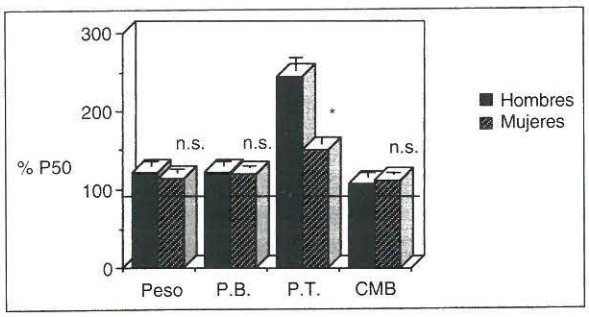

*Fig. 1.—Porcentaje de los índices antropométricos con relación al valor de referencia (P50) para la población española. Significación estadística (U de Mann-Whitney hombres frente a. mujeres): * p < 0,05; n.s.: no significativo.*

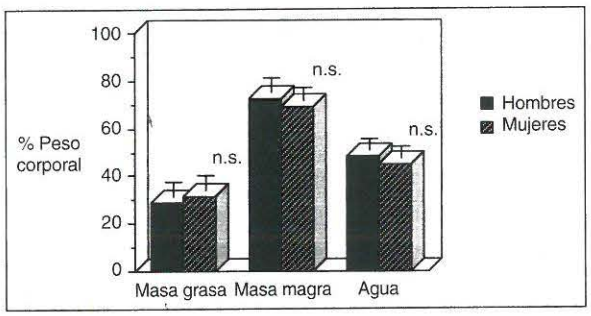

Fig. 2.—Porcentajes de compartimentos corporales determinados por bioimpedancia eléctrica. Significado estadístico (U de Mann Whitney hombres frente a mujeres), n.s.: no significativo.

Tabla II

Porcentaje de grasa corporal determinada por antropometría, bioimpedancia eléctrica y interactancia infrarroja

Grasa corporal (%)	*Total (n = 23)*	*Hombres (n = 7)*	*Mujeres (n = 16)*
Antropometría (PT)[a]	34,2 ± 3,3	32,7 ± 2,3	35,5 ± 3,5 n.s.
BIA[b]	30,8 ± 5,7	28,6 ± 21,6	31,8 ± 5,5 n.s.
IIR[c]	37,5 ± 6,3	35,0 ± 4,4	38,7 ± 6,8 n.s.

[a] (PT): pliegue tricipital.

[b] BIA: bioimpedancia eléctrica.

[c] IIR: interactancia infarroja.

n.s.: no significativo, U de Mann Whitney (hombres frente a mujeres).

resultado semejante al obtenido en otros estudios de evaluación de la composición corporal en trasplantados[7, 9]. Esta ganancia estuvo significativamente correlacionada con el tiempo de trasplante, pero no con la dosis de corticoides administrada, lo que contrasta con otros investigadores que indicaron la medicación inmunosupresora como factor influyente en el incremento ponderal[8, 11]. Sin embargo, la posible retención hídrica u otros cambios en la composición corporal, podrían explicar la falta de correlación encontrada en este estudio.

La evaluación antropométrica reveló valores especialmente elevados para el pliegue tricipital, comparado con los valores del P50 para la población española, tal y como revelan otros estudios en que se observó una elevada deposición de grasa a nivel superior comparados con el grupo control[9, 10, 15]. Este aumento del tejido graso es más relevante en los pacientes del sexo masculino, ya que el efecto de los corticoides en las células adiposas puede ser modulado por el sexo[27]. Los índices antropométricos de masa magra, como el PB y la CMB, mostraron valores superiores tras el trasplante renal, lo que demuestra la posible recuperación de la masa magra, con la estabilización de la función renal y incremento ponderal[1, 13, 14], verificándose en este estudio que los índices de masa magra se presentaran superiores en las mujeres, lo que indica una mayor recuperación con relación a los varones. Los valores previos al trasplante permitirían el seguimiento de la evolución de los pacientes después del trasplante renal; sin embargo, el modelo de comparación utilizado de la población general, también aporta información respecto a la alteración de la composición corporal postrasplante renal.

El cociente cintura/cadera, que se conoce como indicador de grasa abdominal[28, 29], presentó unos valores característicos de obesidad de tipo androide y más acentuada en los varones, indicando un mayor riesgo en la incidencia de patologías cardiovasculares por su elevada adiposidad central[22, 23].

Al comparar la composición corporal por BIA e IIR entre varones y mujeres, se verifica que al contrario de individuos no trasplantados, en el que los varones poseen unos porcentajes significativamente superiores de masa magra y las mujeres de masa grasa[30, 31], en esta población no se han encontrado diferencias significativas entre los dos sexos; indicando que después del trasplante renal el aumento de masa grasa se produce con más intensidad en el sexo masculino, con alteración de su composición corporal, elevando sus niveles hasta valores encontrados característicamente en las mujeres.

En efecto, los resultados globalmente obtenidos muestran que la masa grasa en varones es superior cuando se calcula a través del PT y se compara con el P50 de la población general, mientras que con los otros métodos se alcanza un aumento del tejido adiposo, que aunque no lleguen a ser significativos estadísticamente, destaca de los datos habituales en que las mujeres tienen más grasa corporal que los varones. Por tanto, este trabajo aporta la información de que la composición corporal en varones y mujeres se ve afectada de forma distinta por el trasplante renal.

Conclusiones

El trasplante renal permite la recuperación de la masa magra como consecuencia de la normalización de la función renal y metabolismo proteico, pero el incremento ponderal se acompaña principalmente de un aumento del tejido graso, lo cual es más relevante en los pacientes del sexo masculino, desapareciendo las diferencias significativas de masa magra y masa grasa existentes en ambos sexos característicos en la población general.

Bibliografía

1. Caralps A, Gil-Venet JM y Martonel J: Trasplante renal. En: Maldonado MM, Rodicio Jl y Acosta JH (eds.): *Tratado de nefrología.* 2.ª edición. Ediciones Norma. Madrid, 1993, Cap. 65:1183-1216.
2. Halme L, Elklund B y Salmela K: Obesity and renal transplantation. *Transplantation Proc,* 1995, 27:3444-3445.
3. Gill IS, Hodge EE, Novick AC, Steinmuller DR y Garred D: Impact of obesity and renal transplantation. *Transplantation Proc,* 1993, 25:1047-1048.
4. Robert MM, Ann MT, Gordon DB, Leslie LR y cols.: Obesity and renal transplantation. *Sury Gynecol Obstet,* 1991, 172:367-376.
5. John DP, Mchael J, Armbrust T, Stuart JK y Anthony MA: Obesity as a risk following renal trasplantation. *Transplantation,* 1995, 59:631-647.
6. Pemberton C: Tratamiento nutricional de alteraciones y enfermedades - trasplante renal. En: *Manual de dietética de la Clínica Mayo.* Ediciones Medici. Barcelona, 1996, 241-243.
7. Christopher PJ, Susan GL, Yong-ran Z, Carol P, Sheryl K, Allan MR y Mark BA: Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation,* 1993, 56:822-827.
8. Steiger U, Lippuner K, Jensen EX, Montandon A y Horber FF: Body composition and fuel metabolism after kidney grafting. *Eur J Clin Invest,* 1995, 25:809-816.
9. Mathieu RL, Casez JP, Montandon A y Horber FF: Altered body composition and fuel metabolism in stable kidney transplant patients on immunosupressive monotherapy with cyclosporine A. *Eur J Clin Invest,* 1994, 24:195-200.
10. Horber FF, Hoppeler H, Herren D, Classen H, Howland H y Frey FJ: Altered skeletal muscle ultraestruture in renal transplant recipients on prednisone. *Kidney Int,* 1986, 30:411-416.
11. Regula MZ, Silvia K, Thiel G, Frey FJ y Horber FF: Preservation of body composition in renal transplant patients by cyclosporine, as opposed to prednisone. *Transplantation,* 1990, 50:159-162.
12. Rebuffé SM, Krotkiewski M, Elferson J y Bjorntorp O: Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,* 1988, 67:1122-1128.
13. Miller DG, Laine SE y D'Elia JA: Nutritional status of diabetic and no diabetic patients after renal transplantation. *Am J Clin Nutr,* 1986, 44:66-69.
14. Nachum V, Paul BP, Denis FG y Joan EH: Changes in body composition in children following kidney transplantation. *Nephron,* 1988, 50:282-287.
15. Bergstron J y Tollemar J: Nutritional status, muscle composition and plasma and muscle free aminoacids in renal transplantation. *Clin Nephrol,* 1994, 42:237-245.

16. Bjorntop P: Abdominal obesity and risk. *Clin Exp Hypertens,* 1990, 12:783-786.
17. Gómez P, Martínez JA, Purroy A y Larralde J: Assessment of nutritional status in maintenance hemodialysis ambulatory patients and amino acid losses: sex differences. *J Nephrol,* 1994, 7:55-60.
18. Frisancho AR: New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr,* 1984, 40:808-819.
19. Ricart W, González-Huix F, Conde V, y Grup per l'évaluació de la composició corporal de la població de Catalunya: Valoración del estado de nutrición a través de la determinación de los parámetros antropométricos: nuevas tablas en la población laboral de Cataluña. *Med Clin Barc,* 1993, 100:681-698.
20. Sokal RR y Rohlf FJ: Introducción a la Bioestadística. Serie de Biología Fundamental. Editorial Reverté, S.A., Barcelona, 1986; Cap. 12: 256-275.
21. Akhus SA, Dahl K y Wideroe TE: Hyperlipidemia in renal transplant patients. *J Int Med* 1996, 239:407-415.
22. John RG y Berttram LK: Patient and renal allograft survival in the late postransplant period. *Seminars in Nephrology,* 1992, 12:343-352.
23. González-Molina M, Cabello M, Tinahones F, Burgos D, Lillo J, Soringer F, Calvar C y Rodríguez MA: Hiperlipoproteinemia en el trasplante renal: respuesta a dieta hipocalórica, ejercicio físico y levastatina. *Nefrología,* 1996, 4:359-364.
24. Silvia VM, Victoria AV y Jordi SS: Estado actual de los métodos de evaluación de la composición corporal: descripción, reproductibilidad, precisión, ámbitos de aplicación, seguridad, coste y perspectivas de futuro. *Med Clin (Barc),* 1996, 106:624-635.
25. Luskadi HC: Methods for assessment of human composition: traditional and the new. *Am J Clin Nutr,* 1987, 46:537-556.
26. Panotopolus G: Comment apprécier la composicion corporelle? *Cah Nutr Diet,* 1996, 31:123-128.
27. Bjorntorp O y Ohonson M: Regional obesity and steroid hormone interactions in human adipose tissue. En: Bray G y Ricquier D (eds.): Obesity: towards a molecular approach. UCLA Symposia. New York, Alan R Liss, 1990.
28. Haffner SM, Stern MP y Hazud HP: Do upper body fat and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? *Diabetes,* 1987, 36:43-51.
29. Fernández AL, Castellón JLE, Cuevas RA, Ruiz AF y Santos P: Obesidad y distribución de la grasa corporal. Relaciones entre antropometría y áreas tomográficas a nivel abdominal. *Rev Clin Esp,* 1996, 196:437-445.
30. Poehlman ET, Toth MJ, Bunyard LB, Gardner AW, Donaldson KE, Colman E y cols.: Physiological predictors of increasing total and central adiposity in aging men and women. *Arch Intern Med,* 1995, 155:2443-2448.
31. Lemiux S, Despres JP, Moorjani S, Nadeau A, Theriault G, Prud'home D y cols.: Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetologia,* 1994, 37:757-764.

NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 33-40
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

Incidencia y factores de riesgo en las complicaciones mecánicas en nutrición parenteral

J. M. Llop Talaverón, M. Vuelta Arce, M. Tubau Molas y L. Pastó Cardona

Servicio de Farmacia. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona. España.

Resumen

El objetivo del presente trabajo es determinar la incidencia de complicaciones mecánicas en pacientes con nutrición parenteral en nuestro hospital y estudiar qué factores asociados a cateterización en dichos pacientes se relacionan con la aparición de diferentes tipos de complicaciones mecánicas. Se han incluido todos los catéteres venosos centrales registrados durante el período comprendido entre 1988-1994. Para el tratamiento estadístico se han construido 5 modelos de regresión logística múltiple en función de los diferentes tipos de complicación mecánica estudiados (variable dependiente) y en relación a factores de riesgo definidos (variables independientes). Se ha considerado la diferencia estadísticamente significativa cuando para cada variable, ésta no comprenda el valor 1 en el intervalo de confianza. El conocimiento de los diferentes factores de riesgo relacionados con la aparición de complicaciones mecánicas permite un mejor nivel de actuación clínica en la prevención de este tipo de complicaciones.

(*Nutr Hosp* 1998, 13:33-40)

Palabras clave: *Cateterización venosa central. Complicaciones mecánicas. Factores de riesgo.*

INCIDENCE AND RISK FACTORS OF THE MECHANICAL COMPLICATIONS IN PARENTERAL NUTRITION

Abstract

The objective of the present study is to determine the incidence of mechanical complications in patients with parenteral nutrition in our hospital, and to study which factors associated with catheterization in these patients are related to the appearance of different types of mechanical complications. All the central venous catheters registered during the time period between 1988-1994 were included. For the statistical treatment 5 logistic multiple regression models were designed in function of the different types of mechanical complications studied (dependent variable) and in relation to the defined risk factors (independent variables). The difference was considered to be statistically significant when, for each variable, this is not 1 for the confidence interval. The understanding of the different risk factors associated with the appearance of mechanical complications allows a better level of clinical action in the prevention of these types of complications.

(*Nutr Hosp* 1998, 13:33-40)

Key words: *Central venous catheterization. Mechanical complications. Risk factors.*

Introducción

La cateterización venosa central (CVC) es una técnica ampliamente utilizada en la actualidad en la administración de nutrición parenteral total (NPT).

Aunque en muchos protocolos y revisiones se propone la vía periférica como vía de elección, relegando la CVC a situaciones de NPT prolongada o situaciones que requieren restricción de volumen con un aporte de nutrientes elevado[1], la realidad es que el conocimiento de las técnicas de CVC, el diseño de nuevos catéteres, así como los cambios en los diseños nutricionales han contribuido a la amplia utilización del acceso venoso central.

No obstante al hablar de CVC es preciso diferenciar los accesos que se realizan directamente en venas de gran calibre (subclavia o yugular), de los accesos que pueden abordarse desde venas periféricas, como venas de extremidades inferiores (femorales) o venas antecubitales (cefálica o basílica), ya que pueden comportar situaciones clínicas distintas, pues se diferencian tanto en el tipo de complicaciones como en la técnica de abordaje.

A pesar del avance y conocimiento de las técnicas de CVC es preciso tener en cuenta que su utilización no está exenta de complicaciones, siendo las complicaciones mecánicas uno de los tipos de complicaciones asociadas a NPT que han sido descritas en la literatura.

Correspondencia: Josep Manuel Llop Talaverón
Servei de Farmàcia
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
Feixa Llarga, s/n
08907 L' Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Recibido: 3-IV-1997.

Aceptado: 4-VII-1997.

Dentro de las complicaciones mecánicas se han descrito *neumotórax,* asociado a la punción del catéter, normalmente suele manifestarse de forma inmediata, aunque en ocasiones puede observarse al cabo de unos días[2]; *lesión vena subclavia*[3]; *embolismo aéreo,* que puede ser considerado como una complicación asociada a la punción[4,5], o bien, al mantenimiento si se produce en el momento de la retirada; *flebitis* y *tromboflebitis,* complicación local más frecuente y que puede ser de origen físico-químico, por la elevada osmolaridad de las mezclas[6], o bien, flebitis supurada, por lesiones del endotelio vascular que favorecen la acumulación de polimorfonucleares y fibrina, especialmente en venas de gran calibre[7,8]; *posición incorrecta del catéter,* como la perforación cardíaca[9,10] o la extravasación que puede dar lugar a un acúmulo de líquido en pleura o mediastino[11].

El conocimiento, no sólo de la técnica, sino también de los factores que determinan o favorecen su aparición, permitirá minimizar los riesgos. Por ello nos planteamos determinar la incidencia de las complicaciones en pacientes con nutrición parenteral y qué factores asociados a cateterización en estos pacientes se relacionan con la aparición de diferentes tipos de complicaciones mecánicas.

Material y método

La unidad de nutrición parenteral del servicio de farmacia realiza la elaboración de las mezclas de NPT y el seguimiento de todos los enfermos con este tipo de terapia. Uno de los aspectos del seguimiento clínico incluye el registro de datos bioquímicos, microbiológicos y hematológicos, así como el de todas las complicaciones de tipo mecánico, infeccioso o metabólico relacionadas con este tratamiento. Todos estos datos son introducidos diariamente en una base de datos.

Según el protocolo de NPT de nuestro hospital la administración de las mezclas de nutrición parenteral (NP), excepto en casos puntuales, debe realizarse a través de un catéter venoso central por ello, en nuestro estudio nos referimos a complicaciones mecánicas asociadas a CVC.

En este trabajo se han incluido todos los catéteres venosos centrales registrados en el seguimiento clínico realizado durante el período comprendido entre 1988-1994.

Para poder estudiar las complicaciones mecánicas hemos hecho una clasificación que incluye cinco grupos, según que estén asociadas a:

1. *Punción de catéter:* neumotórax, ruptura venosa, embolia aérea, punción arterial y punción extravascular.
2. *Malposición:* extravasación, perforación cardíaca y malposición sin extravasación.
3. *Obstrucción.*
4. *Flebitis.*
5. *Fijación y mantenimiento:* salida espontánea y ruptura del catéter.

Como posibles factores de riesgo asociados a cateterización que pueden estar relacionados con la aparición de complicaciones mecánicas hemos estudiado:

1. *Lugar de inserción,* en función de que el catéter sea colocado en vena subclavia, femoral, basílica o yugular.
2. *Tiempo de cateterización,* según que la duración del catéter sea inferior a 5 días, o bien, igual o superior a 6 días.
3. *Zona de hospitalización,* en función del área del hospital en que estaba ingresado el enfermo: unidad de cuidados intensivos, cirugía general y digestiva, otros.
4. *Area de inserción,* dependiendo del lugar en que había sido colocado el catéter: quirófano o unidades clínicas.
5. *Luz de catéter,* según el número de luces que tuviese el catéter por el que era administrada la NP: 1 luz, 2 luces, 3 luces.

Para el análisis estadístico se han construido 5 modelos de regresión logística múltiple en función de los diferentes tipos de complicación mecánica (variable dependiente) y en relación a factores de riesgo (variables independientes).

Se ha considerado la diferencia estadísticamente significativa cuando para cada variable ésta no comprenda el valor 1 en el intervalo de confianza (IC).

Resultados

El número de pacientes incluidos en nuestro estudio ha sido de 3.787, siendo el número total de catéteres implantados de 5.507, de los cuales se han estudiado 5.377 (97,7%). Los días de cateterización media de la población estudiada han sido 12,02 (DE 9,38) y la relación catéter/enfermo ha sido 1,42, tanto de la población total como de la población estudiada (tabla I).

De los 5.377 catéteres estudiados, un 6,86% han presentado complicaciones mecánicas (tabla II). Entre las diferentes complicaciones, las asociadas a fijación y mantenimento del catéter han sido, con diferencia, las más frecuentes (58%) —especialmente las salidas

Tabla I
Características de la población
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge 1988-1994

Características	*Población estudiada*	*Población total*
Enfermos	3.787	3.870
Catéteres	5.377	5.507
Días de cateterización	12,02 (DE 9,38)	11,99 (DE 9,35)
Relación catéter/enfermo	1,42	1,42

Tabla II

Complicaciones mecánicas asociadas a cateterización Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge 1988-1994

Complicaciones	*Número*	*Porcentaje*
Punción	30	0,56
Neumotórax	19	
Ruptura venosa	1	
Embolia aérea	1	
Punción arterial	5	
Punción extravascular	4	
Malposición	56	1,04
Extravasación	35	
Perforación cardíaca	1	
Malposición sin extravasación	20	
Obstrucción	20	0,37
Flebitis	49	0,1
Fijación y mantenimiento	214	3,98
Salida espontánea	164	
Ruptura del catéter	50	
Total	369	6,86

espontáneas (44%)— seguidas de las asociadas a malposición (15,2%), flebitis (13,3%), punción (8,1%) y obstrucción (5,4%) (figura 1).

En cuanto a los factores de riesgo incluidos en el modelo de regresión (tablas III-VII), la variable zona de hospitalización ha mostrado diferencias estadísticamente significativas para todas las complicaciones estudiadas.

Los casos de flebitis (tabla VI) registrados se han asociado a CVC de acceso periférico (basílica) y acce-

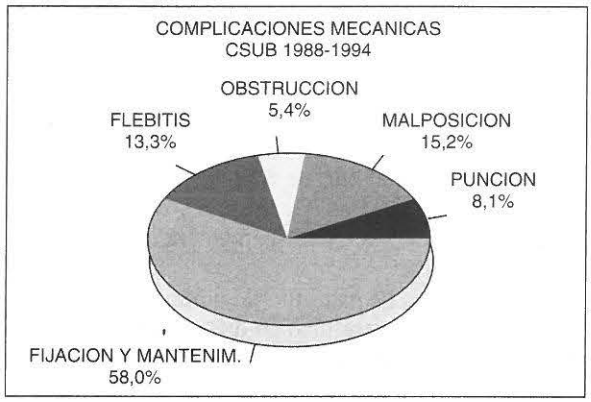

Fig. 1.—Complicaciones mecánicas.

Tabla III

Estudio de complicaciones por punción

Factores de riesgo asociados a complicaciones mecánicas por punción

Variable	*Nº catéteres Complicaciones Sí*	*No*	*Odds ratio Ajustada No*	*Sí*	*Intervalo de confianza*
Lugar de inserción					
Subclavia (referencia)	29	3.369	1		
Femoral	0	765	—	0,0005	—
Basílica	1	477	0,24	0,2344	0,03-2,00
Yugular	0	605	—	0,0003	—
Tiempo de cateterización					
< 5 días (referencia)	20	912	1		
> 6 días	10	4.304	0,10	0,0708	0,03-0,15*
Zona de hospitalización					
UCI (referencia)	4	2.670	1		
CGD	23	1.841	8,34	6,7048	2,06-21,83*
Otros	3	705	2,84	2,6780	0,55-12,99
Area de inserción					
Quirófano (referencia)	15	1.475	1		
Unidades clínicas	15	3.741	0,39	1,1026	0,49-2,49
Luz de catéter					
1 luz (referencia)	9	1.890	1		
2 luces	21	3.038	1,45	1,4276	0,61-3,34
3 luces	0	288	—	0,0011	—

* IC no comprende el valor 1. Diferencia estadísticamente significativa.

so femoral, mientras que la obstrucción (tabla V) se ha asociado de manera significativa solamente en yugular. La vía femoral ha presentado menos problemas de fijación y mantenimiento (tabla VII) en relación a la subclavia. La inserción de catéteres en área quirúrgica ha representado un menor riesgo respecto a las complicaciones asociadas a malposición (tabla IV).

En nuestra serie, las complicaciones obstrucción, flebitis y fijación y mantenimiento (tablas V, VI, VII) no han mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto al tiempo de cateterización.

El tipo de catéter en función del número de luces (tablas III-VII) no se ha asociado a factor de riesgo.

Discusión

La incidencia de complicaciones mecánicas en la serie estudiada ha sido de 6,86%, de las cuales las complicaciones asociadas a fijación y mantenimiento, consideradas de menor trascendencia clínica, representan un 3,98%.

La incidencia de este tipo de complicaciones presenta una gran variabilidad en diferentes trabajos, entre 2 y 12,5%[12, 13]. Estas diferencias pueden ser explicadas en parte por la metodología de registro durante el seguimiento, por la clasificación utilizada y por la experiencia de los diferentes equipos asistenciales en su prevención[14].

La serie estudiada confirma que las complicaciones mecánicas asociadas a cateterización, a pesar de su importancia, ni cuantitativa ni cualitativamente son comparables a las complicaciones infecciosas asociadas a cateterización. Aunque la incidencia de colonización asociada a catéter y de bacteriemia también varía ampliamente en los diferentes estudios publicados[15-19], en una reciente revisión[20] en catéteres venosos centrales utilizados en NPT, el nivel de puntas colonizadas estaba comprendido entre 8 y 26%, mientras que la bacteriemia asociada a catéter de NPT estaba comprendida entre 4 y 25%.

Dentro de los diferentes grupos estudiados, en nuestra serie encontramos un nivel relativamente bajo de complicaciones mecánicas asociadas a punción (0,56%), ya que este tipo de complicación se ha establecido con relativa frecuencia por encima del 3%. Así, considerando distintos tipos de complicaciones asociadas a punción, se ha establecido para neumotórax entre 1 y 6%[21-23], punción arterial un 4%[11]. Aunque se ha indicado que este tipo de complicación mecánica está especialmente relacionado con la experiencia del equipo médico y la técnica empleada[11], es necesario tener en cuenta que su registro es más difícil de realizar en estudios de seguimiento clínico sistemático que en trabajos clínicos puntuales. Por ello, no descartamos que este porcentaje esté infravalorado en nuestra serie.

Tabla IV

Estudio de complicaciones por malposición

Factores de riesgo asociados a complicaciones mecánicas por malposición

Variable	*Nº catéteres Complicaciones Sí*	*No*	*Odds ratio Ajustada No*	*Sí*	*Intervalo de confianza*
Lugar de inserción					
Subclavia (referencia)	38	3.360	1		
Femoral	3	762	0,35	0,46	0,13-1,61
Basílica	6	472	1,12	0,91	0,34-2,45
Yugular	9	596	1,33	1,73	0,78-3,86
Tiempo de cateterización					
< 5 días (referencia)	16	916	1		
> 6 días	40	4.274	0,53	0,48	0,26-0,88*
Zona de hospitalización					
UCI (referencia)	18	2.656	1		
CGD	27	1.837	2,17	3,18	1,57-6,44*
Otros	11	697	2,33	2,91	1,28-6,65*
Luz de catéter					
1 luz (referencia)	21	1.878	1		
2 luces	31	3.028	0,91	0,94	0,50-1,79
3 luces	4	284	1,26	1,46	0,45-4,69
Area de inserción					
Quirófano (referencia)	14	1.476	1		
Unidades clínicas	42	3.714	1,19	1,04	1,02-4,06*

* IC no comprende el valor 1. Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla V

Estudio de complicaciones por obstrucción

Factores de riesgo asociados a complicaciones mecánicas por obstrucción

Variable	*Nº catéteres Complicaciones* *Sí*	*No*	*Odds ratio Ajustada* *No*	*Sí*	*Intervalo de confianza*
Lugar de inserción					
Subclavia (referencia)	13	3.385	1		
Femoral	1	764	0,34	0,65	0,07-5,67
Basílica	1	477	0,54	0,59	0,06-5,30
Yugular	5	600	2,17	3,84	1,22-12,10*
Tiempo de cateterización					
< 5 días (referencia)	1	931	1		
> 6 días	19	4.295	4,12	3,70	0,47-29,19
Zona de hospitalización					
UCI (referencia)	5	2.669	1		
CGD	7	1.857	2,01	2,06	0,54-7,87
Otros	8	700	6,10	6,81	1,91-24,32*
Area de inserción					
Quirófano (referencia)	8	1.482	1		
Unidades clínicas	12	3.744	0,59	1,01	0,36-2,86
Luz de catéter					
1 luz (referencia)	7	1.892	1		
2 luces	12	3.047	1,06	0,83	0,29-2,33
3 luces	1	287	0,94	0,67	0,07-6,11

* IC no comprende el valor 1. Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla VI

Estudio de complicaciones por flebitis

Factores de riesgo asociados a complicaciones mecánicas por flebitis

Variable	*Nº catéteres Complicaciones* *Sí*	*No*	*Odds ratio Ajustada* *No*	*Sí*	*Intervalo de confianza*
Lugar de inserción					
Subclavia (referencia)	1	3.397	1		
Femoral	5	760	22,35	21,41	2,24-204,69*
Basílica	42	436	327,23	241,01	27,06-2146,08*
Yugular	0	605	—	0,02	—
Tiempo de cateterización					
< 5 días (referencia)	17	915	1		
> 6 días	31	4.283	0,39	0,60	0,32-1,15
Zona de hospitalización					
UCI (referencia)	22	2.652	1		
CGD	13	1.851	0,85	1,45	0,68-3,09
Otros	13	695	2,25	2,57	1,19-5,51*
Area de inserción					
Quirófano (referencia)	1	1.489	1		
Unidades clínicas	47	3.709	18,87	2,65	0,32-21,97
Luz de catéter					
1 luz (referencia)	42	1.857	1		
2 luces	6	3.053	0,09	1,09	0,36-3,26
3 luces	0	288	—	0,002	—

* IC no comprende el valor 1. Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla VII

Estudio de complicaciones por fijación y mantenimiento

Factores de riesgo asociados a complicaciones mecánicas por fijación y mantenimiento

Variable	*Nº catéteres Complicaciones* Sí	No	*Odds ratio Ajustada* No	Sí	*Intervalo de confianza*
Lugar de inserción					
Subclavia (referencia)	159	3.239	1		
Femoral	8	757	0,21	0,40	0,19-0,87*
Basílica	17	461	0,75	0,85	0,48-1,52
Yugular	25	580	0,88	1,28	0,80-2,04
Tiempo de cateterización					
< 5 días (referencia)	41	891	1		
> 6 días	168	4.146	0,88	0,73	0,51-1,05
Zona de hospitalización					
UCI (referencia)	49	2.625	1		
CGD	108	1.756	3,29	2,69	1,78-4,04*
Otros	52	656	4,25	3,89	2,49-6,07*
Area de inserción					
Quirófano (referencia)	94	1.396	1		
Unidades clínicas	115	3.641	0,47	0,86	0,62-1,20
Luz de catéter					
1 luz (referencia)	78	1.821	1		
2 luces	127	2.932	1,01	1,00	0,73-1,39
3 luces	4	284	0,33	0,36	0,13-1,10

* IC no comprende el valor 1. Diferencia estadísticamente significativa.

En la prevención de las complicaciones mecánicas, un objetivo básico es determinar previamente el origen y conocimiento de los factores de riesgo. A pesar de que estos factores han sido descritos existen pocos trabajos que los estudien desde una perspectiva multivariante.

Zona de hospitalización

De todos los factores de riesgo introducidos en los cinco modelos de regresión, cabe destacar la variable zona de hospitalización, la cual se ha asociado de manera estadísticamente significativa en todos los modelos y además con una fuerte relación como indica el valor de la odds ratio (tablas III-VII). Los resultados obtenidos confirman, tal como hemos señalado antes, la relación existente entre los servicios donde se utilizan las técnicas de cateterización central y la NP de forma rutinaria de las unidades que no las utilizan habitualmente.

Lugar de inserción

La variable lugar de inserción también es un factor de riesgo con peso, ya que presenta asociación significativa en algunos modelos. Así, al estudiar la flebitis, ésta se ha relacionado de forma estadísticamente significativa en inserción en basílica y femoral.

Recientemente para obviar las complicaciones asociadas al acceso venoso por las vías subclavia y yugular interna, algunos autores[24-26] han propuesto para la cateterización venosa central la utilización del acceso venoso periférico (basílica). En el estudio de Kearns y cols.[26], se establece que cuando en la CVC de acceso periférico se realiza comprobación radiológica (punta del catéter en vena cava) se reduce estadísticamente el riesgo de trombosis, lo cual reduciría también el riesgo de colonización bacteriana del catéter. En este mismo trabajo y a pesar de reducirse también la aparición de flebitis cuando se realiza comprobación radiológica, de 4,3 a 1,8 ajustadas a 100 semanas de cateterización, esta reducción no presentaba significación estadística. Esto pondría de manifiesto que la flebitis asociada a cateterización central de acceso venoso periférico se relaciona con la lesión de la íntima venosa por el largo recorrido del trayecto intravascular y el bajo débito de la red venosa cateterizada.

En una reciente revisión[27] se llega a la conclusión de que la cateterización femoral es una alternativa viable y segura para la administración de NP. Los resultados de nuestra serie señalan que, si bien la incidencia de flebitis asociada a cateterización femoral no es tan elevada como cabría esperar a partir de los trabajos históricos de Moncrief y cols.[28] y de Bansmer y cols.[29] y de otros posteriores[30], su uso está asociado con la aparición de flebitis.

La variable lugar de inserción en el modelo correspondiente a las complicaciones asociadas a fijación y mantenimiento del catéter, mostraba que la cateterización por vía femoral actúa como factor de protección (OR = 0,405; IC_{95}: 0,19-0,87) al ser comparada con la vía subclavia. Este incremento del riesgo por acceso en subclavia (OR = 1, valor referencia) podría deberse a que su registro hacía básicamente referencia a rupturas externas del catéter durante el cambio de líneas y a salidas espontáneas de éste. Las rupturas del catéter, concretamente la conexión del mismo, fueron debidas a la calidad del material en un tipo concreto de catéter, favorecido por el hecho de que en nuestro protocolo, para prevenir complicaciones infecciosas, se recomienda el cambio de líneas dos veces por semana. Las salidas espontáneas del catéter han sido descritas como una complicación relativamente habitual cuando se utiliza el acceso por vena subclavia[31, 32].

En nuestra serie, igual que en muchas revisiones[31, 32], el acceso por vía yugular presenta un riesgo asociado a fijación y mantenimiento superior (OR = 1,27; IC_{95}: 0,80-2,04) a los otros accesos. El hecho de que no muestre asociación significativa reside en que se ha considerado el acceso subclavia como valor de referencia.

Al estudiar la zona de acceso como un riesgo asociado a obstrucción hemos encontrado asociación significativa para el acceso yugular.

Aunque los procesos obstructivos pueden ser relacionados con la precipitación de sales y de nutrientes[33, 34], en la literatura son referenciados básicamente como complicación trombótica[11]. Los problemas de obstrucción en vía central, igual que en el caso de la flebitis, se han asociado con más frecuencia a cateterización por basílica[30] y femoral[35, 36], ya que la obstrucción de la vía subclavia se ha relacionado con una baja incidencia[37] o bien ha sido descrita en situaciones de nutrición parenteral de larga duración, como en el caso de nutrición parenteral domiciliaria[38].

El acceso yugular ha sido descrito ampliamente como una vía de difícil mantenimiento por su localización anatómica y por la dificultad que plantea la movilidad del paciente[39]. Este hecho hace probable que los procesos obstructivos asociados a yugular registrados en nuestra serie hagan referencia a procesos de acodamiento del catéter por movimientos del paciente.

Area de inserción

La variable dicotómica área de inserción ha mostrado asociación estadísticamente significativa en el modelo de regresión de complicaciones mecánicas asociadas a malposición.

La inserción en unidades clínicas presentaba en nuestra serie un riesgo notablemente superior (OR = 2,05; IC_{95}: 1,03-4,06) a la inserción en quirófano. Probablemente esto es debido a una mayor garantía en la técnica de inserción y en el control radiológico posterior en el área quirúrgica. Aunque este tipo de complicaciones no es de los más frecuentes, en nuestra serie su incidencia es del 1,04%, presenta una importancia clínica relevante por la gravedad que comporta, sobre todo en los casos de malposición con extravasación, como en el caso de hemomediastino o del taponamiento cardiaco, el cual se asocia a exitus del enfermo[40].

Tiempo de cateterización

Las complicaciones mecánicas asociadas a tiempo de cateterización, tal como era de esperar, muestran asociación significativa en los modelos de punción y malposición, ya que estas situaciones clínicas se presentan y/o se detectan indefectiblemente en el momento de la inserción o en las fases iniciales de la perfusión. Aunque en algunos casos se ha descrito neumotórax en el plazo de una semana[11] y taponamiento cardíaco días después de su implantación[41].

En el modelo de obstrucción la variable tiempo de cateterización actúa como factor de riesgo (OR = 3,7; IC_{95}: 0,47-29,19) aunque no presenta significación estadística. La serie estudiada presenta un promedio de 12 días de cateterización. En nutriciones parenterales de larga duración, como es el caso de las nutriciones parenterales domiciliarias, se ha tomado el índice de obstrucción por año de cateterización como un indicador de calidad[42].

Luz del catéter

La variable luces del catéter no se asocia, en ninguno de los modelos estudiados, a un incremento del riesgo de complicaciones mecánicas. Este hecho demuestra que la utilización de catéteres de varias luces puede ser una alternativa para minimizar el riesgo de estas complicaciones asociado a la cateterización múltiple.

Bibliografía

1. ASPEN Board of Directors: Routes to deliver nutrition in adults. *JPEN,* 1993, 17 (4) supl:7SA-11SA.
2. Hermann R y Weber F: Delayed pneumothorax: A complication of subclavian vein catheterization. *JPEN,* 1987, 11(2):215.
3. Kaiser CW, Koornick AR, Smith Nej y cols.: Choice of route for central venous cannulation: subclavian or internal jugular vein? A prospective randomized study. *J Surg Oncol,* 1981, 17:345-51.
4. Mailloux R, Delegge M y Kirby D: Pulmonary embolism as a complication of long-term total parenteral nutrition. *JPEN,* 1993, 17:578-582.
5. Campkin TV: Air embolism: placement of central venous catheters. *Anesthesiology,* 1982, 56:406-411.
6. Alhomme PH, Charpentier M, Boudaoud S, Hertzog Ch y Eurin B: Techniques des perfusions veineuses chez l' adulte. *Med Chir Paris, Therap.* 25951, A[10], 4.7.04.
7. Wistbacka J y Nuutinen LS: Catheter - related complications of total parenteral nutrition (TPN): A review. *Acta Anaesthesiol Scand,* 1985, 24:84-88.
8. Francos von Hunefelld CM, Ortiz H y Culebras JM: Vías de acceso venoso centrales. *Nutr Hosp,* 1983, 1:18-23.

9. Friedman BA y Jurgeleit HC: Perforation of atrium by polyethylene CV catheter. *JAMA,* 1968, 203:1141.
10. Delfaque RJ y Campbell C: Cardiac tamponade from central venous catheters. *Anesthesiology,* 1979, 50:249.
11. Zaldumbide J y Santidrián J: Complicaciones de la nutrición parenteral. En: Nutrición Artificial Hospitalaria. VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral: 293-314, Zaragoza, 1989.
12. Fletcher JP y Little JM: Subclavian vein catheterization for parenteral nutrition. *Ann R Coll Surg Engl,* 1988, 70:151.
13. Ang SD y Daly JM: Potential complications and monitoring of patients receiving total parenteral nutrition. En: Rombeau JL, Caldwell MD: *Parenteral Nutrition.* WB Saunder Co: 331 Philadelphia, 1986.
14. Lipman TO: Efficacy and safety of total parenteral nutrition. *Nutrition,* 1990, 6(4):319-329.
15. Kruse JA y Shah NJ: Detection and Prevention of Central Venous Catheter-Related Infections. *Nutr Clin Pract,* 1993, 163-170.
16. Evans Orr y Ryder M: Vascular access devices: perspectives on designs, complications and management. *Nutr Clin Pract,* 1993, 8:145-152.
17. Gil RT, Kruse JA, Thill-Baharozian MC y cols.: Triple-vs single-lumen central venous catheters. A prospective study in a critically ill population. *Arch Intern Med,* 1989, 149:1139-1143.
18. Curry CR y Quie PG: Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med,* 1971, 285:1221-1225.
19. National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial Infection Rates for Interhospital Comparison: Limitations and Possible Solutions. *Control Hosp Epidemiol,* 1991, 12:609-621.
20. León Regidor MA, León Gil C, Mateu A y cols.: Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares en el paciente crítico. Estudio multicéntrico. *Med Intensiva,* 1993, 17:531-544.
21. Wolfe BM, Ryder MA, Nishikawa RA y cols.: Complications of Parenteral Nutrition. *Am J Surg,* 1986, 152:93-99.
22. Herbst CA: Indications, management and complications of percoutaneous subclavian catheters. *Arch Surg,* 1978, 113:1421-1425.
23. Blackett RL: A prospective study of subclavian vein catheters used exclusively for the purpose intravenous feeding. *Br J Surg,* 1978, 65:393-395.
24. Abi-Naider J: Peripherally inserted central venous catheters in critical care. *Heart-Lung,* 1993, 22:428-434.
25. Loughran SC y Borzate M: Peripherally inserted central catheters: A report of 2506 catheter day. *JPEN,* 1995, 19:133-136.
26. Kearns PJ, Coleman S y Wehner JH: Complications of Long-Arm Catheters: A Randomized Trial of Central vs Peripheral Tip Location. *JPEN,* 1996, 20:20-24.
27. Feriedman B, Kanter G y Titus D: Femoral venous catheters: A safe alternative for delivering parenteral alimentation. *Nutr Clin Pract,* 1994, 9:69-72.
28. Moncrief JA: Femoral catheters. *Ann Sur,* 1958, 147:166-169.
29. Bansmer G, Keith D y Tesluk H: Complications following use of indwelling catheter of inferior vena cava. *JAMA,* 1958, 167:1606-1608.
30. Ang SD y Daly JM: Potential complications and monitoring of patients receiving total parenteral nutrition. En: Rombeau JL & Caldwell MD: *Parenteral Nutrition.* Saunders ed.: 331-343, Philadelphia, 1986.
31. Canalejo E, Martín G y Ruiz J: El catéter de subclavia en nutrición parenteral (I). *Nutr Hosp,* 1994, 9:268-274.
32. Canalejo E, Martín G y Ruiz J: Dificultades y problemas asociados con la implantación de catéter en subclavia (II). *Nutr Hosp,* 1994, 9:275-278.
33. Pomerance HH y Rader RE: Crystal formation: A new complication of total parenteral nutrition. *Pediatrics,* 1973, 52:864-866.
34. Niemiec PW y Vanderveen TW: Compatibility considerations in parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm,* 1984, 41:893-911.
35. Moncrief JA: Femoral Catheters. *Ann Surg,* 1958, 147:166-169.
36. Bansmer G, Keith D y Tesluk H: Complications following use of indwelling catheters of inferior vena cava. *JAMA,* 1958, 167:1606-1609.
37. Grant JP: En: *Hanbook of Total Parenteral Nutrition.* Saunders ed.: 61-62, Philadelphia, 1980.
38. Rennington CR: Central vein thrombosis during home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition,* 1995, 14(supl 1):52-55.
39. Carrera MJ y Gómez D: Catéteres intravasculares. *Ciencia Pharmaceutica,* 1992, 2:329-346.
40. Santacana E, Casas JI y cols.: Taponamiento cardíaco: una complicación fatal de la nutrición parenteral. *Nutr Hosp,* 1993; 8(1):38-42.
41. Silberman H: Parenteral Nutrition: The Glucose System. En: *Parenteral and Enteral Nutrition.* Appleton & Lange ed.: 223-264, Norwalk, 1989.
42. Bouletreau: The optimal infusion line for home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition,* 1995, 14(suppl 1):56-58.

NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 41-49
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

Alteraciones morfológicas en rata gestante, inducidas por el valproato y su administración conjunta con ácido folínico o S-adenosilmetionina

N. Ubeda-Martín*, E. Alonso-Aperte*, M. Achón*, G. Varela-Moreiras*, J. Puerta** y J. Pérez de Miguelsanz

* *Departamento CC. Biomédicas. Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad San Pablo-CEU. Madrid.*
** *Departamento CC. Morfológicas I. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España.*

Resumen

Los defectos de tubo neural (DTN) son anomalías congénitas graves con etiología multifactorial, incluyendo efectores tanto genéticos como ambientales (ej., dieta y/o fármacos). El ácido valproico (VPA) es un fármaco antiepiléptico de uso frecuente, que tiene un carácter potencial teratogénico, y capacidad de inducción de DTN y otras malformaciones menos severas. Sin embargo, el mecanismo de acción del VPA no está bien establecido, y se ha propuesto que interfiere con el ciclo de los folatos y, por tanto, con el de la metionina/metilación, posiblemente a través de un bloqueo metabólico en algún biomarcador clave del ciclo, como podrían ser la S-adenosilmetionina (SAM) y el ácido fólico (AF).

El objetivo del presente estudio es el de analizar los cambios morfológicos e histológicos que se pueden originar en un modelo experimental de alto riesgo tras la administración de VPA, y para la inducción de DTN y otras malformaciones. Además, se evalúa el papel protector tras la administración de ácido folínico, 5-formiltetrahidrofolato (FOL), y S-adenosilmetionina (SAM). Para ello, se utilizan ratas «Wistar» gestantes, que se clasifican de acuerdo con el siguiente tratamiento: I) VPA (300 mg/kg/d, en los días 8, 9, 10 de gestación); II) VPA (300 mg/kg/d en los días 8, 9, 10 de gestación) + FOL (4 mg/kg/d i.p. en los días 8, 9, 10 de gestación); III) VPA (300 mg/kg/d en los días 8, 9, 10 de gestación) + SAM (10 mg/kg/d, días 1-10 de gestación); IV) control (sin tratamiento).

El VPA disminuye un 25% el índice de fertilidad en relación con el grupo control, aumenta el número de reabsorciones por madre (1,3 ± 0,5 frente a 1,0 ± 0,5), y

Correspondencia: Gregorio Varela Moreiras.
Sección Nutrición y Bromatología.
Dpto. CC. Biomédicas.
Facultad de CC. Experimentales y Técnicas.
Universidad San Pablo CEU.
Urb. Montepríncipe.
Ctra. Boadilla del Monte, km. 5,300.
28668 Boadilla del Monte, Madrid.
Tel.: (91) 372 47 26/372 47 51.
Fax: (91) 351 04 96-351 04 75.

Recibido: 24-IV-1997.

Aceptado: 31-VIII-1997.

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS INDUCED BY VALPROATE AND ITS CONCOMITANT ADMINISTRATION OF FOLIC ACID OR S-ADENOSYLMETHIONINE IN PREGNANT RATS

Abstract

Neural tube defects (NTD) are serious congenital abnormalities that have a multifactorial etiology, including both genetic and environmental effectors (for example, diet and/or drugs). Valproic acid (VPA) is a frequently used anti-epileptic drug that has a potentially teratogenic character, as well as the capacity for inducing NTD and other less serious malformations. However, the mechanism of action of VPA has not been clearly established, and it has been suggested that it interferes in the folate cycle and therefore, with the methionine/methylation, possibly through a metabolic blocking of some biomarker that is a key of the cycle, such as for example S-adenosylmethionine (SAM) and folic acid (FA).

The objective of the present study is to analyze the morphological and histological changes, which can occur in a high risk experimental model after the administration of VPA as well as for the induction of NTD and other malformations. In addition, the protective roles of the administration of folic acid, 5-formyltetrahydrofolate (FOL) and S-adenosylmethionine (SAM) are assessed. For this pregnant «Wistar» rats classified according to the following treatments: 1) VPA (300 mg/kg/day on days 8, 9, and 10 of the pregnancy); II) VPA (300 mg/kg/day on days 8, 9, and 10 of the pregnancy) and FOL (4 mg/kg/day i.p. on days 8, 9, and 10 of the pregnancy); III) VPA (300 mg/kg/day on days 8, 9, and 10 of the pregnancy) + SAM (10 mg/kg/day, on days 1-10 of the pregnancy); IV) CONTROL (no treatment).

VPA decreases the fertility index by 25% compared to the control group, it increases the number of reabsorptions by mother (1.3 ± 0.5 vs. 1.0 ± 0.5), and decreases the number of fetuses compared to the control (9.0 ± 1.4 vs. 12.6 ± 0.9). In the VPA + FOL group, the numbers for these parameters approach those of the control group, and the VPA + SAM group is no different from the VPA group, showing no protective factors. With respect to the bone alterations observed, when these are grouped according to whether they affect the skull, trunk, and extremities, it is seen that there are no significant differences bet

disminuye el número de fetos respecto al control (9,0 ± 1,4 frente a 12,6 ± 0,9). En el grupo VPA + FOL, los valores para estos parámeros se aproximan a los del grupo control, mientras que el grupo VPA + SAM no se diferencia del grupo VPA, sin observarse efectos protectores. En cuanto a las alteraciones óseas observadas, al agruparlas según afecten al cráneo, tronco y extremidades, se encuentra que no hay diferencias significativas entre los grupos. El estudio histológico y el análisis inmunohistoquímico muestra alteraciones en el hígado en todos los grupos tratados, con menor presencia de linfocitos T en el grupo VPA, y mayor presencia de células de Kupffer. Los resultados se discuten en relación, primero, al efecto «per se» del VPA en la interferencia del ciclo de la metionina/metilación, y segundo, cómo el ácido fólico y/o la S-adenosilmetionina logran mejorar o no alguno de los efectos perjudiciales inducidos por el VPA.

(*Nutr Hosp* 1998, 13:41-49)

Palabras clave: *Rata gestante. Valproato. Acido folínico. S-adenosilmetionina.*

ween the groups. The histological study and the immunohistochemical analysis show liver alterations in all groups treated, and a lower number of lymphocytes in the VPA group, and a greater number of Kupffer cells. The results are discussed in relation to, first, the effect of VPA *per se* in the interference of the methionine/methylation cycle, and secondly, with regard to how folic acid and/or S-adenosylmethionine can improve or not some of the harmful effects induced by VPA.

(*Nutr Hosp* 1998, 13:41-49)

Key words: *Pregnant rat. Valproate. Folic acid. S-adenosylmethionine.*

Introducción

Los defectos de tubo neural (DTN) son anomalías que se producen en el sistema nervioso central durante el desarrollo gestacional. Incluyen malformaciones severas como anencefalia, meningocele, raquisquisis y espina bífida. La prevalencia de estos defectos es bastante alta, de forma que el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC[1]) ha estimado que en el año 1994 se produjeron en España 0,9 casos de anencefalia y 2,9 casos de espina bífida por cada 10.000 nacimientos.

La etiología de los DTN es multifactorial, estando implicados en ella tanto factores genéticos como ambientales. Uno de los factores ambientales más importantes es la dieta, y en ella la biodisponibilidad de ciertos nutrientes esenciales como el ácido fólico o la vitamina B_{12}[2]. También constituyen un factor de riesgo importante la ingesta de fármacos antiepilépticos que contienen valproato (ácido 2-propil-pentanoico) como principio activo, ya que esta droga es un potente teratógeno que induce malformaciones severas en humanos[3-5], en roedores[6-8] y, además, se comporta como un antifolato[9].

Aunque el mecanismo de acción del valproato aún no es bien conocido, se piensa que existe una acumulación de la droga en el neuroepitelio[10]. A nivel molecular se cree que el valproato interacciona con el ciclo de los folatos y, en general, con el ciclo de la metionina/metilación (fig. 1), ya que este fármaco reduce los niveles plasmáticos del ácido fólico[11]. Además, se ha comprobado que la tasa de exencefalia inducida por valproato se incrementa cuando existe una deficiencia nutricional en ácido fólico[12]. Ambos ciclos son muy importantes para la funcionalidad celular, ya que a través de ellos se produce la síntesis de purinas y pirimidinas y la metilación de compuestos como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos a partir de la donación de un grupo metilo de la molécula de S-adenosilmetionina (SAM).

Por estudios epidemiológicos en humanos se sabe que el ácido fólico disminuye eficazmente la tasa de DTN, previniendo tanto la recurrencia como la ocurrencia de estos defectos[13, 14], y por ello en Estados Unidos se ha planificado una política de prevención de los DTN mediante la fortificación del grano del cereal con 140 µg de ácido fólico/100 g de alimento.

La cuestión es cómo esta vitamina puede lograr dicha prevención. Según Scott y cols.[15] existen dos posibilidades:

— El ácido fólico corrige una deficiencia dietética.

— El ácido fólico contribuye a superar un bloqueo metabólico.

En un intento de esclarecer si la deficiencia en ácido fólico participa en la etiología de los DTN, algunos autores[16-20] han examinado los niveles de folatos del suero de madres gestantes con un feto afectado por DTN, y no encontraron diferencia con los niveles de mujeres no embarazadas. Heid y cols.[21] confirman que una deficiencia en ácido fólico, por sí misma, no es la causa de inducción de DTN en ratones. Por tanto, actualmente se apunta a un error metabólico como causa de los DTN, inducido o no por un incorrecto estatus nutricional.

Todo ésto, unido a demostraciones recientes de que la metionina, otro componente del ciclo de la metilación, disminuye significativamente las tasas de DTN en modelos animales[22-24], y que se han encontrado alteraciones en los niveles de homocisteína y vitamina B_{12} en madres afectadas por DTN[25-27] lleva a sospechar la participación de diversos factores en la etiología de los DTN. Además, según otros autores[28, 29], la metionina, por sí misma, es el nutriente crítico, y el ácido fólico y la vitamina B_{12} afectan a la tasa de DTN porque son

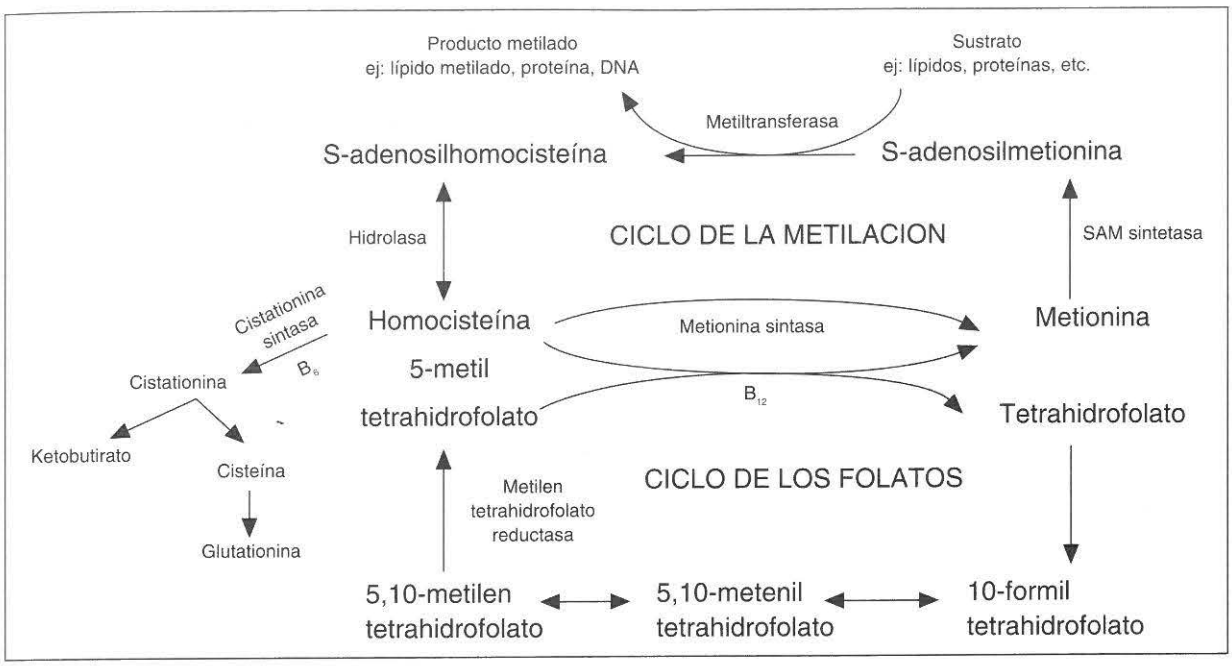

Fig. 1.—Ciclo de la metilación y de los folatos modificado de Scott y cols.[15] y Adams y cols.[26].

sustrato y cofactor de la metionina sintasa, enzima que regula la remetilación de homocisteína a metionina.

En nuestro trabajo tenemos como objetivo evaluar algunos de los posibles factores que participan en la etiología de los DTN creando un modelo animal considerado de alto riesgo para estos defectos y otros tipos de malformaciones mediante la administración de valproato, y analizar la posible prevención de las anomalías encontradas mediante la administración de dos intermediarios del ciclo de la metilación, el ácido folínico (un derivado del ácido fólico) y la S-adenosilmetionina (biomarcador clave en el ciclo de la metilación).

Material y métodos

En este estudio se han empleado 47 ratas hembras de la cepa Wistar obtenidas del Animalario del Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC), Madrid.

Los animales se mantuvieron en jaulas individuales que se alojaron en una habitación termorregulada a 22-24 °C con un ciclo de luz de 12 horas.

Para llevar a cabo el cruzamiento se colocaron 5 ratas con 1 macho por jaula, manteniéndose en las condiciones anteriores durante toda la noche. La mañana siguiente se comprobó la presencia de espermatozoides, mediante la realización de un frotis vaginal, y el resultado positivo era tomado como indicativo de preñez, día 1. En este caso, las hembras se devolvían a sus jaulas individuales originales donde se mantenían durante el período gestacional, pesándolas cada 3 días.

Durante todo el experimento las ratas fueron alimentadas con una dieta estándar de laboratorio (Panlab, S.A., Barcelona).

El total de hembras se dividió en cuatro grupos de acuerdo a un tratamiento específico:

- Valproato (VPA): 16 ratas tratadas con 300 mg/kg de peso corporal/día de valproato sódico (sigma), inyectado subcutáneamente en los días 8, 9 y 10 de gestación.
- Valproato + folínico (VPA + FOL): 11 ratas tratadas con 300 mg/kg de peso corporal/día de valproato sódico (Sigma) inyectado subcutáneamente, en los días 8, 9 y 10 de gestación + 4 mg/kg de peso corporal/día de ácido folínico (Sigma) inyectado intraperitonealmente, en los días 8, 9 y 10 de gestación.
- Valproato + S-adenosilmetionina (VPA+SAM): 11 ratas tratadas con 300 mg/kg de peso corporal /día de valproato sódico (Sigma) inyectado subcutáneamente, en los días 8, 9 y 10 de gestación + 10 mg/kg de peso corporal/día de S-adenosilmetionina (Europharma) inyectada intramuscularmente, durante los 10 primeros días de gestación.
- Control: 9 ratas no tratadas.

Los fetos fueron extraídos el día 21 de gestación (un día antes del nacimiento). Se realizó un recuento del número de implantaciones y de reabsorciones, y los fetos vivos fueron medidos y pesados. Posteriormente fueron fijados en formaldehído al 10% para el estudio morfológico, que incluyó:

— Análisis macroscópico externo: observación bajo lupa de la región occipital del cráneo, dorso del tronco, dedos de las extremidades anteriores y posteriores, cola, paladar, ojos y orejas de los fetos.

— Análisis macroscópico interno: estudio bajo lupa de las vísceras, previamente extraídas, y estudio del esqueleto, siguiendo la técnica de tinción azul alcian-alizarina roja modificada a partir de Wassersug[30],

en la que se quitó la piel a los fetos, se sumergieron en una solución de azul alcian al 0,01% durante 14 horas, se pasaron a alcohol absoluto y se mantuvieron 4 días, tras los cuales se sumergieron en una solución de alizarina al 0,3% durante 4 horas. Posteriormente los fetos se transparentaron en hidróxido potásico al 2% durante 15 días y se pasaron a gliceroles de gradación ascendente (20, 50 y 80%), 2 días cada glicerol, hasta conservarlos en glicerina pura.

— Análisis microscópico de los tejidos:

a) Histología. Los fetos fueron decalcificados en ácido tricloroacético durante 10 días, deshidratados en alcoholes de gradación ascendente (70, 80, 90, 96 y 100°) un día en cada alcohol, excepto en el alcohol absoluto donde se mantuvieron 5 días (3 cambios), y en butanol durante 5 días (3 cambios). Posteriormente fueron incluidos en parafina, donde se mantuvieron 7 días (3 cambios), tras los cuales se realizó el bloque para cortarlos en secciones parasagitales de 7 µm en un microtomo.

Las secciones obtenidas fueron desparafinadas en xileno e hidratadas en alcoholes descendentes (hasta 70°). Se tiñeron con tres técnicas distintas: hematoxilina-eosina, y mezclas tricrómicas como azan y VOF. Los portaobjetos con los cortes se deshidrataron en alcoholes ascendentes, carbol-xileno y xileno, y fueron montados con Eukitt para su posterior visualización al microscopio.

b) Inmunohistoquímica. Los hígados fetales fueron cortados directamente en frío en un criostato, tras hacerlos pasar por baños de sacarosa al 10, 20 y 30%. Las secciones se lavaron con PBS (phosphate buffered saline), pH = 7,4, se eliminó la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 0,3% y se procedió al marcaje a 4 °C durante toda la noche, con cada uno de los dos anticuerpos primarios utilizados:

- *Mouse Anti-Rat Macrophages,* 1/400, específico para células de Kupffer.
- *Mouse Monoclonal Antibody to Rat Thymocyte and T Cells,* 1/50, específico para linfocitos T.

Posteriormente las secciones se lavan con PBS y se aplica el anticuerpo secundario: *Affini Pure Rabbit Anti-Mouse Ig G,* 1/50, durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lava nuevamente en PBS y se aplica el anticuerpo terciario: *Peroxidase-anti-peroxidase,* 1/500, durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lava en PBS y se revela con Diaminobenzidina (DAB) al 0,06%. Posteriormente las secciones se deshidratan con alcoholes ascendentes, carbol-xileno y xileno y se montan con Eukitt.

Se realizó un contaje de las células marcadas directamente sobre fotografías expresando los datos como número de células/mm^2.

En el análisis estadístico de los datos se empleó la χ^2 para el índice de gestación y las alteraciones óseas, tomando como valores esperados los encontrados en el grupo control, y la t de Student para el resto de parámetros.

Resultados

El análisis de determinados parámetros gestacionales (tabla I) muestra que el valproato disminuye el índice de fertilidad desde un 100% del grupo control hasta un 75% del grupo VPA. También aumenta el número de reabsorciones por madre desde 1,0 ± 0,5 del grupo control hasta 1,3 ± 0,5. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas. En cambio, se ha comprobado que el valproato disminuye significativamente el número de fetos por madre respecto al grupo control (9,0 ± 1,4 frente a 12,6 ± 0,9). Al analizar el peso y la longitud fetal se observa que los fetos VPA son mayores significativamente en el peso (3,7 ± 0,05 g frente a 3,4 ± 0,03 g) y no poseen diferencias en la longitud (37,5 ± 0,2 mm frente a 37,4 ± 0,1 mm) respecto a los fetos control.

El ácido folínico administrado junto con el valproato, aproxima los valores de estos parámetros gestacionales a los del grupo control (90% de índice de fertilidad, 9,2 ± 1,4 fetos por madre y 1,2 ± 0,4 reabsorciones por madre), pero, excepto para el índice de fertilidad, siguen distinguiéndose significativamente de los del grupo control. El peso de los fetos VPA + FOL es significativamente menor que el de los

Tabla I

Parámetros gestacionales

Grupo	*I. fertilidad*	*Reabsorciones madre*	*N.° fetos/ madre*	*Peso (g)*	*Longitud vertex-coccix (mm)*
VPA	75	1,3 ± 0,5	9,0 ± 1,4*	3,7 ± 0,05*	37,5 ± 0,2
VPA + FOL	90	1,1 ± 0,3	9,8 ± 1,1*	3,6 ± 0,04 *#	37,5 ± 0,1
VPA + SAM	90	1,2 ± 0,4	9,2 ± 1,4*	3,3 ± 0,05*#	36,8 ± 0,2*#&
Control	100	1,0 ± 0,5	12,6 ± 0,9	3,4 ± 0,03	37,4 ± 0,1

Significación estadística: * $p < 0,05$ del grupo control.
# $p < 0,01$ del grupo VPA.
& $p < 0,01$ del grupo VPA + FOL.

I. fertilidad = índice de fertilidad = $\frac{\text{n.° madres con fetos vivos}}{\text{n.° madres totales}} \times 100$

fetos VPA (3,6 ± 0,04 g frente a 3,7 ± 0,05 g) y significativamente mayor que el de los fetos control (3,6 ± 0,04 frente a 3,4 ± 0,03 g).

Los valores de los parámetros gestacionales en el grupo VPA + SAM son similares a los del grupo VPA, aumentando el número de reabsorciones por madre (1,2 ± 0,4 frente a 1,0 ± 0,5) y disminuyendo tanto el número de fetos por madre (9,2 ± 1,4 frente a 12,6 ± 0,9) y el índice de fertilidad (90 frente a 100%), como el peso (36,8 ± 0,2 g frente a 37,4 ± 0,1 g) y la longitud fetales (3,3 ± 0,05 mm frente a 3,4 ± 0,03 mm) respecto al grupo control.

Todas las alteraciones óseas encontradas se agruparon en tres, según la región anatómica sobre la que aparecen: aquellas que afectan al cráneo, aquellas que afectan al tronco y aquellas que afectan a las extemidades. En las figuras 2, 3 y 4 podemos observar ejemplos de alteraciones para cada una de las regiones. En la tabla II se comprueba que para todos los defectos no existen diferencias significativas entre los grupos, aunque el grupo VPA + SAM posee un porcentaje de fetos alterados mayor que el resto de los grupos en los tres defectos, siendo su distribución esperada claramente distinta de la observada.

En general, puede comprobarse que los grupos más afectados son el grupo VPA y el VPA + SAM, mientras que el ácido folínico aproxima el porcentaje de alteraciones a los valores control, así como el defecto que más aparece en todos los grupos es aquel que afecta al tronco.

En cuanto al estudio histológico, solamente han sido detectadas alteraciones en el hígado. Mediante el empleo de técnicas histológicas convencionales, ha podido observarse en secciones de este órgano, que aparecían una serie de células distintas a los hepatocitos, con núcleo más pequeño y más denso, y que se presentaban de forma más numerosa en los grupos tratados que en el control.

Por el análisis inmunohistoquímico se puede asegurar que entre estas células se encuentran células de Kupffer y linfocitos T. En la tabla III puede comprobarse que el número de células de Kupffer es significativamente mayor en los tres grupos tratados que en el control, lo que se observa igualmente en la figura 5. Respecto a los linfocitos T, el grupo VPA se distingue significativamente del resto de los grupos por poseer un número menor de esta estirpe celular.

Discusión

El estudio del efecto del valproato en la gestación muestra que dicho fármaco disminuye significativamente el número de fetos por madre respecto al grupo control, y aumenta el número de reabsorciones por madre, aunque esta diferencia no resulta significativa. Todo ello se traduce en un índice de fertilidad de 75% en el grupo VPA frente al 100% del grupo control. Sin embargo, tanto el peso como la longitud vertex-cóccix de los fetos del grupo VPA son mayores significativamente que los del grupo control. Esto indicaría que la droga afecta a los primeros estadios del desarrollo, impidiendo la implantación de los embriones o favoreciendo posteriormente las reabsorciones, pero que si los embriones logran implantarse normalmente y supe-

Tabla II

Alteraciones óseas

Grupo	*Fetos totales*	*Fetos def. cráneo*	*% def. cráneo*	*Fetos def. tronco*	*% def. tronco*	*Fetos def. extremidades*	*% def. extremidades*
VPA	57	10	18	23	40	12	21
VPA + FOL	42	5	12	12	29	9	21
VPA + SAM	39	7	18	24	62	15	38
Control	49	4	8	14	29	6	12

Def. = defectos.

Tabla III

Número de células por mm²

Grupo	*N*	*Células de Kupffer*	*N*	*Linfocitos T*
VPA	15	91,48 ± 25,12*	14	11,60 ± 3,01
VPA + FOL	15	109,60 ± 11,96*	13	34,44 ± 10,38#
VPA + SAM	15	106,20 ± 18,85*	14	49,70 ± 12,54#
Control	16	27,17 ± 13,74	12	33,36 ± 5,84#

Significación estadística: * $p < 0,01$ del grupo control.
# $p < 0,05$ del grupo VPA.
N = número de observaciones.

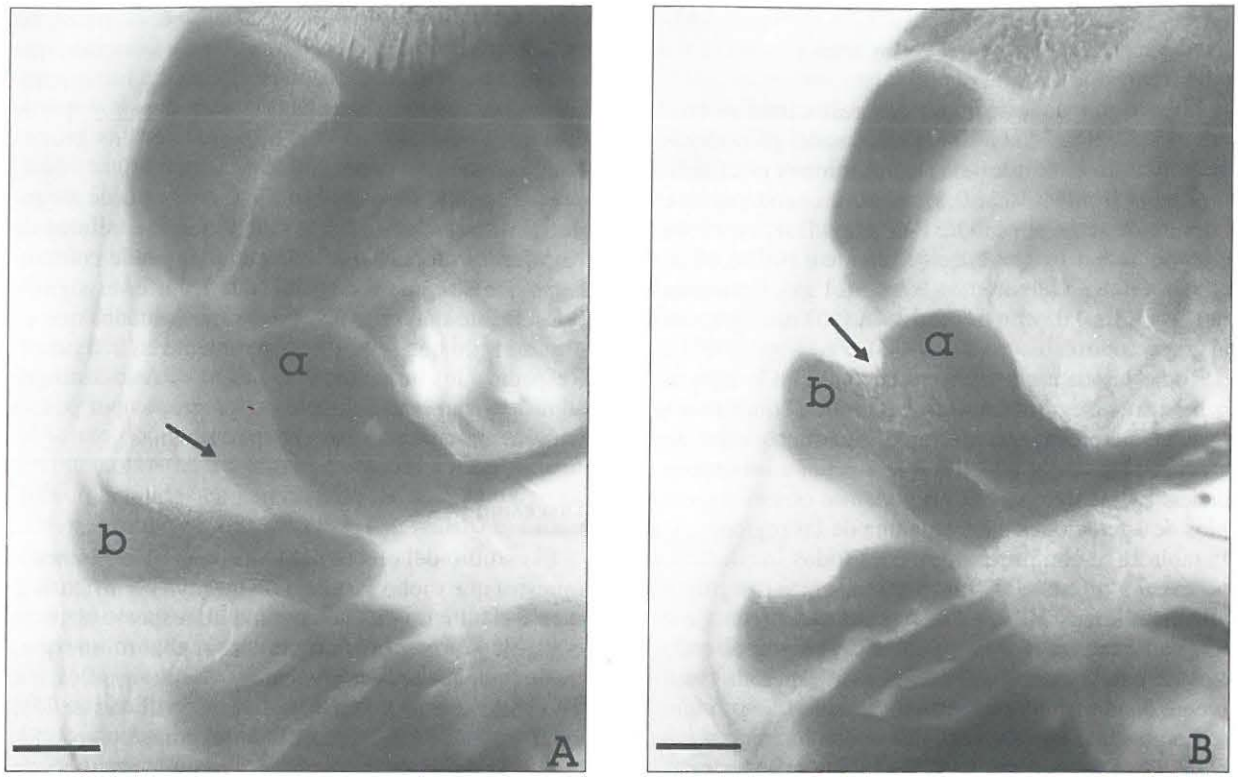

Fig. 2.—Visión lateral del cráneo, donde se observan los huesos exoccipital (a) y atlas o 1ª vértebra cervical (b). La flecha señala en A el espacio existente entre estos huesos, y en B la fusión de ambos. A = control, B = VPA + SAM. La barra corresponde a 1 mm.

ran estas alteraciones tempranas, su desarrollo y organogénesis es normal, llegando incluso a alcanzar mayores dimensiones que los fetos del grupo control.

El valproato también induce una serie de anomalías óseas. Aunque el análisis estadístico de las alteraciones muestra que el porcentaje de afectados en el grupo VPA no se diferencia significativamente del grupo control, es mayor en el primer grupo, apareciendo en él, además, los defectos más severos. Según Padmanabhan y Hameed[31] estos defectos aparecen porque existe una interdependencia entre el tubo neural y el mesodermo paraxial durante el desarrollo y, por ello, el valproato afecta a ambos. Menengola y cols.[32], además, hacen referencia a la existencia de una especifi-

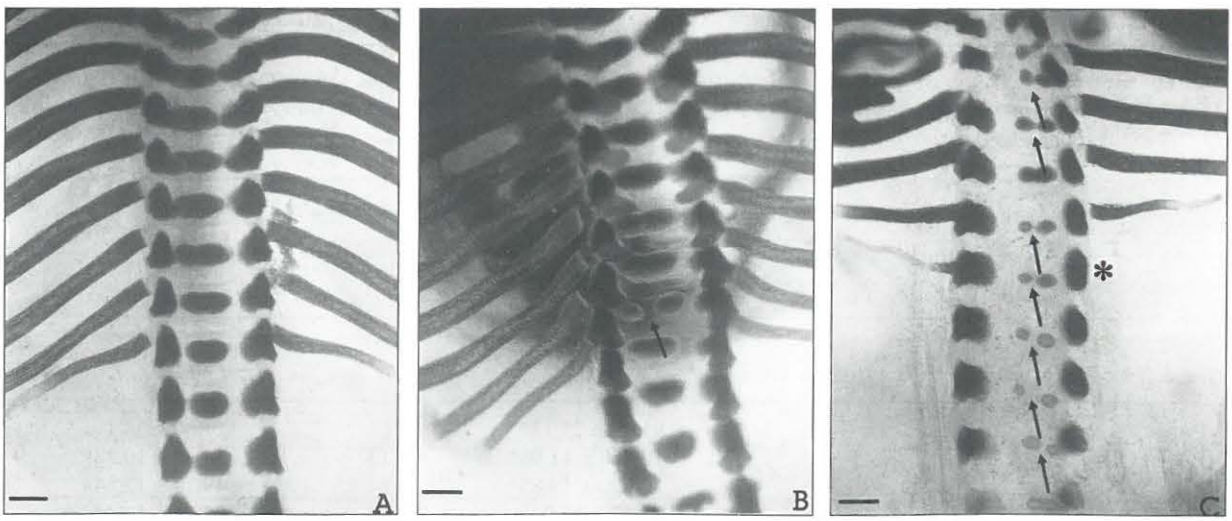

Fig. 3.—Visión dorsal de la región torácica y lumbar de la columna vertebral. En A se observa que los centros vertebrales de todas las vértebras se encuentran osificados, mientras que en B y C las flechas señalan centros vertebrales que no han completado su osificación. El asterisco indica la ausencia de la decimotercera costilla del lado derecho. A = control, B = VPA + SAM, C = VPA. La barra corresponde a 1 mm.

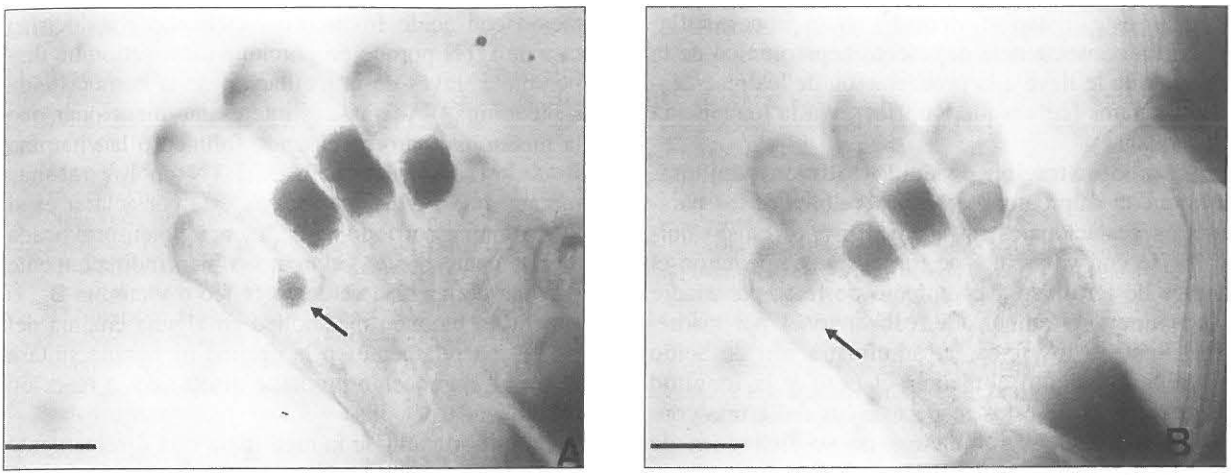

Fig. 4.—Visión dorsal de la extremidad anterior. La flecha indica en A el centro de osificación del 5.º metacarpiano y en B la ausencia de este centro. A = control, B = VPA + SAM. La barra corresponde a 1 mm.

cidad segmentaria del efecto del valproato sobre el esqueleto axial, de forma que estos autores aseguran que existe un patrón de malformaciones características estrictamente relacionado con el período del desarrollo del tratamiento. Esto sería una posible explicación para justificar el predominio de los defectos del tronco en todos los grupos en el presente estudio.

En el hígado, el valproato parece que estimula el aumento del número de células de Kupffer y la disminución del número de linfocitos T. Esto puede deber-

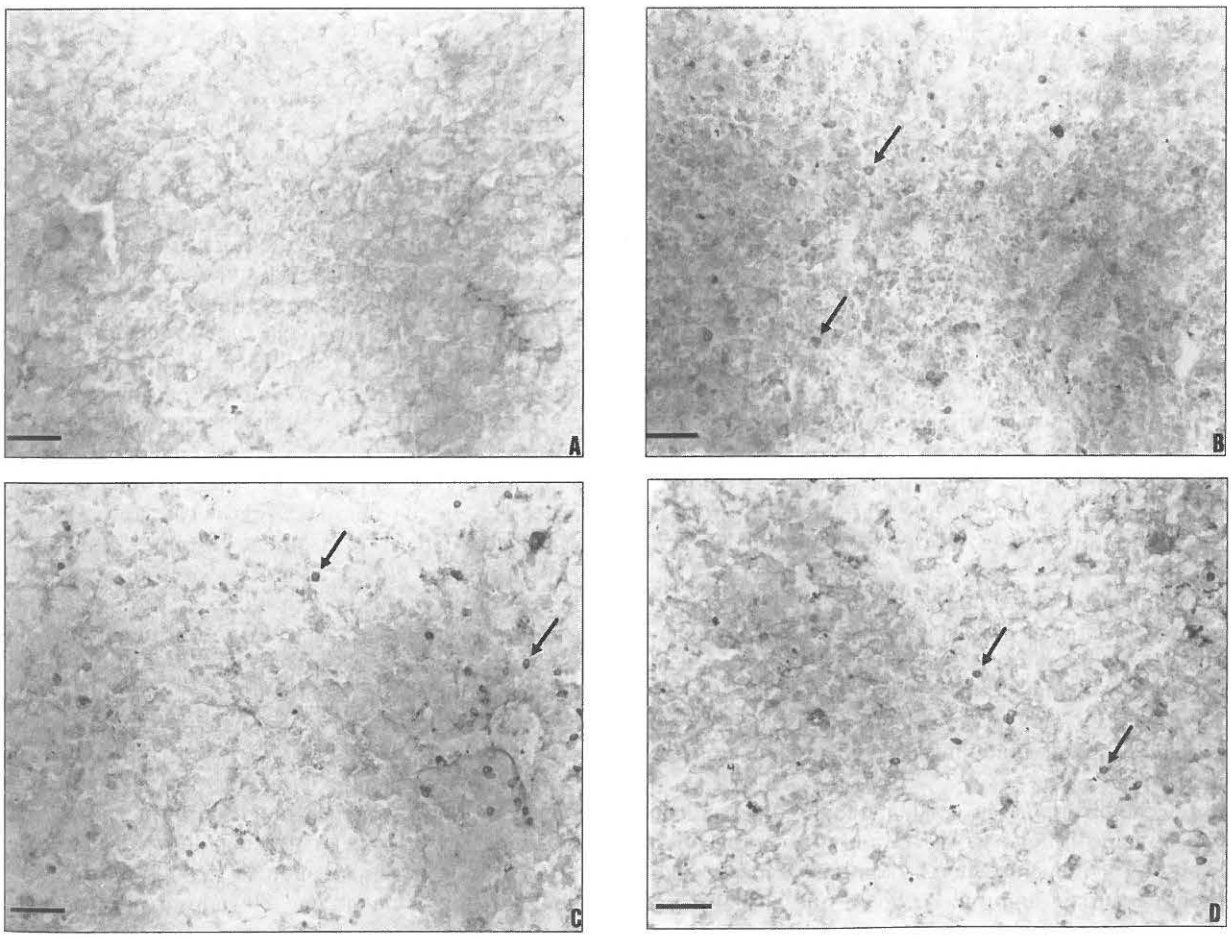

Fig. 5.—Secciones hepáticas fetales marcadas con el anticuerpo Mouse Anti-Rat Macrophages. Las flechas señalan células de Kupffer marcadas específicamente. A = control, B = VPA, C = VPA+FOL, D = VPA + SAM. La barra corresponde a 50 µm.

se a que este órgano se encuentra en un proceso inflamatorio, consecuencia del efecto hepatotóxico de la droga, que le lleve a la proliferación de los macrófagos tisulares (células de Kupffer), y a la leucopenia observada.

La administración de ácido folínico conjuntamente con valproato, mejora los valores de los parámetros gestacionales respecto al grupo tratado únicamente con valproato, de forma que aumentaron el índice de fertilidad y el número de fetos por madre y disminuyó el número de reabsorciones por madre. En cuanto a los fetos, la administración de ácido folínico consiguió aumentar el peso y la longitud vertex-cóccix de éstos respecto a los del grupo control, aunque estos parámetros no se distinguen de los del grupo VPA.

Las alteraciones óseas en el cráneo, tronco y extremidades descendieron respecto a las del grupo VPA, aunque no de forma significativa. Entre ellas destacan los defectos en el tronco.

En el hígado, el ácido folínico aumenta el número de células de Kupffer lo que indicaría que no protege del efecto tóxico del valproato, y mantiene el número de linfocitos T a niveles similares a los del grupo control.

Cuando se administra S-adenosilmetionina conjuntamente con valproato se observa que el número de fetos y las reabsorciones por madre poseen valores muy similares a los del grupo tratado únicamente con valproato. En cuanto a los fetos, tanto el peso como la longitud vertex-cóccix de éstos se distinguen significativamente por tratarse de los valores más pequeños de los cuatro grupos, lo que indicaría que puede haberse dado un pequeño retraso en el desarrollo general.

En el grupo VPA + SAM también es característico que los defectos óseos son más numerosos que en los otros grupos, aunque el análisis estadístico no muestre diferencias significativas.

En el hígado, la administración de S-adenosilmetionina posee el mismo efecto que la de ácido folínico, aumentando el número de células de Kupffer y manteniendo el número de linfocitos T a niveles no significativamente diferentes de los del grupo control.

Aunque el ácido folínico no modifica significativamente los parámetros gestacionales y óseos producidos por el valproato, claramente existe una mejoría en éstos. Esto está en consonancia con el estudio de Trotz y cols.[33] y con el de Elmazar y cols.[34], en el cual el ácido folínico era administrado en combinación con vitamina B_6 y B_{12}.

En cambio, también existen trabajos que indican que el ácido folínico no posee un efecto preventivo sobre DTN inducidos por la administración de valproato[35, 36]. Esto, unido al hecho de que la metionina es indispensable para el cierre del tubo neural[37] y que disminuye significativamente los DTN en modelos animales[24], lleva a pensar que la suplementación con ácido folínico o fólico puede reducir la tasa de DTN porque proporciona más metionina disponible a través de la metilación de la homocisteína a metionina[28]. Además, es interesante mencionar que la metionina, pero no el ácido folínico o la vitamina B^{12}, altera la frecuencia de DTN en los ratones mutantes *Axd*[38]. Lo que todavía está por aclarar es si la metionina corrige una deficiencia, bien provocada directamente por el valproato o bien indirectamente por una deficiencia en ácido fólico o vitamina B_{12}, o supera un bloqueo metabólico en alguna enzima del ciclo, concretamente en la enzima metionina sintasa al ser el aminoácido producto directo de la reacción catabolizada por ella.

La importancia de la metionina está directamente relacionada con la metilación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Concretamente, se sabe que la metilación de proteínas que van a formar parte de los microfilamentos de las células de la placa neural es necesaria para el correcto funcionamiento de estos microfilamentos y, por lo tanto, para el proceso de plegamiento de la placa neural para constituir el tubo neural[39]. Si esto es así, la S-adenosilmetionina, al ser la molécula donadora de los grupos metilo, corregiría las alteraciones producidas en dicho plegamiento y en el cierre del tubo neural en general. Sin embargo, esta acción no puede ser evaluada al no haber aparecido ningún DTN.

Lo que sí se puede evaluar es el efecto de la administración de valproato + S-adenosilmetionina sobre las alteraciones óseas: se sabe que la deficiencia en metionina provoca una anomalía en el desarrollo de los somitos y, por tanto, en el desarrollo del sistema esquelético de la línea media[39]. Esta anomalía no se previene por la administración de S-adenosilmetionina, por lo que puede pensarse que el metabolito importante es la metionina, o que la S-adenosilmetionina no atraviesa la placenta, atribuyéndole los efectos perjudiciales sobre el desarrollo al valproato.

El hecho de que no haya aparecido ningun DTN puede ser debido a la dosis del teratógeno empleada: 300 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, esta dosis fue elegida porque no provoca efectos letales ni alta toxicidad en las ratas gestantes, así como por no inducir graves alteraciones en el desarrollo, ya que dosis de 400 mg/kg inducen en la rata Sprague-Dawley un marcado aumento en el número de reabsorciones, y si se emplean dosis elevadas, como 600 mg/kg, el porcentaje de reabsorciones es del 100%, con lo que no se obtendría ningún feto vivo[7]. Además, las dosis deben ser equiparables a los niveles plasmáticos terapeúticos humanos. Estos suelen encontrarse en un rango de 50 a 100 µg/ml. Dosis de 400 mg/kg en rata dan lugar, después de 1 hora de la administración, a niveles plasmáticos de 345 µg/ml, claramente elevados respecto a los niveles terapéuticos humanos[7] y, por lo tanto, no pueden tomarse como referencia en un estudio teratológico.

Bibliografía

1. Bermejo-Sánchez E, Cuevas-Catalina L y Martínez-Frías ML: Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología Epidemiología,* 1995, 6:37-80.
2. Elwood JM, Little J y Elwood JH: Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford University Press, 521-603, New York, 1992.
3. Bjerkedal T, Czeizel A, Gaujard J y cols.: Valproic acid and spina bifida. *Lancet,* 1982, 13 November: 1096.
4. Robert R y Rosa F: Valproate and birth defects. *Lancet,* 1983, 12 November: 1142.
5. Lindhout D y Meinardi J: Spina bifida an in-utero exposure to valproate. *Lancet,* 1984, 18 August: 396.
6. Ong LL, Schardein JL, Petrere JA y cols.: Teratogenesis of calcium valproate in rats. *Fundam Appl Toxicol,* 1983, 73:121-126.
7. Vorhees CV: Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology,* 1987, 35:195-202.
8. Ehlers K, Stürje H, Merker HJ y Nau H: Valproic acid-induced spina bifida: a mouse model. *Teratology,* 1992, 45:145-154.
9. Nau H: Valproic acid-induced neural tube defects. En: Bock G. Marsh J (eds.): Neural Tube Defects. Ciba Foundation Symposium 181. London: John Wiley, 1994.
10. Turner S, Sucheston ME, De Philip RM y Paulson RB: Teratogenic effects on the neuroepithelium of the CD-1 mouse embryo exposed in utero to sodium valproate. *Teratology,* 1990, 41:421-442.
11. Carl GF: Effect of chronic valproate treatment on folate dependent methyl biosyntesis in the rat. *Neuroshem Res,* 1986, 11:671-685.
12. Trotz M, Wegner C y Nau H: Valproic acid-induced exencephaly: reduction by folinic acid. Measurement of maternal plasma concentration of valproic acid and folates. *Teratology,* 1986, 33:35A.
13. MRC: Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet,* 1991, 338:131-137.
14. Czeizel AE y Dudás I: Prevention of the first occurrence of neural bube defects by periconceptional vitamin supplementatiom. *N Engl J Med,* 1992, 327:1832-1835.
15. Scott JM, Weir DG, Molloy A, McPartlin J, Daly L y Kirke P: Folic acid metabolism and mechanism of neural tube defects. En: Bock G, Marsh J (eds.): *Neural Tube Defects.* Ciba Foundation Symposium 181. London: John Wiley, 1994.
16. Hall MH: Folic acid deficiency and congenital malformation. *J Obstet Gynaecol,* 1972, 79:159-161.
17. Molloy AM, Kirke P, Hillary I, Weir DG y Scott JM: Maternal serum folate and vitamin B_{12} concentrations in presencies associated with neural tube defects. *Arch Otis Child,* 1985, 60:660-665.
18. Yates W, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzmán-Rodríguez R, White M y Clarke BJ: Is disordered folate metabolism the basis for genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet,* 1987, 279-287.
19. Economides DL, Ferguson J, Mackenzie IZ, Darley J, Ware II y Holmes-Siedle M: Folate and vitamin B_{12} concentrations in maternal and fetal blood and amniotic fluid in second trimester pregnancies complicated by neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol,* 1992, 99:23-25.
20. Mills JL, Toumiletho J, Yu KF y cols.: Maternal vitamin levels during pregnancies producing infants with neural tube defects. *J Pediatr,* 1992, 120:863-871.
21. Heid MK, Bills ND, Hinrichs SH y Clifford AJ: Folate deficiency alone does not produce neural tube defects in mice. *J Nutr,* 1992, 127:888-894.
22. Nosel PG y Klein NW: Methionine decreases the embryotoxicity of sodium valproate in the rat: in vivo and in vitro observations. *Teratology,* 1992, 46:499-507.
23. Essien FB: Maternal methionine supplementation promotes the remediation of axial defects in *Axd* mouse neural tube mutants. *Teratology,* 1992, 45:205-212.
24. Ehlers K, Elmazar MMA y Nau H: Methionine reduces the valproic acid-induced spina bifida rate in mice without altering valproic acid kinetics. *J Nutr,* 1996, 126:67-75.
25. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG y Scott JM: Maternal plasma folate and vitamin B_{12} are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med,* 1993, 86:76-708.
26. Adams MJ, Khoury MJ, Scanlon KS y cols.: Elevated midtrimester serum methylmalonic acid levels as a risk factor for neural tube defects. *Teratology,* 1995, 311-317.
27. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN y cols.: Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet,* 1995, 345:149-151.
28. Mills JL, Scott JM, Kirke PN y cols.: Homocysteine and neural tube defects. J Nutr, 1996, (suppl):756S-760S.
29. Gaull GE, Testa CA, Thomas PR y Weinreich DA: fortification of the food supply with folic acid to prevent neural tube defects is not warranted. *J Nutr,* 1996, (suppl):773S-780S.
30. Wassersug RJ: A procedure for differential staining of cartilage and bone in whole formalin-fixed vertebrates. *Stain Technol,* 1976, 51(2):131-134.
31. Padmanabhan R y Hameed MS: Exencephaly and axial skeletal malformations induced by maternal administration of sodium valproate in the MF1 mouse. *J Craniofac Genet Dev Biol,* 1994, 14:192-205.
32. Menengola E, Broccia ML, Prati M, Ricolfi R y Giavini E: Effects of valproic acid on axial skeleton development and segmental specification. *Teratology,* 1996, 53:20A.
33. Trotz M, Wegner C y Nau H: Valproic acid-induced neural tube defects: reduction by folinic acid in the mouse. *Life Science,* 1987, 41:103-110.
34. Elmazar MMA, Thiel R y Nau H: Effect of supplementation with folinic acid, vitamin B_6 and vitamin B_{12} on valproic acid-induced teratogenesis in mice. *Fundam Appl Toxicol,* 1992, 18:389-394.
35. Hansen D y Grafton T: Lack of attenuation of valproic acid-induced effects by folinic acid in rat embryos in vitro. *Teratology,* 1991, 43:575-582.
36. Hansen D, Grafton T, Dial S, Gehring T y Siitonen P: Effect of supplemental folic acid on valproic acid-induced embryotoxicity and tissue zinc levels in vivo. *Teratology,* 1995, 52:227-285.
37. Coelho C, Weber JA, Klein NW, Daniels WG y Hoagland TA: Whole rat embryos require methionine for neural tube closure when cultured on cow serum. *J Nutr,* 1989, 119:1716-1725.
38. Essien FB y Wannberg SL: Methionine but no folinic acid or vitamin B_{12} alters the frequency of neural tube defects in *Axd* mutant mice. *J Nutr,* 1993, 123:27-34.
39. Coelho C y Klein NW: Methionine and neural tube closure in cultured rat embryos: morphological and biochemical analyses. *Teratology* 1990, 42:437-451.

Nutrición Hospitalaria

NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 50-56
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

La gastrostomía y gastroyeyunostomía endoscópica percutánea. Experiencia y su papel en la nutrición enteral domiciliaria

J. L. Pereira, A. Velloso*, J. Parejo, P. Serrano, J. Fraile, M. Garrido, A. Pizarro*, H. Romero y P. P. García-Luna

*Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. *Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.*

Resumen

La gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) y su variante a gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (GYEP) se han convertido en el método de elección para conseguir una vía de acceso enteral en pacientes que requieran nutrición enteral a largo plazo, sobre todo en el ámbito de la nutrición enteral domiciliaria (NED). Presentamos nuestra experiencia sobre las primeras GEP y GYEP realizadas en nuestro hospital.

***Material:* Estudiamos 48 pacientes (14 mujeres y 34 hombres), con indicación de GEP/gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (GYEP), al requerir nutrición enteral de forma prolongada (> 4 semanas) y/o presentar disfagia obstructiva, disfagia neuromotora o vómitos incoercibles en los dos casos que se realizó GYEP. En 34 pacientes se realizó la técnica de Ponsky-Gauderer, en 6 pacientes la técnica de Sacks-Vine y en 2 pacientes se realizó GYEP. A las 24 horas de la GYEP se inició nutrición enteral (NE) de forma progresiva. Durante el tiempo de hospitalización hubo un seguimiento diario del paciente. En aquellos casos que se programó nutrición enteral domiciliaria, los pacientes/familiares eran adiestrados en las técnicas y cuidados de la GEP y de la NE, y el control se hizo a través de la consulta externa de nutrición.**

***Resultados:* La GEP se pudo realizar con éxito en 42 pacientes (88%). 35 pacientes habían recibido previamente NE por sonda nasogástrica (SNG) mientras que en 7 pacientes la GEP fue la primera vía de acceso enteral. El tiempo medio de duración de la GEP fue de 212 días y 27 pacientes (64%) necesitaron la GEP más de 3 meses. El aporte calórico medio fue de 1.921 ± 300 kcal/día, El modo de administración fue mediante infusión intermitente por gravedad en 31 casos y por infusión continua a través de bomba volumétrica en 11 pacientes. En 2 pacientes con hiperemesis gravídica se realizó GYEP en el 3.º y 4.º mes de embarazo, terminándose con éxito la**

Correspondencia: Pedro Pablo García-Luna.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n.
41013 Sevilla.

Recibido: 14-IV-1997.

Aceptado: 30-VIII-1997.

PERCUTANEUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY AND GASTROJEJUNOSTOMY. EXPERIENCE AND ITS ROLE IN ENTERAL NUTRITION IN THE HOME

Abstract

Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) and its variation Percutaneous Endoscopic Gastrojejunostomy (PEGJ), has become the method of choice to achieve an enteral access route in patients who require long term enteral nutrition, especially in the area of the At Home Enteral Nutrition (AHEN). We present our experience on the first PEG's and PEGJ's carried out in our hospital.

***Material:* We studied 48 patients (14 women and 34 men) in whom a PEG/Percutaneous Endoscopic Gastrojejunostomy (PEGJ) was indicated, as they required enteral nutrition for prolonged periods of time (> 4 weeks) and/or they presented obstructive dysphagia, neuromotor dysphagia, or incorrigible vomiting in the two cases in whom PEGJ was carried out. 34 patients underwent the Ponsky-Gauderer technique, 6 patients underwent the Sacks-Vine technique, and 2 patients underwent a PEGJ. 24 hours after the PEGJ enteral nutrition (EN) was begun in a progressive manner. During the hospitalization period there was a daily follow up of the patient. In those cases in which At Home Enteral Nutrition was programmed, the patients/families were trained in the techniques and the care of the PEG and the EN, and the control was carried out through the Nutrition out patient department.**

***Results:* PEG was successfully carried out in 42 patients (88%). 35 patients had previously been given EN through a naso-gastric tube (NGT), while in 7 cases the PEG was the first enteral access route. The average duration of the PEG was 212 days, and 27 patients (64%) needed the PEG for more than 3 months. The mean caloric supply was 1921 ± 300 kcals/day. The mode of administration was by means of an intermittent infusion by gravity in 31 cases, and by continuous infusion using a volumetric pump in 11 patients. Two patients with pregnancy induced hyperemesis underwent a PEGJ in the 3rd and the 4thc month of pregnancy, with the pregnancy being successfully brought to term and ending in vaginal deliveries. Carrying out a PEG permitted release from hospital and the programming of At Home Enteral Nutrition in 30 patients. With respect to the evolution of the**

gestación mediante parto por vía vaginal. La realización de la GEP facilitó el alta hospitalaria y la programación de la nutrición enteral a domicilio en 30 pacientes. Respecto a la evolución de los pacientes, 22 pacientes han fallecido durante el tiempo del estudio. Permanecen 18 pacientes en seguimiento actual bajo un programa de nutrición enteral ambulatoria, y a las 2 pacientes con hiperemesis gravídica se le ha retirado la GYEP tras haber terminado con éxito la gestación. No hubo ningún tipo de complicación en 21 pacientes. La complicación más frecuente fue la infección de la gastrostomía que ocurrió en 13 pacientes. Hubo una extracción accidental de la sonda de gastrostomía en 3 pacientes En 3 casos hubo una eversión de la mucosa gástrica a través de la ostomía durante el seguimiento dè la GEP. Dos pacientes presentaron hemorragia leve a través de la ostomía en las primeras 24 horas y a los 20 días de la GEP, respectivamente. Hubo una incarceración del tubo de gastrostomía en la pared abdominal en 2 casos. Sólo dos pacientes presentaron reflujo importante del contenido gástrico. No hubo ningún exitus por complicación de la GEP.

***Conclusión:* De nuestra experiencia concluimos las ventajas de la GEP como soporte nutricio enteral a largo plazo con escasa incidencia de complicaciones y nula mortalidad por la técnica endoscópica.**

(*Nutr Hosp* 1998, 13:50-56)

Palabras clave: *Gastrostomía endoscópica percutánea. Nutrición enteral. Nutrición enteral domiciliaria.*

patients, 22 patients have died during the course of the study. 18 patients remain in follow up in an ambulatory Enteral Nutrition program, and in the two patients with pregnancy induced hyperemesis, the PEGJ was removed after the pregnancy was successfully ended. There were no complications of any kind in 21 patients. The most common complication was the infection of the gastrostomy, which occurred in 13 patients. There was an accidental removal of the gastrostomy tube in 3 patients. In 3 cases there was an eversion of the gastric mucosa through the ostomy within the first 24 hours, and 20 days after the PEG respectively. In 2 cases there was an incarceration of the gastrostomy tube in the abdominal wall. Only two patients showed an important reflux of the gastric contents. There were no deaths as a result of PEG complications.

***Conclusion:* From our experience we can conclude the advantages of PEG as a long term nutritional support, showing a low incidence of complications, and the endoscopic technique has a zero mortality.**

(*Nutr Hosp* 1998, 13:50-56)

Key words: *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. Enteral Nutrition. At Home Enteral Nutrition.*

Introducción

La gastrostomía endóscopica percutánea (GEP) fue introducida en la práctica clínica en 1980 por Ponsky y Gauderer[1] y en España por Culebras y cols.[2] como alternativa a la gastrostomía quirúrgica (GQ). La rapidez, simplicidad, bajo costo, reducida morbi-mortalidad de la GEP y no necesitar anestesia general para su realización, ha permitido la rápida generalización de su uso a una gran variedad de indicaciones, sobre todo en pacientes que requieran soporte nutricio por vía enteral por un período prolongado o indefinido.

Las indicaciones de la GEP son parecidas a las de la gastrostomía quirúrgica (GQ) convencional. En general se puede indicar en todo paciente con incapacidad para deglutir con tracto intestinal funcionante, en el cual la nutrición enteral (NE) por sonda nasogástrica vaya a prolongarse como mínimo 4-6 semanas: enfermedades neurológicas[3-5] (AVC, demencia, tumor cerebral, miastenia gravis. TCE grave...), lesiones en la cavidad oral, faringe, laringe y esófago, que no impidan el paso del endoscopio[6-8] (neoplasias, fístulas, perforación esofágica). No obstante, dado el escaso índice de complicaciones de la GEP, sus indicaciones se han ampliado a todo paciente que no cubra sus requerimientos nutricionales por vía oral y que precise nutrición enteral por un período prolongado, habiéndose descrito su utilización en grandes quemados[9], enfermedad de Crohn[10], traqueostomizados, parapléjicos[11] e infección VIH[12]. Ocasionalmente la GEP sirve para fijar un vólvulo gástrico recidivante[13] y como descompresión gástrica en pacientes con obstrucción intestinal completa por enfermedad neoplásica[14].

El objetivo de este trabajo retrospectivo ha sido revisar nuestra experiencia conjunta de la GEP como vía de acceso enteral en pacientes candidatos a NE.

Material y metodología

El estudio incluyó a 48 pacientes (14 mujeres y 34 hombres), candidatos a la realización de gastrostomía/gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (GEP/GYEP) que se han estudiado consecutivamente por un período de 18 meses. La GEP se indicó por disfagia obstructiva, disfagia neuromotora, o vómitos incoercibles (en las dos pacientes en que se realizó GYEP). Los diagnósticos de estos pacientes en los que se realizó la GEP/GYEP se resumen en la tabla I. Se consideró contraindicación para la realización de la GEP la presencia de ascitis, trastornos no corregibles de la coagulación, presencia de patología gástrica intrínseca, y estenosis total que impidiera el paso del endoscopio. Para la realización de la GEP se utilizaron equipos comerciales con sondas de 16 o 22 French, realizándose en 34 pacientes la técnica de Ponsky-Gaudeder (técnica pull o tracción)[15], en 6 pacientes la técnica de Sacks-Vine (push o pulsión)[15]; en

Tabla I

Diagnóstico de los pacientes en los que se realizó gastrostomía endoscópica percutánea

— Cáncer de cavidad bucal (amígdala, trígono, mandíbula, lengua, suelo de boca ...	8 pacientes
— Encefalopatía postraumática	8 pacientes
— Cáncer de laringe/faringe	6 pacientes
— Accidente vascular cerebral	5 pacientes
— Encefalopatía postanóxica	3 pacientes
— Hiperemesis gravídica	2 pacientes
— Neurosarcoma	1 paciente
— Esclerosis múltiple	1 paciente
— Mieloma	1 paciente
— Síndrome de Down	1 paciente
— Panencefalitis esclerosante	1 paciente
— Cáncer de esófago	1 paciente
— Infección VIH	1 paciente
— Cáncer de tiroides	1 paciente
— Enfermedad de Paget	1 paciente
— Faringostoma	1 paciente
Enfermedad neoplásica:.....	18 pacientes (42,8%)
Enfermedad no neoplásica ...	24 pacientes (57,2%)

2 pacientes se colocó sonda de yeyunostomía a través de la gastrostomía[16]. En todos los casos se realizó la GEP en la sala de endoscopia. Con el paciente en decúbito supino, se señala el sitio de inserción de la GEP, que debe ser en el cuadrante superoexterno del epigastrio, se introduce el endoscopio en estómago y se insufla aire en el estómago a través del endoscopio, y dirigiendo éste hacia la pared abdominal se debe ver por transiluminación la luz del endoscopio a su través perfectamente nítida, haciéndose una incisión de 1 cm en la piel. En la técnica de Ponsky-Gauderer se introduce una aguja gruesa con mandril y se observa su paso a cavidad gástrica mediante el endoscopio. Se retira el mandril y se pasa una guía de teflón que es agarrada por un asa de polipectomía introducida a través del endoscopio, siendo retirada la guía unida al asa de polipectomía con el endoscopio por la boca. A continuación, se ata a la guía de teflón un dilatador que va unido a la sonda de gastrostomía en los equipos comerciales, y se va tirando del conjunto a través de la boca, esófago y estómago, de forma que aparece por tracción a través de la pared abdominal. En este momento, el endoscopio es introducido de nuevo a nivel gástrico para observar que el tope de retención interno de la sonda de gastrostomía queda adosado a la pared gástrica, poniéndose un disco o placa de fijación externa. La técnica de Sacks-Vine se diferencia en que en esta técnica se utiliza una aguja-catéter de Seldinger para penetrar en estómago y a su través se introduce una guía metálica que es atrapada por el asa de polipectomía, siendo extraído por la boca el endoscopio, y la guía metálica unida al asa de polipectomía. A continuación a través de la guía se introduce el tubo de gastrostomía que va unido a un catéter dilatador que será lo primero en aparecer por la pared abdominal. A partir de este momento la técnica es igual a la de Ponsky-Gauderer. En los casos que se realiza gastroyeyunostomía endoscópica percutánea una sonda de yeyunostomía lastrada de pequeño calibre (10 French), con hilo de sutura en su extremo final se introduce a través del tubo de gastrostomía, y bajo control endoscópico, con la ayuda del asa de polipectomía, hacemos avanzar la sonda de yeyunostomía a través del píloro, hasta duodeno, colocándose su extremo final a nivel del ángulo de Treitz.

A las 24 horas de la GEP se inició la administración de la NE por nutribomba el primer día. Si la tolerancia digestiva y las condiciones generales del paciente lo permitían, se pasó a administrar la NE mediante infusión intermitente por gravedad. Durante el tiempo en que los pacientes permanecieron hospitalizados, hubo un seguimiento diario de los mismos. En los casos en

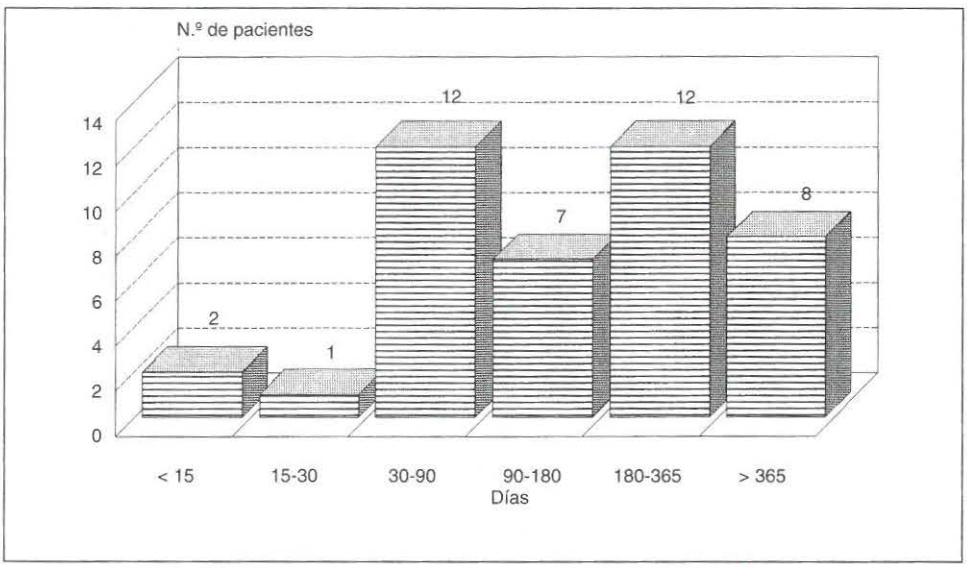

Fig. 1.—Tiempo de evolución de la gastrostomía endoscópica percutánea.

que los pacientes fueron remitidos a domicilio, el paciente y/o familiares era adiestrado específicamente en las técnicas de administración de la NE y en los cuidados propios de la GEP.

Resultados

La GEP se pudo realizar con éxito en 42 pacientes (89,5%); en los 6 casos que no se pudo realizar la gastrostomía fue debido a la imposibilidad de introducir el endoscopio por estenosis en 4 pacientes; en los 2 casos restantes no se pudo realizar la GEP al producirse un hematoma submucoso gástrico en una paciente, y al no conseguirse transiluminación desde el interior del estómago en otro paciente. Treinta y cinco pacientes habían recibido previamente nutrición enteral por SNG, mientras que en 7 pacientes la GEP fue la primera vía de acceso enteral.

Los pacientes recibieron soporte nutricional a través de la GEP durante un tiempo medio de 212 ± 182 días (5-720 días). Sólo 3 pacientes han estado con la GEP menos de 30 días, 39 pacientes (92,8%) superaron los 30 días de utilización de la gastrostomía y 27 de ellos (64%) han requerido la GEP más de 3 meses (fig. 1). El aporte calórico medio fue de 1.921 ± 300 kcal/día, administrándose una fórmula polimérica normoproteica en 23 pacientes, polimérica hiperproteica en 9 pacientes, polimérica con fibra en 8 pacientes y polimérica diabética en 2 pacientes. El modo de administración fue mediante infusión intermitente a gravedad en 31 casos y por infusión continua a través de bomba volumétrica en 11 pacientes. En 2 pacientes con hiperemesis gravídica, se realizó gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (GYEP) en el 3.° y 4.° mes de embarazo, respectivamente, sin presentar ningun tipo de complicación, terminándose con éxito la gestación mediante parto por vía vaginal. La realización de la GEP facilitó el alta hospitalaria y la programación de la nutrición enteral a domicilio en 30 pacientes (71,4%).

Respecto a la evolución de los pacientes, 22 han fallecido durante el tiempo del estudio; en ningún caso la causa de la muerte tuvo relación con la GEP o con la NE. En 16 pacientes la causa del exitus fue la evolución de su enfermedad fundamental (enfermedad neoplásica en 12 pacientes, AVC en 3 pacientes y encefalopatía anóxica en un paciente), mientras que en 6 pacientes la causa del exitus fue debido a enfermedad intercurrente (neumonía en 3 pacientes, AVC en uno y sepsis en dos). Es de destacar que mientras que han fallecido 12 (66,66%) de los 18 pacientes con enfermedad neoplásica sólo han fallecido 10 (24%) de los 24 pacientes con enfermedad no neoplásica. Permanecen 18 pacientes en seguimiento actual bajo programa de nutrición enteral domiciliaria, y a las 2 pacientes con hiperemesis gravídica se le retiró la GYEP tras haber terminado con éxito la gestación en ambos casos.

No hubo ningún tipo de complicación relacionada con la GEP en 21 pacientes. La complicación más frecuente fue la infección del orificio de la gastrostomía que ocurrió en 13 enfermos (30%), si bien sólo 2 pacientes (5%) presentaron celulitis/absceso a nivel de la ostomía. Hubo extracción accidental de la sonda de gastrostomía en 3 pacientes a los 6, 8 y 9 meses y en dos de ellos fue necesario realizar una nueva GEP, al cerrarse la ostomía antes de que se pudiera colocar una sonda de reemplazamiento. En 3 casos hubo una eversión de la mucosa gástrica con aparición de tejido de granulación a través de la ostomía durante el seguimiento de la GEP. Dos pacientes presentaron hemorragia leve a través de la ostomía, en un caso en las primeras 24 horas y en otro caso, a los 20 días de la GEP. Hubo dos casos de incarceración del tope interno de la sonda de gastrostomía en la pared abdominal por falta de cuidados domiciliarios de la GEP; en un paciente se pudo retirar manualmente la sonda incarcerada en consulta ambulatoria y se pudo introducir una sonda de reemplazamiento, mientras que en el otro caso fue necesaria la extracción de la sonda de gastrostomía mediante cirugía, realizándose en el mismo acto una gastrostomía quirúrgica de Stamm. Sólo dos pacientes presentaron reflujo del contenido gástrico a través de la gastrostomía. Ningún exitus fue debido a una complicación de la GEP.

Discusión

En nuestro estudio la GEP se pudo realizar con éxito en el 88% de los pacientes candidatos a gastrostomía. De los 6 casos que no se pudo realizar la GEP, en 2 casos fue por complicaciones imprevisibles (hematoma de pared abdominal y falta de transiluminación adecuada) mientras que en los otros 4 casos se debió a una estenosis esofágica neoplásica que impedía el paso del endoscopio. Esta situación es uno de los problemas potenciales que debemos valorar a la hora de indicar la GEP en pacientes con estenosis faringo-esofágica de tipo neoplásica, en los que se debe plantear la GEP antes de que se produzca una estenosis insuperable.

En dos pacientes con hiperemesis gravídica muy severa realizamos una GYEP[17]. Al igual que ocurre con el sondaje nasoyeyunal, esta técnica está indicada en pacientes con riesgo de aspiración pulmonar, historia de reflujo gastroesofágico o paresia gástrica. Tras la realización de la GYEP, las pacientes toleraron la nutrición enteral a nivel intestinal a pesar de continuar con vómitos durante todo su embarazo, lo que permitió la discontinuación de la nutrición parenteral y el alta hospitalaria, siendo controladas las dos pacientes en su domicilio. La GYEP facilitó el desarrollo de la gestación, y en los dos casos el parto fue por vía vaginal, sin que la gastrostomía fuera un impedimento durante el parto. Una ventaja adicional de la GYEP es la posibilidad de dejar un tubo de descompresión gástrica, mientras infundimos la alimentación enteral en yeyuno, lo que permite iniciar rápidamente la NE en pacientes que presenten íleo gástrico[18]. Esta es la

primera vez, mundialmente, que se ha utilizado la NE a través de GYEP como soporte nutricional en la hiperemesis gravídica severa, y abre una nueva indicación de la GEP dada su inocuidad y el éxito para el desarrollo fetal y evolución del embarazo.

Sólo 3 pacientes estuvieron con la GEP menos de 30 días, a causa de exitus precoz por su enfermedad neoplásica, 39 pacientes (92,8%) estuvieron más de 3 meses y de ellos 27 pacientes (64,2%), más de 6 meses, lo que apoya una indicación correcta de la GEP en la mayoría de pacientes (fig. 1). Un aspecto, que debemos destacar es que la GEP facilitó la puesta en marcha de la nutrición enteral en el domicilio en la mayoría de los pacientes. Existen pocos estudios comparativos entre nutrición enteral por SNG y por GEP; en los estudios randomizados de Baeten[19] y Norton[20] se demuestra que con la GEP se alcanzan mejores objetivos desde el punto de vista nutricional y es preferido más por los pacientes, aunque las complicaciones graves son más frecuentes que con la SNG. Hay que destacar que en la mayoría de los pacientes de nuestra serie, la GEP facilitó el alta hospitalaria y la programación de la nutrición enteral domiciliaria bajo estrecho control de la unidad de nutrición. Creemos que una de las principales indicaciones de la GEP es la nutrición enteral domiciliaria y ambulatoria, dada su escasa morbilidad y casi nula mortalidad. Además, diversos estudios han demostrado en adultos con cáncer de cabeza y cuello[21] y en niños con insuficiencia renal crónica[22] una mejoría en la calidad de vida de los pacientes tras la realización de la GEP.

Una de las ventajas de la GEP, sobre la gastrostomía quirúrgica, es que la mayoría de las veces se puede realizar con anestesia local y en la sala de endoscopia, mientras que la gastrostomía debe realizarse en un quirófano, y en la mayor parte de los casos con anestesia general. De los estudios comparativos entre GEP y GQ[23, 24] en adultos se concluye que el costo económico y el tiempo de realización es mucho menor para la técnica endoscópica respecto a la cirugía, si bien no hay diferencias respecto a la morbilidad y mortalidad. No obstante, en niños la GQ presenta mayor índice de complicaciones que la GEP[23].

Tras la realización de la GEP se suele comenzar la alimentación enteral a las 24 horas de haberse realizado la gastrostomía, habiendo sido esta actitud inicial la norma en los primeros pacientes. No obstante, al igual que otros autores[26, 27] hemos comprobado que se puede iniciar precozmente la nutrición enteral a través de la GEP, de forma que en los últimos 4 pacientes hemos iniciado la nutrición enteral a través de la GEP a las 6 horas de la realización de la técnica, sin encontrar mayor incidencia de intolerancia digestiva o complicaciones infecciosas.

Un aspecto controvertido es la relación entre GEP y aspiración pulmonar. Algunos estudios indican que la fijación del estómago a la pared abdominal en la GEP actúa de forma análoga a la que se consigue con la gastroplexia anterior, incrementando la presión del esfínter esofágico inferior, y disminuyendo el reflujo gastroesofágico[2]; otros autores han encontrado mayor reflujo gastroesofágico con la GEP, respecto a la NE por SNG[28]. En nuestra casuística ningún paciente presentó una neumonía por aspiración. Nosotros creemos que ante un paciente con riesgo de aspiración pulmonar se debe realizar una GYEP, pues disminuye el riesgo de neumonía por aspiración[29].

Entre las complicaciones que pueden producirse tras una GEP se encuentra el reflujo gástrico periostomía, hemorragia, infección de la gastrostomía, salida del tubo de gastrostomía y fístula gastrocólica. En las casuísticas más importantes publicadas hasta el momento[30-34], la mortalidad atribuida a la GEP fue menor del 1%. La complicacion más frecuente es la infección, pero muy variable entre las diferentes series, dependiendo de si se consideran sólo los casos de celulitis/absceso, o bien si se incluye como infección la presencia de material purulento con aislamiento microbiológico sin repercusión clínica. En nuestros resultados, la incidencia de infección de la GEP fue sólo del 2% si consideramos el primer supuesto y del 30% en el segundo supuesto[35]. La profilaxis antibiótica en la GEP es controvertida, pues mientras que algunos estudios demuestran que la antibioterapia profiláctica disminuye la tasa de infección[36, 37], Jonas y cols., en un ensayo clínico randomizado, no encuentran diferencias en la tasa de infección tras la PEG entre pacientes con y sin profilaxis antibiótica[38]. De todas formas, la mayoría de los autores recomiendan la utilización de profilaxis antibiótica, o la aplicación de pomada antibiótica en el extremo interno del tubo de gastrostomía antes de su colocación[39]. En nuestra serie no hubo ningún caso de peritonitis, que es una de las complicaciones más ominosas que se pueden dar en la GEP. En los últimos años se han descrito algunos casos de fascitis necrotizante e infecciones intrabdominales tras la GEP[40]. De los datos disponibles, parece que en pacientes con inmunodepresión (trasplantados, altas dosis de esteroides) y muy malnutridos (alcohólicos, cirróticos), habría que valorar muy cuidadosamente la indicación de GEP, pues existe mayor posibilidad de este tipo de complicaciones infecciosas. Este tipo de complicaciones puede ser minimizado mediante las siguientes medidas: higiene dental y oral cuidadosa con lavado antiséptico antes de la GEP, uso preoperatorio de antibióticos y discontinuación de antihistamínicos antiH2 u omeprazol antes de la GEP, pues un pH gástrico elevado favorece la colonización bacteriana, ya que el jugo gástrico pierde su poder bactericida que está ligado a un pH muy ácido.

En 3 pacientes se produjo una extracción accidental de la sonda de gastrostomía, que en dos casos supuso la realización de una nueva GEP al no poder introducir una sonda de reemplazamiento a través de la ostomía ya cerrada. Estas extubaciones no se siguieron de complicaciones infecciosas intraabdominales, pues al ocurrir tardíamente, la fístula gástrica estaba perfecta-

mente formada. No obstante, incluso una retirada prematura del tubo de gastrostomía en la primera semana, suele ser bien tolerada y no debe ser causa de laparotomía a no ser que los datos clínicos del paciente nos hagan sospechar la existencia de una peritonitis. La complicación más importante que se presentó en nuestra serie fue la incarceración de la sonda de gastrostomía en la pared abdominal, en dos casos, al no realizar el paciente/familia una rotación completa diaria de la sonda de gastrostomía; esta maniobra es fundamental en los cuidados de la GEP, para evitar la adherencia del tope interno de la gastrostomía a la pared gástrica y abdominal.

El pequeño índice de complicaciones de la GEP/GYEP en nuestra serie tal vez se deba a la protocolización de la indicación, colocación y seguimiento de las mismas. En nuestro hospital, la indicación la hace la Unidad de Nutrición Clínica, la colocación la realiza la Sección de Endoscopia Digestiva, y el seguimiento se hace en la Unidad de Nutrición Clínica con consultas a la Sección de Endoscopia de forma reglada.

Como conclusión, podemos decir que en nuestra experiencia actual, la GEP es una técnica con nula mortalidad y bajo índice de complicaciones, que en ningún caso implica la suspensión del soporte nutricional por vía enteral, y que debe tener su principal indicación en pacientes que van a ser tributarios de nutrición enteral a domicilio.

Bibliografía

1. Gauderer MWL, Ponsky JL e Izant Jr RJ: Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg,* 1980, 15:872-875.
2. Culebras JM, Martínez Gago J, Chasco C, De la Hoz Riesco M, Fernández-Llamazares G y Alonso Villalba A: Colocación de una sonda de gastrostomía por vía endoscópica. *Rev Esp Ap Digest,* 1985, 6:511-515.
3. Park RHR, Allison MC, Lang J, Spence E, Morris AJ, Danesh BJZ y cols.: Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *Br Med J,* 1992, 304:1406-1409.
4. Mazzini L, Corrá T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M y Galante M: Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral esclerosis. *J Neurol,* 1995, 242:695-698.
5. Kirby DF, Clifton GL, Turner H, Marion DW, Barrett J, Gruemer HDF y cols.: Early enteral nutrition after brain injury by percutaneous endoscopic gastrojejunostomy. *JPEN,* 1991, 15:298-302.
6. Morán BJ, Taylor MB y Johnson CD: Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Br J Surg,* 1990, 77:658-662.
7. Saunders JR Jr, Brown MS, Hirata RM y Jaques DA: Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg,* 1991, 162:391-383.
8. Gibson S y Wenig BL: Percutaneous endoscopic gastrostomy in the management of head and neck carcinoma. *Laryngoscope,* 1992, 102:977-980.
9. Patton ML, Haith LR Jr, Germain TJ, Goldman WT y Raymond JT: Use of percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in burn patients. *Surg Endosc,* 1994, 8:1067-1071.
10. Israel DM y Hassall E: Prolonged use of gastrostomy for enteral hyperalimentation in children with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol,* 1995, 90:1084-1088.
11. Frost RA, Rivers H, Tromans AM y Grundy DJ: The role of percutaneous endoscopic gastrostomy in spinal cord injured. *Paraplegia,* 1995, 33:416-418.
12. Cappell MS y Godil A: A multicenter case-controlled study of percutaneous endoscopic gastrostomy in HIV-seropositive patients. *Am J Gastroenterol,* 1993, 88:2059-2066.
13. Ghosh S y Palmer KR: Double percutaneous endoscopic gastrostomy fixation: an effective treatment for recurrent gastric volvulus. *Am J Gastroenterol,* 1993, 88:1271-1272.
14. Herman LL, Hoskins WJ y Shike M: Percutaneous endoscopic gastrostomy for decompression of the stomach and small bowel. *Gastrointest Endosc,* 1992, 38:314-318.
15. Hogan RB, DeMarco DC, Hamilton JK, Walker CO y Polter DE: Percutaneous endoscopic gastrostomy-to push or pull: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc,* 1986, 32:253-258.
16. Posky JL y Aszodi A: Percutaneous endoscopic jejunostomy. *Am J Gastroenterol,* 1984, 79:113-116.
17. Serrano P, Pereira JL, Velloso A, Castro JM, Fernández Z, Tejero J y cols.: Hyperemesis gravidarum. A new indication for percutaneous endoscopic gastrojejunostomy? Comunicación al XXI Congreso de la ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), San Francisco, enero 1997.
18. DeLegge MH, Duckworth PF Jr, McHenry L Jr, Foxx-Orenstein A, Craig RM y Kirby DF: Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy: a dual center safety and efficacy trial. *JPEN,* 1995, 19:239-243.
19. Baeten C y Hoefnagels J: Feeding via nasogastric tube or percutaneous endoscopic gastrostomy. A comparison. *Scan J Gastroenterol,* 1992, 27 suppl 194:95-98.
20. Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG y Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *Br Med J,* 1996, 312:13-16.
21. Senft M, Fietkau R, Iro H, Sailer D y Sauer R: The influence of supportive nutritional therapy via percutaneous endoscopically guided gastrostomy on the quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer,* 1993, 1:272-275.
22. Lama R y Olivares P: Gastrostomía endoscópica percutánea. Nuestra experiencia. *An Esp Pediatr,* 1994, 40:117-121.
23. Ruge J y Vázquez RM: An analysis of the advantages of Stamm and percutaneous endoscopic gastrostomy. *Surg Gynecol Obstet,* 1986, 162:13-16.
24. Stiegmann G, Goff J, Silas D, Pearlman N, Sun J y Norton L: Endoscopic versus operative gastrostomy: final results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc,* 1990, 36:1-5.
25. Cameron BH, Blair GK, Murphy JJ y Fraser GC: Morbidity in neurologically impaired children after percutaneous endoscopic versus Stamm. *Gastrointest Endoscopic,* 1995, 42:41-44.
26. Werlin S, Glicklich M y Cohen R: Early feeding after percutaneous endoscopic gastrostomy is safe in children. *Gastrointest Endosc,* 1994, 40:692-693.
27. Choudhry U, Barde CJ, Markert R y Gopalswamy N: Percutaneous endoscopic gastrostomy: a randomized prospective comparison of early and delayed feeding. *Gastrointest Endosc,* 1996, 44:164-167.
28. Guedon C, Ducrotte P, Hochain P, Zalar A, Dechelotte P, Denis P y cols.: Does percutaneous endoscopic gastrostomy prevent gastro-oesophageal reflux during the enteral feeding of elderly patients? *Clin Nutr,* 1996, 15:179-183.
29. Shailesh LTC, Kadakia C, Harold LTC, Sullivan O y Starnes E: Percutaneous endoscopic gastrostomy or jejunostomy and the incidence of aspiration in 79 patients. *Am J Surg,* 1992, 164:114-118.

30. Ponsky JL, Gauderer MWL, Stellato TA y Aszodi A: Percutaneous approaches to enteral alimentation. *Am J Surg,* 1985, 149:102-105.
31. Miller RE, Kummer BA, Kotler DP y Tiszenkel HI: Percutaneous endoscopic gastrostomy: procedure of choice. *Ann Surg,* 1986, 204:543-545.
32. Kirby DF, Craig RM, Tsang T y Plotnick BH: Percutaneous endoscopic gastrostomy: a prospective evaluation and review of the literature. *JPEN,* 1986, 10:155-159.
33. Larson DE, Burton DD, Schroeder KW y DiMagno EP: Percutaneous endoscopy gastrostomy: Indications, success, complicactions and mortality in 314 consecutive patients. *Gastroenterology,* 1987, 93:48-52.
34. Grant JP: Percutaneous endoscopic gastrostomy: Initial placement by single endoscopic technique and long term follow up. *Ann Surg,* 1992, 217:168-174.
35. Pereira JL, Velloso A, Serrano P, Belda O, Romero H, J Fraile y cols.: Nuestra experiencia en gastrostomía endoscópica percutánea (abstract). *Nutr Hosp,* 1995, 10 (supl):39.
36. Jain NK, Larson DE, Schroeder KW, Burton DD, Cannon KP y DiMagno EP: Does antibiotic prophylaxis reduce periostomal skin infection after endoscopic percutaneous gastrostomy: a prospective, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc,* 1986, 32:139.
37. Akkersdijk WL, van Bergerijk JD, van Egmond T, Mulder CJ, van Berge Henegouwen GP, van der Werken C y cols.: Percutaneous Endoscopic gastrostomy (PEG): Comparison of push and pull methods and evaluation of antibiotic prophylaxis. *Endoscopy,* 1995, 27:313-316.
38. Jonas SK, Neimark S y Panwalker AP: Effect of antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol,* 1985, 80:438-440.
39. Martin A, Espinós JC, Forné M, Rius J, Corberá G, Quintana S y cols.: Gastrostomía endoscópica percutánea: estudio de 35 enfermos. *Med Clin* (Barc), 1994, 103:449-451.
40. Greif JM, Ragland JJ, Ochsner MG y Riding R: Fatal necrotizing fasciitis complicating percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc,* 1986, 32:292-294.

NUTR. HOSP. (1998) XIII (1) 57-58
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

Carta al director

Bilirrubina y nutrición parenteral (NPT) en neonatos: demasiados cabos por atar

J. M. Moreno Villares, P. Gomis Muñoz* y M.ª J. Galiano Segovia

*Unidad de Nutrición Clínica y * Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.*

Sr. Director:

Leemos con atención el artículo de Domínguez y cols.[1] sobre la influencia de los aportes lipídicos intravenosos en la unión albúmina-bilirrubina en recién nacidos a término. Abordan un tema que, no por muy debatido, ha perdido interés. Sus conclusiones, sin embargo, nos obligan a hacer alguna consideración al respecto.

Desde el punto de vista metodológico, con los datos descritos en el momento de la extracción en el 6.° día, no podemos conocer la homogeneidad de la muestra. Como señalan los autores en su trabajo, los parámetros lipídicos en plasma dependen del aporte exógeno de nutrientes; por tanto, es necesario conocer en qué momento del día se realizó la extracción (en relación con la última toma), en los niños de los grupos 1 y 2; así como si la extracción en los pacientes del grupo 3 se realizó al menos 4 horas después de terminada la infusión intravenosa de lípidos. Desconocemos también la cantidad de lípidos IV que recibían en el 6.° día, pues, de acuerdo con el protocolo, podría variar entre 1,5 y 2,5 g/k/día —el nivel de ácidos grasos libres en plasma aumenta proporcionalmente a la carga lipídica[2]—, y la fuente lipídica (LCT 10 o 20%; mezcla MCT-LCT). Tampoco se comenta si los niños sanos de los grupos 1 y 2 fueron incluidos tras el consentimiento informado de los padres.

Cuando nos enfrentamos al manejo del recién nacido crítico, sea o no prematuro, uno de los problemas encontrados es cómo proporcionar suficiente cantidad de calorías y cómo mejorar el balance nitrogenado. Los lípidos contribuyen a este papel sin los incrementos en la producción de CO_2 asociados a aportes elevados de glucosa, al tiempo que son fuente de ácidos grasos esenciales[3].

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital Universitario Doce de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5.400.
28041 Madrid.

Recibido: 12-VIII-1997.

Aceptado: 15-X-1997.

Es bien conocido que la infusión de emulsiones lipídicas produce elevación en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL), tanto para las soluciones de LCT (Intralipid)[2,4] como para las mezclas de LCT-MCT[2] en el caso de recién nacidos pretérminos. Los valores basales de AGL en pretérminos son superiores en general a los de adultos o recién nacidos a término[5]. Se sabe además que los AGL compiten con la bilirrubina por la unión a la albúmina, aumentando así la fracción libre de bilirrubina, con las consecuencias que los autores reflejan en su trabajo. Estas consideraciones llevaron al Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría a limitar el uso de infusiones lipídicas en presencia de ictericia[6].

Con posterioridad varios autores han comentado la necesidad de reconsiderar dichas restricciones[7-9]. Rubin y cols.[7] en un estudio en el que incluyen 49 prematuros que recibieron diversas mezclas de lípidos en su NPT durante al menos 6 días muestran que aunque se produce un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG), AGL, fosfolípidos plasmáticos y colesterol —al igual que en el trabajo considerado— los niveles plasmáticos de bilirrubina total y libre disminuyen a lo largo del período de estudio; tampoco encuentran correlación entre los niveles de bilirrubina libre y AGL corregidos para los niveles de albúmina.

El aumento de los niveles de colesterol —las emulsiones lipídicas no lo contienen— parece relacionado con la cantidad de fosfolípidos infundidos[10], variando, por tanto, si se trata de Intralipid al 10 o al 20%[11]. Sería interesante conocer si las glicemias en plasma fueron normales en los pacientes del grupo 3, al estar directamente relacionada la hiperglucemia con el aumento de triglicéridos endógenos.

La adición de heparina a las soluciones de NP conlleva problemas adicionales: la heparina produce inestabilidad de las soluciones lipídicas en presencia de calcio[12-14]. Aunque aumenta la cantidad de lipoprotein lipasa en plasma[15], no ha podido demostrarse que favorezca el aclaramiento plasmático de lípidos[16]. Podría considerarse su papel en el mantenimiento de vías periféricas en neonatos, si bien a concentraciones inferiores a las utilizadas rutinariamente[17].

No existe acuerdo sobre cuál es la solución lipídica ideal en neonatos, pues las mezclas MCT-LCT au-

mentan aún más las concentraciones plasmáticas de AGL y TG que las de LCT[2, 18], quizá por el mayor número de moléculas de TG que dichas soluciones contienen (para la misma cantidad de lípidos totales). Otro tanto ocurre con la adición de carnitina, pues aunque sobre el papel resultaría en una mejor utilización de los AGL al facilitar su paso a la mitocondria[7, 19, 20] sus efectos negativos sobre la oxidación de las proteínas y el cociente respiratorio nos hacen ser precavidos[21, 22]

Consideramos, pues, que si los niveles de albúmina son adecuados, no existe hipertrigliceridemia y no se exceden los aportes de 3-4 g/kg/día, las infusiones lipídicas pueden ser usadas sin temor en neonatos, incluso de muy bajo peso. En nuestra práctica clínica, indicamos no sobrepasar 1 g/kg/día en presencia de hiperbilirrubinemia indirecta > 10 mg/dl, sobre todo en pretérminos.

Bibliografía

1. Domínguez Ortega F, González Azpeitia G y Domenech Martínez E: Unión bilirrubina-albúmina en recién nacidos a término sometidos a nutrición parenteral total. *Nutr Hosp,* 1997, 12:201-205.
2. Rubin M, Harell D, Naor N y cols.: Lipid infusion with different triglyceride cores (longchain vs medium-chain/long-chain triglycerides): effect on plasma lipids and bilirubin binding in premature infants. *JPEN,* 1991, 15:642-646.
3. Van Aerde J, Sauer P, Pencharz P, Smith J, Heim T y Swyer P: Metabolic consequences of increasing energy intake by adding lipid to parenteral nutrition in fullterm infants. *Am J Clin Nutr,* 1994, 59:659-662.
4. Ruben S, Kleinfield AM, Richieri GV, Hiatt M y Hegyi T: Serum levels of unbound free fatty acids II: the effect of Intralipid administration in premature infants. *J Am Coll Nutr,* 1997, 16:85-87.
5. Patel M, Kleinfield AM, Ruben S, Hiatt M y Hegyi T: Serum levels of unbound free fatty acids II. Normative data in term newborn infants. *J Am Coll Nutr,* 1997, 16:81-44.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Use of intravenous fat emulsions in pediatric patients. *Pediatrics,* 1981, 68:738-743.
7. Rubin M, Naor N, Sirota L y cols.: Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsion infused? *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 1995, 21:25-30.
8. Kovar IZ y Morgan JB: Parenteral nutrition in the preterm infant. *Clin Nutr,* 1990, 9:57-63.
9. Gumpper KF: Parenteral nutrition in the premature infant. ASPEN 20th Clinical Congress. Postgraduate Course 3. *Nutrition in the premature infant,* 1996, 21-29.
10. Rotenberg M, Rubin M, Bor A, Meyuhas D, Talmon Y y Lichtenberg D: Physicochemical characterization of Intralipid emusions. *Biochim Biophys Acta,* 1991, 1086:265-272.
11. Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M y cols.: Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr,* 1989, 115:793-797.
12. Raupp P, Von Kries R, Schmidt E, Pfahl HG y Günther O: Incompatibility between fat emulsion and calcium plus heparin in parenteral nutrition of premature babies. *Lancet,* 1988, i:700.
13. Johnson OL, Washington C, Davis SS y Schaupp K: The destabilisation of parenteral feeding emulsions by heparin. *Int J Pharm,* 1989, 53:237-240.
14. Johnson OL, Washington C, Davis SS y Schaupp K: Flocculation of fat emulsions in total parenteral feeding mistures by heparin. *Clin Nutr,* 1990, 9:29-30.
15. Zaidan H, Dhanireddy R, Hamosh M, Bengtsson-Olivecrona G y Hamosh P: Lipid clearing in premature infants during continuous heparin infusion: role of circulating lipases. *Pediatr Res,* 1985, 19:23-25.
16. Berkow SE, Spera ML, Stahl GE y cols.: Total parenteral nutrition with Intralipid in premature infants receiving TPN with heparin: effect on plasma lipolytic enzymes, lipids and glucose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 1987, 6:581-588.
17. Moclair A y Bates I: The efficacy of heparin in maintaining peripheral infusions in neonates. *Eur J Pediatr,* 1995, 154:567-570.
18. Bientz J, Frey A, Schirardin H y cols.: Medium-chain triglycerides in parenteral nutrition in the newborn: a short-term clinical trial. *Infusionstherapie,* 1988, 15:96-99.
19. Yeh Y, Cooke RJ y Zee P: Impairment of lipid emulsion metabolism associated with carnitine insufficiency in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 1985, 4:795-798.
20. Schmidt-Sommerfeld E y Penn D: Carnitine and total parenteral nutrition of the neonate. *Biol Neonate,* 58 (suppl 1):81-88.
21. Roulet M, Pichard C, Rössle C y cols.: Adverse effects of high dose carnitine supplementation of total parenteral nutrition on protein and fat oxidation in the critically ill. *Clin Nutr,* 1989, 8:83-87.
22. Sulkers EJ, Lafeber HN, Degenhart HJ, Przyrembel H, Scholtzer E y Sauer PJJ: Effects of high carnitine supplementation on substrate utilization in low-birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr,* 1990, 52:889-894.