

Editorial

¿Es bueno el ayuno en el paciente crítico?

M. Planas*, A. García de Lorenzo**, J. López Martínez*** y J. C. Montejo****

* Unidad de Soporte Nutricional. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona. ** Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. *** Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). **** Servicio de Medicina Intensiva. Hospital 12 de Octubre. Madrid, España.

Se considera totalmente inaceptable no suministrar el suficiente oxígeno a un paciente crítico. Asimismo, nadie duda de la obligación de administrar comida a un preso condenado a muerte. Pero en cambio se cuestiona si se debe o no alimentar a los pacientes críticamente enfermos¹.

Por falta de depósitos, los efectos de la privación de oxígeno se manifiestan rápidamente. La ausencia de administración de nutrientes tarda más en ponerse de manifiesto en función de las reservas tisulares de sustratos (tabla I). El proceso, no obstante, si persiste, comporta un autocanibalismo que sin ninguna duda afecta la morbi-mortalidad del paciente crítico.

Los argumentos en contra de la nutrición del paciente crítico se basan en la ausencia de evidencia clínica que demuestre claros beneficios más que en un análisis sobre el interés de la nutrición del enfermo crítico. Sin la disponibilidad de estos datos, se ha sugerido² que la no administración de nutrientes en el paciente crítico durante la primera semana no sólo no es perjudicial sino que incluso podría ser mejor que los riesgos de una inapropiada nutrición. Evidentemente, dar demasiados nutrientes, como dar demasiado oxígeno, puede ser nocivo. Pero a pesar de que sabemos que dar demasiado oxígeno es nocivo, no dejamos morir a un enfermo de hipoxemia aun sabiendo que quizás muera de las complicaciones posteriores del daño pulmonar provocado por la hiperoxia.

Es por ello que —desde hace tiempo— estamos preocupados por este específico tema y en relación a esta preocupación nos planteamos las siguientes preguntas:

1. ¿Cuánto tiempo puede tolerar el paciente crítico la falta de ingesta de nutrientes sin que aparezcan consecuencias adversas?
2. ¿Por qué a pesar del tratamiento nutricional, la consunción, el marasmo y la devastación persisten en el paciente grave mientras no se resuelva el proceso crítico?

3. ¿Puede comportar algún beneficio en el paciente crítico la conservación de la masa magra?

4. En caso positivo, ¿cómo se puede conservar esta masa magra?

1. ¿Cuánto tiempo puede tolerar el paciente crítico la falta de ingesta de nutrientes sin que aparezcan consecuencias adversas?

No se conoce por cuánto tiempo el paciente crítico puede tolerar la falta de ingesta de nutrientes sin que aparezcan consecuencias adversas. Sabemos que la producción de energía es un fenómeno constante, debido a las escasas reservas de adenosin trifosfato (ATP). En reposo, las reservas de ATP cubrirían los requerimientos energéticos de sólo 2-3 minutos. Es por ello que un flujo continuo de sustratos debe ser suministrado a los tejidos para regenerar ATP.

El individuo sano dispone de mecanismos para soportar el ayuno (movilización de las reservas hepáticas de glucógeno, gluconeogénesis y producción de cuerpos cetónicos). Sin embargo, el ayuno prolongado, en el individuo sano, condiciona mortalidad pero se precisa tiempo. Se ha observado que pérdidas de peso del orden del 40% durante el ayuno en sujetos sanos comportan una mortalidad del 30%³.

En el paciente crítico, por distinto comportamiento metabólico⁴, al progresar el ayuno se acelera la pérdida de masa magra corporal sin que disminuya el gasto energético. La agresión grave se acompaña de progresiva pérdida de masa celular corporal, desarrollo rápido de malnutrición y graves complicaciones a ella atribuibles. El paciente agudamente catabólico pueden llegar a perder de 20 a 40 gramos de nitrógeno al día. Después de 14 días de hipercatabolismo la depleción de tejido magro llega a ser crítica. La depleción de reservas proteicas se acompaña de cambios funcionales. Las recomendaciones de la RDA de aporte proteico en el adulto son de 0,57 g/kg/d. Se ha demostrado que las funciones fisiológicas básicas se alteran cuando las proteínas corporales se han deplecionado en un 20% (unos 200 g de N). Un hombre normal contiene unos 11 kg de proteínas de los cuales 7 kg son intracelulares y 4 kg extracelulares, éstas son estables y no disponibles para necesidades metabólicas.

En adultos normales, la muerte por malnutrición

Correspondencia: Dra. M. Planas.
Coordinadora de la Unitat de Suport Nutricional.
Hospital General Vall d'Hebron.
Pg Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.

Recibido: 27-X-1998.
Aceptado: 2-II-1999.

Tabla I
Parangón entre los nutrientes y el oxígeno.
Depósitos y déficit

Oxígeno	Nutrición
	Hechos
Necesario para la vida	Necesaria para la vida
No depósitos	Grandes depósitos
Hipoxia	Ayuno
— Hipox. tisular	— Malnutrición
— Metab. reducido	— Metab. reducido
— Alt. funcional	— Alt. funcional
	Clínica
Minutos	Días/semanas
Recuperación inmediata	Recuperación en semanas/meses

ocurre a los 60-70 días de ayuno total. Pero déficits metabólicos funcionales aparecen a los 10-15 días de semiayuno en individuos previamente sanos que presentan un proceso patológico agudo⁵.

Es difícil valorar los cambios en la composición corporal en los pacientes críticos. El empleo de análisis de neutrones ha permitido obtener algunos de los datos disponibles. Datos de Hill⁶ sobre la pérdida tisular a los 14 días de cirugía abdominal programada: los enfermos pierden 1.400 g de grasa, 1.000 g de agua y 600 g de proteínas, lo que representa el 6% de las proteínas totales y ello después de ausencia total de ingesta de nutrientes los 3-4 primeros días y dieta normal a los 10 días. Streat y cols.⁷ muestran en pacientes con sepsis grave que a los 10 días existen pérdidas de 1.500 g de proteínas (lo que representa el 12,5% del total proteico corporal) a pesar de ingesta de 43,4 kcal/kg/d y 20,3 g/d de nitrógeno. El trabajo de Finn y cols.⁸ demuestra en pacientes críticos que después de 21 días de evolución han perdido el 17% del agua extracelular, el 17% del agua intracelular, el 16% de las proteínas corporales totales y el 19% del potasio corporal total. Ello representa una pérdida de agua y proteínas del 1% por día de enfermedad. Los estudios de Edmonds y cols.⁹ muestran pérdidas de fibra muscular del 3-4% por día durante la primera semana de enfermedad en el paciente crítico. Green y cols.¹⁰ demuestran, con biopsias musculares, pérdidas de fibra muscular diarias del 5 al 9% en pacientes con fracaso multiorgánico.

2. ¿Por qué a pesar del tratamiento nutricional, la consunción, el marasmo y la devastación persisten en el paciente grave mientras no se resuelva el proceso crítico?

Al parecer ello se debe a varios factores¹⁰. Entre ellos a la menor tolerancia al ayuno por parte de los pacientes críticos, a que persiste gran catabolismo a pesar de suministrar energía y nutrientes, teóricamen-

te adecuados, a que el gasto energético en reposo está incrementado, y finalmente a una respuesta disminuida a los factores anabólicos.

La menor tolerancia al ayuno observada en pacientes críticos se atribuye a distinto comportamiento metabólico. Así, en sujetos normales la infusión de 4 mg/kg/min de glucosa suprime prácticamente la gluconeogénesis y suprime en un 15% la degradación proteica. La misma infusión de glucosa en el paciente crítico suprime sólo la gluconeogénesis en un 50% y la degradación proteica en un 10%^{11, 12}.

Persiste gran catabolismo a pesar de suministrar energía y nutrientes, teóricamente en cantidades adecuadas. Frente a la gran agresión, incrementan tanto la síntesis como la degradación proteica, pero los incrementos de esta última predominan. Este predominio de la degradación se vera exacerbado ante la no ingesta de nutrientes. Parte de los tejidos sanos son degradados para conseguir energía. Pero no parece frenarse este catabolismo con la administración de nutrientes. El desarrollo y mantenimiento del marasmo en el paciente en fracaso multiorgánico es multifactorial, incluyendo varios factores, tales como la nutrición inadecuada, la neuropatía y miopatía, la intensa estimulación de citoquinas, hormonas y fármacos y la inactividad marcada.

El gasto energético en reposo está incrementado. En el paciente crítico el incremento en el turnover proteico se acompaña de aumento del gasto energético. Diversos mecanismos endógenos promueven este hipermetabolismo. Así, no sólo los niveles de catecolaminas, otras hormonas y mediadores de la inflamación (citoquinas, interleucinas, TNF) están elevados, sino que además están activadas diversas vías metabólicas que consumen grandes cantidades de energía (gluconeogénesis, ciclo de Cori, concomitante lipogénesis y lipólisis). Diversos estudios de calorimetría indirecta han demostrado que el gasto energético en reposo está íntimamente relacionado con el estado de la enfermedad (en la sepsis, REE: 155% $\pm$ 14%; en el síndrome séptico, REE: 124% $\pm$ 12%; en el shock séptico, REE: 102% $\pm$ 24%)¹³.

Existe una respuesta disminuida a los factores anabólicos que contribuye a mantener el marasmo a pesar de la nutrición, mientras no se solucione la agresión. Ello es además muy importante porque el paciente crítico no puede ponerse al día; si un día existe incremento en las pérdidas de nitrógeno debido a reducción de las ingestas, no puede compensarse con un balance energético positivo al día siguiente, ya que el efecto ahorrador de nitrógeno del balance energético positivo en estos enfermos es limitado¹⁴.

3. ¿Puede comportar algun beneficio en el paciente crítico la conservación de la masa magra?

No está demostrado que la normalización del alterado metabolismo sea beneficioso. Estas anomalías

dades metabólicas son la respuesta a la lesión, e intentar bloquearlas no tiene por qué ser beneficioso. La única manera de probar que una intervención terapéutica es beneficiosa es demostrando su eficacia con estudios clínicos prospectivos, randomizados y controlados.

Revisemos los datos de que disponemos en pacientes críticos. Concretamente aquellos estudios que comparan el tratamiento nutricional frente a no tratamiento nutricional:

— Abel y cols.¹⁵ estudian de forma aleatorizada a 44 enfermos que han perdido peso y que van a recibir recambio valvular. Comparan 5 días de NPT postoperatoria frente a no soporte nutricional. Aquellos pacientes que reciben NPT presentan más complicaciones (fallo renal agudo y neumonía) y costes hospitalarios más elevados y tienden a estar más días ventilados. A tener en cuenta que este estudio es de la década de los 70 cuando se empleaban exceso de carbohidratos en la NPT.

— Gunn y cols.¹⁶ estudian 40 niños prematuros con insuficiencia respiratoria por síndrome de distrés respiratorio. Comparan NPT frente a no tratamiento nutricional. Sin que las diferencias fueran significativas la mortalidad fue del 15% en los que recibieron nutrición frente a mortalidad del 30% en los no nutridos. Para obtener resultados significativos deberían haberse estudiado 200 enfermos.

— Moore y cols.¹⁷ estudian 75 enfermos traumáticos según reciban o no NE. El 30% del grupo control (sin NE) deben recibir NPT porque al 5.º día la ingesta era insuficiente. El grupo con NE tuvo menos infecciones, pero los críticos dicen que ello podría ser debido al riesgo de más infecciones ligadas al uso de NP (recordemos que el grupo control preciso en un 30% NP).

— Relly y cols.¹⁸ estudian 28 pacientes postoperados de trasplante hepático. Establecen tres grupos: uno sin tratamiento nutricional y los otros dos con NPT (estándar o NPT enriquecida en aminoácidos de cadena ramificada). Los que reciben NPT presentan un balance nitrogenado menos negativo. No observan diferencias en la mortalidad o en el coste total de la hospitalización. Los que reciben NPT presentan una tendencia a menor tiempo conectados al respirador. Los que recibieron NPT presentaron estancias en UCI más cortas.

Debido a los avances en la medicina intensiva, muchos pacientes críticos sobreviven a un prolongado curso caracterizado por disfunción o fracaso multiorgánico. El riesgo de fallecer como consecuencia de la malnutrición es, si cabe, aún más relevante. El valor teórico del soporte nutricional en el paciente crítico sería proporcionar sustratos exógenos que cubran los requerimientos energéticos y proteicos, y así proteger los órganos viscerales vitales y atenuar la degradación del músculo esquelético. No existe evidencia de que la preservación del tejido magro mejore la mortalidad pero seguro que tiene un efecto positivo sobre la recuperación y rehabilitación.

4. En caso de que la conservación de la masa magra comporte beneficios para el paciente crítico, ¿cómo se puede conservar esta masa magra?

La pregunta clave es cómo la nutrición puede influir la composición corporal en el paciente crítico. Lo más razonable sería alcanzar con la nutrición mantener la masa corporal o por lo menos atenuar las pérdidas de tejido magro. La NPT en la sepsis sólo atenúa la pérdida de tejido magro pero no para por completo la devastación. Una buena manera de mantener este tejido magro, sería amortiguando las pérdidas con precursores de la gluconeogénesis mientras se controle la respuesta inflamatoria.

También es verdad que si lo que interesa es mantener la masa magra en estos enfermos críticos, probablemente ello requiere algo más que nutrición artificial. Nos referimos a métodos farmacológicos de control del metabolismo, bien sea control de los procesos inflamatorios o promoción de la síntesis proteica. Los actuales estudios con factores como la hormona de crecimiento, insulina-like factor, arginina o glutamina, podrían ir en este sentido¹⁹. No olvidemos que otro factor que afecta a la masa muscular es la inactividad²⁰. Se ha demostrado que la atrofia de la fibra muscular se previene con movimientos pasivos durante 9 h/d.

El tratamiento nutricional conjuntamente con la fisioterapia pasiva ayudaría a pasar un tiempo necesario para que mejoraran los problemas básicos relacionados con la enfermedad, dando así un margen para la convalecencia (disminución de la mortalidad de las pancreatitis agudas severas con la introducción de la nutrición artificial, no porque ésta curase el proceso pancreático sino porque permite que el paciente aguante con vida hasta que la enfermedad pancreática remita).

Conclusiones

El principal problema estriba en nuestro desconocimiento sobre cuánto tiempo es demasiado tiempo de ayuno en el paciente crítico.

De los estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados, parece que 1-2 semanas es demasiado tiempo de ayuno para los pacientes críticos, pero tampoco es evidente que la repleción nutricional comporte beneficios.

El tratamiento nutricional debería ser empleado para prevenir la morbi-mortalidad verdaderamente relacionada con el ayuno, dando así un margen para la convalecencia.

Quizás, el soporte nutricional deba acompañarse no sólo de intensa fisioterapia motora pasiva sino también de la acción de nutrientes con acciones farmacológicas específicas²⁰.

Bibliografía

1. Griffiths RD: Feeding the critically ill-should we do better? *Intensive Care Med*, 1997, 23:246-247.

2. Koretz RL: Nutritional supplementation in the ICU. How critical is nutrition for the critically ill? *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151:570-573.
3. Owen O, Tappy L, Mozzoli M y Smalley K: Acute starvation. En: Cohen R, Lewis B, Alberti K, Denman A (eds.): *The metabolic and molecular basis of acquired disease*. London, Balliere Tindall, 1994: 550-560.
4. Chioloro R, Revelly JP y Tappy L: Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition*, 1997, 13 (suppl): 45S-51S.
5. Meguid MM, Campos ACL, Meguid V y cols.: IONIP, a criterion of surgical outcome and patient selection for perioperative nutritional support. *Br J Clin Practice*, 1988, 42 (suppl 63):8.
6. Hill GL: Disorders of nutrition and metabolism in clinical surgery. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992: 19.
7. Streat SJ, Beddoe AH y Hill GL: Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma*, 1987, 27:262.
8. Finn PJ, Plank LD, Clark MA, Connolly AB y Hill GL: Progressive cellular dehydration and proteolysis in critically-ill patients. *Lancet*, 1996, 347:654.
9. Edmonds CJ, Smith T, Griffiths RD, Mackenzie J y Edwards RHT: Total body potassium and water, and exchangeable sodium in muscular dystrophy and its relation to muscle mass. *Clin Sci*, 1985, 68:379.
10. Green CJ, Campbell IT, McClelland P y cols.: Energy and nitrogen balance and changes in mid-upper arm circumference with multiple organ failure. *Nutrition*, 1995, 11:739-746.
11. Shaw JHF y Wolfe RR: Glucose, fatty acid and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. *Ann Surg*, 1986, 204:665.
12. Shaw JHF, Wilborne MB y Wolfe RR: Whole body protein kinetics in severely septic patients. *Ann Surg*, 1987, 205:288.
13. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S y Greten H: Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med*, 1993, 21:1012.
14. Takala J: Nutrition and body composition in multiple organ failure. *Nutrition*, 1995, 11:769-770.
15. Abel RM, Fischer JE, Buckley MJ, Barnett O y Austen WG: Malnutrition in cardiac surgical patients. *Arch Surg*, 1976, 111:45-50.
16. Gunn T, Reamon G, Outerbridge EW y Colle E: Peripheral total parenteral nutrition for premature infants with the respiratory distress syndrome: a controlled study. *J Pediatr*, 1978, 92:608-613.
17. Moore EE y Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma- a prospective, randomized study. *J Trauma*, 1986, 26:874-881.
18. Rely J, Metha R, Taperman I, Cemaj S y cols.: Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN*, 1990, 14:386-391.
19. Ziegler TR, Leader LM, Jonas CR y Griffith DP: Adjunctive therapies in nutritional support. *Nutrition*, 1997, 13 (suppl):64S-72S.
20. Griffiths RD, Palmer A, Halliwell T, MacLennan P y Macmillan RR: Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill: Background. *Nutrition*, 1997, 13:71-74.

Un nuevo estilo para sus Congresos



CONGRESS XXI S.A.

Farmatour ★ Viajes

CIC. MA 817

— INFORMACION —

Viajes Congress XXI, S.A. c/ Isabel Colbrand, 10 - 28050 Madrid
TELF.: 91 358 76 30 - FAX: 91 358 96 95

Original

Estudio prospectivo comparativo de diferentes soluciones de aminoácidos y lípidos, en la nutrición parenteral de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

F. J. Jiménez Jiménez, C. Ortiz Leyba, J. L. García Garmendia, J. Garnacho Montero, J. M. Rodríguez Fernández* e I. Espigado Tocino*

Servicio de Medicina Intensiva. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, España.*

Resumen

El paciente que va a ser sometido a trasplante de médula ósea (TMO) presenta un alto catabolismo proteico en la fase postinfusión de la médula, de ahí la necesidad de un aporte nutricional adecuado. El objetivo de nuestro trabajo es analizar el comportamiento de parámetros de valoración nutricional, metabolismo lipídico, días de mucositis, número de infecciones, días de recuperación y días de estancia, ante la utilización de diferentes soluciones nutricionales parenterales: aminoácidos ramificados (AAR) al 22,5% y 45% y soluciones lipídicas con triglicéridos de cadena larga (LCT) frente a triglicéridos de cadena media (MCT).

Material y métodos: Hemos realizado un estudio prospectivo aleatorio en pacientes sometidos a TMO que recibieron nutrición parenteral. El aporte de nitrógeno fue de $1,5 \pm 0,3$ g AA/kg/d (bien solución estándar o solución con 45% de AAR). El aporte calórico fue similar en todos los grupos con una proporción de 60% como hidratos de carbono y 40% como lípidos, bien LCT o MCT/LCT. Se estudiaron parámetros de valoración nutricional y del metabolismo lipídico, así como datos clínicos evolutivos: días de mucositis, días de NP, días de estancia, número de infecciones, tasa de densidad de infecciones. Todos los datos fueron medidos y/o cuantificados 4 veces: pretrasplante, día 0 del trasplante, a los 7 y 14 días del mismo.

Resultados: Fueron estudiados 62 pacientes. Grupo A: 19 pacientes tratados con 22,5% de AAR + LCT al 20%. Grupo B: 26 pacientes (45% AAR + LCT al 20%); grupo C: 17 pacientes (AAR al 45% + MCT/LCT al 20%). Hay una más pronta recuperación de la médula en los grupos B y C: 14,4 frente a 11,7 y 11,1, con una $p < 0,05$. El balance de nitrógeno mejora significativamente en los grupos B y C ($p < 0,05$). La proteína ligada al retinol se incrementa significativamente del día 0 al 7 ($p < 0,01$) en el grupo C. El HDL-c desciende de manera significativa

PROSPECTIVE, COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT AMINO ACID AND LIPID SOLUTIONS IN THE PARENTERAL NUTRITION OF PATIENTS SUBJECTED TO A BONE MARROW TRANSPLANTATION

Abstract

The patient who will undergo a bone marrow transplant (BMT) has a high protein catabolism in the time period after the infusion of the marrow, and therefore there is a need for an adequate nutritional support. The objective of our study is to analyze the behavior of nutritional assessment parameters, the lipid metabolism, the number of days of mucositis, the number of infections, the number of days to recovery, and the number of hospitalization days when using different parenteral nutrition solutions: 22.5% and 45% branched chain amino acid solutions, and lipid solutions with long chain triglycerides (LCT), vs. medium chain triglycerides (MCT).

Material and methods: We have carried out a prospective, randomized study in patients who underwent a BMT who received parenteral nutrition. The supply of nitrogen was 1.5 ± 0.3 g of AA/kg/day (either in standard solution or in a 45% branched chain AA solution). The caloric supply was similar in all the groups, with a proportion of 60% coming from carbohydrates and 40% from lipids, either LCT or MCT/LCT. The nutritional assessment parameters were studied, as well as of the lipid metabolism, and also clinical evolutive data: number of days of mucositis, number of days of PN, number of days hospitalized, number of infections, rate of infection density. All the data were measured and/or quantified 4 times: pretransplant, on day - of the transplant, and after 7 and 14 days after the transplant.

Results: 62 patients were studied. Group A: 19 patients treated with 22.5% branched chain amino acids + 20% LCT. Group B: 26 patients (45% branched chain amino acids + 20% LCT). Group C: 17 patients, (45% branched chain amino acids + 20% MCT/LCT). There is a quicker recover of the marrow in groups B + C: 14,4 vs. 11.7 and 11.1, with a $p < 0.05$. The nitrogen balance improves significantly in groups B and C ($p < 0.05$). The retinol-binding protein increases significantly from day

Correspondencia: Francisco Javier Jiménez Jiménez.
Camilo José Cela 2, bloque 1-3.º A.
41018 Sevilla.

Recibido: 22-IX-1998.
Aceptado: 10-II-1999.

($p < 0,05$) en el grupo con LCT (grupo B). Los fosfolípidos disminuyen en el grupo B al día 0 ($p < 0,05$) y al día 7 ($p < 0,05$). Los triglicéridos se elevan en el grupo C a los 7 y 14 días. El cociente LDL/HDL aumenta en el grupo B a los 14 días ($p < 0,05$). No hay diferencia en los días de mucositis, número total de infecciones y número de infecciones/por 100 días de hospitalización y días de estancia.

Conclusiones: En los pacientes sometidos a nutrición parenteral durante el período inmediato al TMO, encontramos una mejoría de los parámetros del catabolismo proteico, cuando empleamos soluciones con alta proporción de AAR (45%) y una menor alteración del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas cuando utilizamos soluciones enriquecidas en MCT/LCT.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:57-66)

Palabras clave: *Nutrición parenteral. Trasplante de médula ósea. Aminoácidos ramificados. Triglicéridos de cadena media y larga.*

0 to day 7 ($p < 0.01$) in the LCT group (Group B). The phospholipids decrease in group B after one day ($p < 0.05$), and after the 7th day ($p < 0.05$). The triglycerides increase in group C between 7 and 14 days. The LDL/HDL quotient increases in group B after 14 days ($p < 0.05$). The triglycerides increase in group C between 7 and 14 days. The LDL/HDL quotient will increase in the B group after 14 days ($p < 0.05$). There are no differences in the number of days of mucositis, the total number of infections, the number of infections per 100 days of hospitalization, or in the number of hospitalization days.

Conclusions: In patients who are given parenteral nutrition in the period immediately after the BMT, we found an improvement in the catabolic metabolism parameters when using a solution with a high proportion of branched chain amino acids (45%) and a smaller alteration of the metabolism of the plasmatic lipoproteins when we use MCT/LCT enriched solutions.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:57-66)

Key words: *Parenteral nutrition. Bone marrow transplantation. Branched chain amino acids, long and medium chain triglycerides.*

Introducción

El trasplante de médula ósea (TMO) tiene cada día más indicaciones en el tratamiento de enfermedades malignas bien sea hematológicas o de neoplasias sólidas metastásicas.

El enfermo que va a ser sometido a TMO es tratado con altas dosis de quimioterapia e irradiación corporal total. Como consecuencia de ello, estos pacientes tienen un gran catabolismo proteico que se asocia a un balance negativo de nitrógeno, derrumbamiento de la proteína muscular y pérdida de peso y todo ello agravado por la escasa/nula ingesta oral que toleran¹.

Las células que se afectan en primer lugar tras la quimio y radioterapia son las de división celular rápida, entre las que se encuentran además de las hematológicas, las del tracto digestivo, con lo que los pacientes desarrollan estomatitis, gastritis y enterocolitis.

Los enfermos sometidos a TMO alogénico y que reciben tratamiento inmunosupresor añadido, sufren con frecuencia náuseas y vómitos tras el inicio de la medicación, sobre todo la ciclofosfamida y citarabina, los cuales son más frecuentes en las dos primeras semanas. La mucositis orofaríngea se origina por la medicación pretrasplante y puede persistir 3 a 4 semanas postrasplante. La diarrea es frecuente entre los pacientes con TMO durante algunas semanas postrasplante, debido a la acción de la quimioterapia sobre la mucosa intestinal, de ahí la importancia de la utilización de algunos aminoácidos (AA) específicos en estos pacientes como veremos más adelante a la hora de discutir nuestros resultados².

El soporte nutricional de estos pacientes es importante para el pronóstico evolutivo de los mismos,

siendo su finalidad, sobre todo, garantizar la síntesis adecuada de proteínas normofuncionantes y mantener la masa celular corporal definida como la totalidad de las células corporales donde se consume el oxígeno y se realizan todos los intercambios energéticos³.

El mantenimiento de un adecuado estado nutricional es difícil y complejo en los pacientes sometidos a trasplante de órganos por múltiples causas: naturaleza del trasplante, restricción de fluidos, anorexia, etc.^{4,5}.

Un catabolismo proteico grave y una atrofia muscular exacerbada se dan en estos pacientes además de lo ya expuesto, por el empleo de corticoides para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), la aparición frecuente de infecciones nosocomiales y la anorexia e intolerancia alimentaria^{3,6}.

Una mejoría en los parámetros nutricionales, con menor número de complicaciones e incluso una mayor supervivencia se obtiene por algunos autores con la utilización de la nutrición parenteral (NP) postrasplante, frente a grupos controles⁷.

Todo ello ha llevado incluso a considerar la utilización de nutrientes específicos: glutamina, aminoácidos de cadena ramificada (AAR), hormona de crecimiento, etc., habiéndose alcanzado resultados dispares con uno u otro nutriente, aunque la glutamina es el nutriente aceptado para su utilización en el TMO⁸.

El objetivo de este trabajo es analizar el comportamiento de varios parámetros de valoración nutricional, del metabolismo lipídico y también la evolución clínica del trasplante (días de mucositis, número de infecciones, días de recuperación, días de estancia), ante la utilización de diferentes soluciones nutricionales parenterales, para comprobar si se obtienen mejo-

rías o no al variar el tipo de nutrientes administrados: AAR en proporción estándar y al 45% y soluciones lipídicas con LCT (triglicéridos de cadena larga) frente a MCT/LCT (triglicéridos de cadena media).

Material y métodos

Hemos realizado un estudio prospectivo aleatorio en pacientes sometidos a TMO que recibieron nutrición parenteral (NP), ingresados en la unidad de trasplante de médula ósea del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Todos los enfermos fueron tratados con factor estimulador de colonias de granulocitos (filgastrim) (10 ug/kg/peso/día). A todos los pacientes se les implantó catéter venoso de Hickman en vena cava superior a través de vena subclavia, según protocolo. El aporte de nitrógeno fue de 0,20-0,25 g N/kg/d o $1,5 \pm 0,3$ g AA/kg/d. El aporte calórico también fue similar en todos los grupos con una relación kcal/g N de 120-130:1 y con una proporción de 60% como hidratos de carbono (glucosa hipertónica) y 40% como grasas, bien LCT (triglicéridos de cadena larga) o LCT/MCT (triglicéridos de cadena media).

Basándose en el aporte de aminoácidos y de grasas, fueron divididos en 3 grupos de forma aleatoria, siendo autorizado el estudio por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos de nuestro hospital. Se pidió consentimiento informado a todos los pacientes o sus representantes legales.

Grupo A: Se les administró NPT con solución estándar de AA (22,5% de AAR). Freamine (Pharmacia-Upjohn) más triglicéridos de cadena larga (LCT) al 20%. Grupo B: NPT con una solución con alta proporción de aminoácidos de cadena ramificada (45% de AAR. Freamine HBC. Pharmacia-Upjohn) más LCT al 20%. Grupo C: pacientes con NPT con una solución con 45% de AAR más triglicéridos de cadena media (MCT/LCT al 20%. Lipofundina. Braun).

Fueron analizados los siguientes datos clínicos: edad, sexo, días de TMO, días de recuperación hematológica (neutrófilos $> 500/\mu\text{l}$), presencia de mucositis, días con presencia de mucositis, días de NP, días de estancia, número de infecciones durante el período de ingreso, tasa de densidad de incidencia de infecciones (por cada 100 días de hospitalización).

Se estudiaron los siguientes parámetros de valoración nutricional: albúmina, prealbúmina, transferrina, proteína ligada a retinol y balance de nitrógeno (BN). Los métodos analíticos utilizados fueron: transferrina y prealbúmina mediante nefelometría cinética (nefelómetro Beckman)⁹ y retinol (inmunodifusión radial simple con placas del Instituto Behring LC-Partigen)¹⁰.

Fue estudiado también el metabolismo lipídico, comparando el grupo B (AAR al 45% + LCT al 20%) con el grupo C (AAR al 45% + MCT al/LCT al 20%)

a través de: colesterol, HDL-c, LDL-c, fosfolípidos, triglicéridos, apolipoproteína A1 y B y los cocientes LDL/HDL y APO A1/APO B. El colesterol y las HDL-c y LDL-c fueron determinados por el método CHOP-PAP, test color enzimático según la técnica de Siedel y Staehler¹¹. Los triglicéridos fueron también determinados por test enzimático colorimétrico GPO-PAP, según técnica de Wahlefeld modificada¹². Los fosfolípidos fueron determinados también por método enzimático (Wako Chemical). Las apolipoproteínas A1 y B fueron determinadas a través de nefelometría.

Por el laboratorio de bioquímica de nuestro hospital y en un autoanalizador Hitachi 704 (Boehringer Mannheim) fueron realizadas todas las determinaciones analíticas sanguíneas antes mencionadas.

El BN se calculó aplicando la ecuación de Lee modificada, en orina recogida de 24 horas¹³.

Todos los datos fueron medidos y/o cuantificados 4 veces: pretrasplante (basal), día 0 del trasplante, a los 7 y 14 días del mismo.

Método estadístico

En el análisis estadístico se utilizaron: el test de ANOVA para el análisis de variables cuantitativas en los tres grupos, con contrastes a priori entre las tres combinaciones de los dos grupos; test de la χ^2 para la comparación de variables categóricas entre los tres grupos y para los contrastes internos; test de la t de Student para datos apareados para la comparación de variables cuantitativas entre datos de un mismo grupo y diferentes días; test de la U de Mann-Whitney para variables entre dos grupos cuya variable no sigue una distribución normal. El nivel de significación estadística fue establecido en un $p < 0,05$

Resultados

Fueron estudiados 62 pacientes, de los que 33 fueron trasplantes de médula y 29 de sangre periférica, repartidos de manera aleatoria, sin diferencia entre grupos en cuanto al tipo de trasplante realizado.

En el grupo A (22,5% AAR + LCT al 20%) fueron estudiados 19 pacientes; grupo B: 26 pacientes (45% AAR + LCT al 20%); grupo C: 17 pacientes (AAR al 45% + MCT/LCT al 20%).

No hubo diferencia entre los grupos en cuanto al aporte calórico-proteico suministrado durante el tiempo del estudio.

La patología de base causal del trasplante se muestra en la tabla I.

En la tabla II se analizan los datos globales de los pacientes y los parámetros de valoración nutricional. Se observa una más pronta recuperación de la médula en los grupos B y C es decir cuando se administró AAR al 45%, 14,4 frente a 11,7 y 11,1, con una $p < 0,05$, existiendo también menos días de estancia en los grupos B y C, aunque sin significancia estadística.

Tabla I
Patología de base

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
<i>Leucemias</i>	16	20	6
LANL	4	8	2
LAL	9	4	2
LMC	1	7	2
LMA	2	1	0
<i>Linfomas</i>	3	5	5
LNH	3	3	4
Hodgkin	0	2	1
<i>Otros</i>	0	2	6
Mieloma			4
Ca. mama			1
Anemia aplásica		1	1
Sarcoma de Ewing		1	

LANL: Leucemia aguda no linfoblástica. LAL: Leucemia aguda linfoblástica. LMA y LMC: Leucemia mieloide aguda y crónica. LNH: Linfoma no Hodgkin.

Con respecto a los días de NP y de mucositis, no se encuentra diferencias significativas entre los grupos.

Analizando las proteínas nutricionales: la albúmina se mantiene prácticamente por igual en todos los grupos, y solamente en el grupo C, hay un descenso dentro del mismo grupo, comparado el día pretrasplante con el día 14. La prealbúmina muestra tendencia a caer en todos los grupos y se exagera un poco más en el grupo A, a los 14 días y en el grupo B, también a los 14 días. La transferrina también muestra tendencia a descender en todos los grupos a los 14 días. La proteína ligada a retinol descende o se mantiene sin significación estadística en los grupos A y B y en el grupo C se incrementa significativamente del día 0 al día 7 con significación estadística $p < 0,01$.

El balance de nitrógeno mejora significativamente en los grupos tratados con alta proporción de ramificados, comparado con el grupo estándar ($p < 0,05$). Respecto a sí mismo, el grupo B es decir con AAR al 45% y LCT, obtiene un mejor balance de nitrógeno a los 7 días ($-1,5$, $p < 0,01$) y a los 14 días ($+0,5$, $p < 0,001$).

En la tabla III se estudia el metabolismo lipídico según el tipo de emulsión grasa administrada y se observan como datos más destacados los siguientes:

Descenso del HDL-c al día 0, 7 y 14 de manera significativa ($p < 0,05$) en el grupo con LCT, comparado con el grupo de MCT/LCT que mantiene las cifras hasta el día 7, disminuyendo algo el día 14, pero aún así más elevadas que en el grupo con LCT.

Los fosfolípidos también descienden de manera significativa en el grupo LCT al día 0 ($p < 0,05$) y al día 7 ($p < 0,05$), comparado con el grupo de MCT/LCT que mantiene también las cifras.

Los triglicéridos se elevan de manera notable aunque no significativa en el grupo MCT/LCT tanto a los

7 como a los 14 días, con respecto al grupo LCT. La apolipoproteína A1 desciende notablemente a los 7 y 14 días en el grupo LCT ($p < 0,05$), comparado con el grupo MCT/LCT. Por otra parte el cociente Apo A1/Apo B, desciende también en el grupo LCT, pero en este caso sin diferencia significativa.

Finalmente observamos también un aumento del cociente LDL/HDL ($p < 0,05$) en el grupo LCT comparado con el grupo MCT/LCT, sobre todo a los 14 días.

Si analizamos cada grupo por separado con respecto a sí mismo encontramos:

Grupo B: descenso de colesterol, HDL-c, LDL-c, Apo A1 y Apo B comparando las cifras pretrasplante con las obtenidas en días posteriores al trasplante.

Aumento del cociente LDL/HDL, y de los triglicéridos comparando las cifras pretrasplante con las obtenidas los días posteriores al mismo.

Grupo C: descenso de colesterol, HDL-c, LDL-c y Apo A1 pretrasplante comparadas con las obtenidas en los días posteriores al trasplante, y aumento de las cifras de triglicéridos a los 7 y 14 días.

En la tabla IV observamos que no hay diferencia en los días de mucositis, número de infecciones y frecuencia de mucositis e infecciones según se haya administrado una u otra emulsión lipídica.

En la tabla VI analizamos el número total de infecciones y número de infecciones por 100 días de hospitalización, así como los días de estancia, entre los grupos A, B y C sin que exista significado estadístico.

Analizamos también la mortalidad, y aunque no hubo ningún exitus en el grupo B, no se obtuvo diferencia significativa, aunque hay que resaltar que el porcentaje de exitus es del 5% en el grupo A, 12% en el grupo C y 0% en el grupo B.

Discusión

Los enfermos sometidos a TMO tienen alteraciones metabólicas en relación con el período de trasplante en que se encuentren y de la medicación a que son sometidos.

Las altas dosis de quimioterapia, irradiación corporal total y el empleo de drogas relacionadas con el rechazo como los corticoides y la ciclosporina, influyen y alteran el metabolismo de los diferentes substratos.

En este estudio observamos en primer lugar, una mejoría del catabolismo proteico y un mantenimiento de los parámetros de valoración nutricional cuando se utilizan soluciones con alta proporción de ramificados y por otra parte una mejoría del metabolismo de las lipoproteínas con la utilización de los MCT/LCT, administradas durante un período de 15 días.

Si analizamos los diferentes datos que encontramos en nuestros resultados, vemos lo siguiente:

Balance de nitrógeno (BN): debido a las importantes pérdidas proteicas antes comentadas y al alto catabolismo proteico, encontramos BN negativos en todos los grupos, aunque con cierta tendencia a la mejoría,

Tabla II
Datos globales y parámetros de valoración nutricional

	Grupo A n = 19	Grupo B n = 26)	Grupo C n = 17	p total	p AB	p BC	PAC
Edad	22,8 ± 14,4	29,8 ± 13,5	36,7 ± 12,2	< 0,05	NS	NS	0,004
Sexo = varón	14/17: 74%	15/26: 58%	10/17: 59%	NS	NS	NS	NS
Días recuper.	14,4 ± 4,8	11,7 ± 4,2	11,1 ± 2,2	< 0,05	< 0,05	NS	< 0,05
Días estancia	35,9 ± 13,7	31,3 ± 6,4	30 ± 5,9	NS	NS	NS	NS
Días NP	22,2 ± 5,7	19,8 ± 2,7	24,1 ± 7,2	NS	NS	NS	NS
Días mucositis	7,4 ± 3,9	8,8 ± 6,1	8,4 ± 4,9	NS	NS	NS	NS
Prealbúmina B	23,7 ± 6,5	22,9 ± 5,4	21,3 ± 2,3	NS	NS	NS	NS
Albúmina B	3,7 ± 0,98	3,62 ± 0,91	3,60 ± 0,82	NS	NS	NS	NS
Transferrina B	2229 ± 95	233,5 ± 68,1	240 ± 76,1	NS	NS	NS	NS
PL retinol B	1,90 ± 1,67	1,63 ± 1,54	1,34 ± 1,13	NS	NS	NS	NS
Nitrógeno B	- 16,9 ± 9,7	- 15,4 ± 7,6	- 17,9 ± 8,8	NS	NS	NS	NS
Prealbúmina 0	27,1 ± 9,4	25,9 ± 5,3	23,3 ± 5,1	NS	NS	NS	NS
Albúmina 0	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,8	3,5 ± 0,7	NS	NS	NS	NS
Transferrina 0	200,4 ± 34,1	221,8 ± 55,9	212,3 ± 56,5	NS	NS	NS	NS
PL retinol 0	2,02 ± 1,66	2,11 ± 0,98	1,52 ± 1,13	NS	NS	0,05	NS
B. nitrógeno 0	- 7,5 ± 4,8	- 6,3 ± 8,7	- 7,2 ± 17,8	NS	NS	NS	NS
Prealbúmina 7	26,9 ± 15,9	23,6 ± 13,7	22,3 ± 6,5	NS	NS	NS	NS
Albúmina 7	3,6 ± 0,7	3,5 ± 0,8	3,4 ± 0,7	NS	NS	NS	NS
Transferrina 7	188,9 ± 45,4	200,3 ± 49,6	203,2 ± 46,6	NS	NS	NS	NS
PL retinol 7	2,17 ± 2,02	1,96 ± 0,9	2,31 ± 1,33	NS	NS	NS	NS
B. nitrógeno 7	- 4,5 ± 3,3	- 1,5 ± 4,3	- 3,7 ± 4,9	NS	< 0,05	< 0,05	NS
Prealbúmina 14	21,2 ± 7,7	20 ± 7,4	23,1 ± 15	NS	NS	NS	NS
Albúmina 14	3,4 ± 0,6	3,6 ± 0,7	3,2 ± 0,7	NS	NS	NS	NS
Transferrina 14	182,7 ± 54,8	185,1 ± 47	185 ± 59,4	NS	NS	NS	NS
PL retinol 14	2,24 ± 2,34	2,03 ± 1,57	1,67 ± 1,27	NS	0,05	NS	NS
B. nitrógeno 14	- 2,5 ± 3,0	+ 0,5 ± 4,6	- 1,5 ± 5,4	< 0,05	NS	NS	NS

B: Antes de la infusión de la médula (pretrasplante). 0: Día de la infusión de la médula.

Grupo A: Aminoácidos estándar + LCT al 20%.

Grupo B: Alta proporción de ramificados + LCT al 20%.

Grupo C: Alta proporción de ramificados + MCT/LCT al 20%.

Análisis estadístico respecto a sí mismos:

Grupo A: prealbúmina 0 > prealbúmina 14 (p < 0,01).

Grupo B: prealbúmina 0 > prealbúmina 14 (p < 0,01).

Transferrina 0 > transferrina 7 (p < 0,01).

Transferrina 0 > transferrina 14 (p < 0,001).

P. ligada a retinol 0 < P. ligada a retinol 7 (p < 0,05).

B. nitrógeno 7 > B. nitrógeno 14 (p < 0,01).

Grupo C: Albúmina B > albúmina 14 (p < 0,05).

es decir, un BN menos negativo en el grupo B y algo menos en el grupo C, o sea en los que se administró AAR en alta proporción, como ya habíamos publicado anteriormente y ha sido motivo de estudio y trabajo de nuestro grupo de investigación (fig. 1).

La pérdida de nitrógeno puede llegar a ser grave por el importante contenido en proteínas de las diarreas. Estudios de Fegan y cols.¹⁴ sobre 26 pacientes unos con TMO autólogo y otros alógenicos demuestran un aumento de las diarreas y de las pérdidas proteicas hasta 4 semanas después del trasplante lo que puede originar una malabsorción más o menos transitoria que puede originar verdaderos problemas para mantener un estado nutricional adecuado.

En un estudio de Lenssen¹⁵ no encuentra diferencias aportando 23 y 45% de AAR, aunque el balance nitrogenado fue muy negativo en ambos grupos.

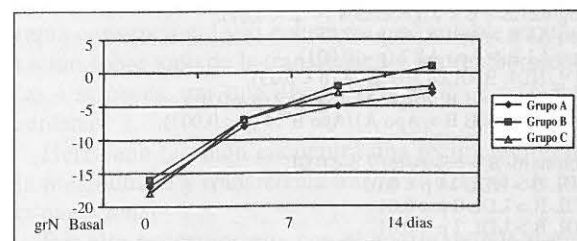


Fig. 1.—Evolución del balance de nitrógeno.

Tabla III
Datos del metabolismo lipídico

Parámetros	LCT	MCT/LCT	P
Colesterol B	155 ± 44,6	164,4 ± 42,8	NS
HDL B	39,2 ± 6,1	46 ± 7,8	NS
LDL B	85,9 ± 35,9	104,9 ± 33,6	NS
Fosfolípidos B	183,9 ± 44	194 ± 27,7	NS
Triglicéridos B	123,4 ± 135,7	108 ± 40,9	NS
Apolipo. A1 B	105,3 ± 17,2	118,3 ± 17,1	NS
Apolipo. B B	68,7 ± 25,3	84,8 ± 21,8	NS
LDL/HDL B	2,29 ± 1,27	2,28 ± 0,66	NS
Apo A1/Apo B B ...	1,67 ± 0,50	1,44 ± 0,30	NS
Colesterol 0	140,1 ± 35,8	139 ± 24,7	NS
HDL 0	32,8 ± 12,9	45,7 ± 13,1	< 0,05
LDL 0	72,6241 ± 19,7	69,8 ± 17,3	NS
Fosfolípidos 0	172,2 ± 25,3	193,6 ± 32,0	< 0,05
Triglicéridos 0	124,7 ± 77,7	163,6 ± 32,2	NS
Apolipoprot. A1 0 ..	86,1 ± 22	107,8 ± 33,7	< 0,05
Apolipoprot. B 0 ..	63,6 ± 17,1	65,1 ± 15,1	NS
LDL/HDL 0	2,76 ± 1,81	1,68 ± 0,75	0,05
Apo A1/Apo B 0 ...	1,48 ± 0,9	1,66 ± 0,59	NS
Colesterol 7	137,7 ± 56,4	137,1 ± 27,4	NS
HDL 7	21,7 ± 14,1	37,8 ± 18	< 0,05
LDL 7	75,5 ± 25,2	81,9 ± 20	NS
Fosfolípidos 7	179 ± 37	208 ± 33,7	0,05
Triglicéridos 7	162,6 ± 94,8	185,8 ± 87,3	NS
Apolipoprot. A1 7 ..	61,6 ± 28,9	76,2 ± 25,3	NS
Apolipoprot. B 7 ..	72,3 ± 20,4	75,5 ± 12,6	NS
LDL/HDL 7	4,59 ± 2,55	2,90 ± 3,14	NS
Apo A1/Apo B 7 ...	0,94 ± 0,53	1,15 ± 0,51	NS
Colesterol 14	135,6 ± 38,5	133,8 ± 30,0	NS
HDL 14	15,4 ± 9,6	22,6 ± 12,6	0,05
LDL 14	74,3 ± 29,4	72,9 ± 24,4	NS
Fosfolípidos 14	176,5 ± 62,4	178,2 ± 36,5	NS
Triglicéridops 14 ...	196,2 ± 124,5	210,6 ± 56,8	NS
Apolipoprot. A1 14	50,5 ± 16,2	62 ± 24,7	0,05
Apolipoprot. B 14 ..	77,1 ± 25,4	68,1 ± 15,9	NS
LDL/HDL 14	6,07 ± 4,14	3,95 ± 2,05	0,05
Apo A1/Apo B 14 ..	0,71 ± 0,25	0,80 ± 0,27	NS

B: Antes de la infusión de la médula (pretrasplante). 0: Día de la infusión de la médula. LCT: Grupo B. MCT/LCT: Grupo C.

Análisis estadístico respecto a sí mismo

LCT:

Colesterol B > colesterol 0 ($p < 0,05$).
HDL B > HDL 7 ($p < 0,05$).
LDL B > HDL 14 ($p < 0,001$).
HDL B > HDL 7 ($p < 0,05$).
Triglicéridos B < triglicéridos 14 ($p < 0,01$).
Apo A1 B > Apo A1 0 ($p < 0,05$).
Apo A1 B > Apo A1 7 ($p < 0,001$).
LDL/HDL B < LDL/HDL 14 ($p < 0,05$).
Apo A1/Apo B B > Apo A1/Apo B 7 ($p < 0,01$).
Apo A1/Apo B B > Apo A1/Apo B 14 ($p < 0,001$).

MCT:

Colesterol B > colesterol 7 $p < 0,01$
HDL B > HDL 14 $p < 0,05$
LDL B > LDL 0 $p < 0,01$
LDL B > LDL 7 $p < 0,01$
Apo A1 B > Apo A1 7 $p < 0,01$
Apo A1 B > Apo A1 14 $p < 0,05$

Tabla IV
Mucositis e infecciones según aporte de grasas

	LCT	P	MCT
Días de mucositis	8,8 ± 6,1	NS	8,4 ± 4,9
Número de infecciones	0,65 ± 0,69	NS	0,71 ± 0,77
Frecuencia de mucositis	85%	NS	82%
Frecuencia de infecciones	54	NS	55%

Por otra parte la incapacidad para retener nitrógeno o al menos obtener un balance equilibrado es notable y consistente en pacientes críticos, ya demostrado en la literatura médica¹⁶, lo que también ocurre en los pacientes sometidos a TMO.

Existe un estudio sobre pacientes sometidos a NP en TMO, que gracias a aportar grandes cantidades de nitrógeno (25 g de N) obtiene BN positivos¹⁷, aunque con el alto riesgo de producir complicaciones como elevación de la urea, disfunción hepática, insuficiencia respiratoria, etc.

En nuestro estudio las pérdidas de nitrógeno son menores en los pacientes a los que se aporta alta proporción de AAR. La excreción aumentada de nitrógeno refleja las pérdidas de proteínas musculares y tiene pocas consecuencias cuando la desnutrición es leve o moderada, pero cuando es grave o hay un estado hipercatabólico como ocurre en los pacientes con TMO puede originar que el excesivo uso de la proteína muscular para la energía y la síntesis de proteínas vitales origina una disminución de la masa muscular, pérdida de peso, excreción aumentada de nitrógeno con balance negativo, predisposición aun mayor para la infección o sepsis y para el fallo de órganos y sistemas.

Por tanto la mejoría del BN en los pacientes tratados con AAR en alta proporción, puede deberse a que el organismo utiliza los AAR del músculo esquelético como sustrato energético y los convierte en cetoderivados, que entran en el ciclo de Krebs de los ácidos tricarboxílicos para su oxidación. Podemos decir en consecuencia que en el aporte de aminoácidos (AA) para el paciente sometido a TMO, puede tener interés el empleo de AAR, los cuales además tienen otras funciones que se reflejan en la tabla VIII¹⁸.

Nosotros¹⁹ hemos estudiado el aporte de AAR en pacientes con sepsis encontrando una mejoría en la síntesis de proteínas de vida media corta y normalización del aminograma plasmático y un balance nitrogenado más positivo.

Otros autores²⁰⁻²³ encuentran también un aumento en la retención de nitrógeno al emplear AAR en pacientes sépticos, asumiendo que se produce una inhibición de la salida de aminoácidos del músculo, lo que origina una disminución del catabolismo proteico y además sirven como sustrato para la neoglucogénesis a través de la alanina y glutamina.

El significado clínico de esta mejoría del BN en los pacientes tratados con AAR al 45% en el TMO, difiere de opinión según los autores.

Tabla V
Infecciones, días de estancia y mortalidad

	Grupo A n = 19	Grupo B n = 26	Grupo C n = 17	p total	p AB	pBC	PAC
Número total de infecciones	15	18	22				
N.º infecciones/100 días de hospitalización	2,2	2,2	2,4	NS	NS	NS	NS
Exitus	1	0	2				
% Exitus.....	5	0	12	NS	NS	NS	NS

Tabla VI
Funciones de los aminoácidos ramificados

- Aumento de la síntesis proteica hepática y muscular.
- Disminución de la degradación proteica.
- Corrección de los patrones alterados de aminoácidos.
- Estimulación de la secreción de insulina.
- Sirven como sustrato energético para el músculo.
- Participan en la neoglucogénesis a través de alanina y en la síntesis de glutamina.
- Mejoran el balance de nitrógeno.
- Disminuyen la salida de otros AA a través de la membrana mioéctica del músculo periférico.
- Aumentan la competencia a través de la barrera hematoencefálica con los aminoácidos aromáticos y los que contienen sulfuro.

En un estudio de Ziegler²⁵ sobre 45 pacientes sometidos a TMO alogénico a los que da suplementos de Gln por vía parenteral a razón de 0,57 g/kg/d encuentra en primer lugar un balance nitrogenado menos negativo en el grupo tratado con suplementos de Gln así como una menor excreción de 3-metilhistidina, ambos de manera significativa. También hubo menos complicaciones infecciosas y menos días de estancia en los pacientes a los que se administró Gln por vía parenteral.

Dado que cuando realizamos este trabajo, no disponíamos de glutamina parenteral en España, nuestro grupo pensaba que los AAR en el paciente sometido a TMO, puede ser beneficioso por 2 motivos: por las funciones específicas de los AAR antes comentadas y porque como ya demostramos en pacientes sépticos, el aporte de AAR en alta proporción eleva las cifras de glutamina y alanina en plasma a los 7 y 15 días²⁴.

La administración de AAR mantiene los niveles musculares de los AAR, la alanina y glutamina, como ya se ha demostrado en estudios animales previamente^{25, 26}, disminuyendo el catabolismo proteico^{27, 28} y la proteólisis muscular, de ahí que ello sea concordante con los hallazgos de nuestro estudio, en el que obtenemos una mejoría en el BN.

Teniendo en cuenta nuestro estudio y el de Ziegler y otros^{25, 30, 31}, podemos decir que la modificación de las formulaciones de AA puede mejorar la eficacia clínica y metabólica de la nutrición parenteral en los pacientes sometidos a TMO.

Con respecto al BN según el aporte de grasas, aunque en enfermos sépticos se ha logrado una mejoría en el BN cuando se utiliza MCT y se achaca por parte de los autores a que ello podía estar relacionado con

su metabolización más rápida y la producción de cuerpos cetónicos y ácidos grasos no esterificados, así como de un incremento de los niveles de insulina; sin embargo, en los enfermos sometidos a TMO, los balances nitrogenados no fueron mejores en el grupo con MCT/LCT con respecto al grupo con LCT solo²⁹.

Proteínas nutricionales: prácticamente todas las proteínas estudiadas tuvieron un comportamiento muy similar en los 3 grupos: cifras muy similares pretrasplante, una tendencia evolutiva a bajar mínimamente a los 14 días de las proteínas de vida media larga: albúmina, transferrina y prealbúmina sin diferencia significativa, y una discreta recuperación de la proteína de vida media más corta (proteína ligada a retinol), y que en el grupo con MCT/LCT tiene un comportamiento irregular con recuperación a los 7 días y caída a los 14 días, sin una clara explicación y sin que exista diferencia estadística entre los grupos. Quizás en este punto no hemos encontrado una mejora significativa, ni diferencia entre uno u otro grupo, y que puede ser debido al escaso tiempo registrado entre una y otra medición, ya que en un estudio de Weisdorf y cols.³⁰ sobre 137 pacientes, a 71 pacientes se les administró NP convencional frente a 66 con fluidoterapia convencional y si encuentra una notable recuperación sobre todo de la transferrina y la prealbúmina a las 4 semanas, tras una ligera caída en las 2 primeras semanas.

Herrmann también encuentra una recuperación de la prealbúmina y transferrina tras la utilización de NP convencional³¹.

Por ello pensamos que con el aporte de NP al menos se evita una caída importante de las proteínas nu-

tricionales y en consecuencia un empeoramiento del estado nutricional que por los motivos ya expuestos sufren todos los pacientes sometidos a TMO.

Días de recuperación: encontramos en nuestro trabajo una disminución en los días de recuperación en los pacientes sometidos a NP con alta proporción de AAR. Las causas de esto no están claras y habría que analizar otros factores, tales como infecciones nosocomiales peritrasplante y otras complicaciones como mucositis e intolerancia digestiva (vómitos, diarreas), tipo de trasplante etc., para poder encontrar una justificación a este hallazgo³²⁻²⁴.

Días de estancia y días de NP: como hemos visto encontramos menor número de estancias en los pacientes sometidos a NP con alta proporción de AAR y con respecto a días de NP, sólo hubo menos días de NP en el grupo con alta proporción de AAR y LCT, aunque todo ello sin significación estadística. Weisdorf y otros autores³⁶ no encuentra una disminución de los días de estancia comparando a 2 grupos, uno con y otro sin nutrición parenteral.

No obstante, Ziegler²⁵ en su estudio encuentra también una disminución de los días de estancia en el hospital en el grupo de pacientes sometidos a NP con suplementos de glutamina y sin que encuentre una explicación clara para ello, achacándolo a algunos factores menores como días de fiebre, requerimientos de antibióticos, mejora del apetito, etc., pero solicitando a su vez nuevos estudios clínicos para poder encontrar una explicación satisfactoria.

Otros autores como Schloerb y Amare³⁶ que aportan NP con suplementos de Gln, también concluyen que tienen una disminución de los días de estancia cuando se aporta Gln y ellos lo achacan a que tienen un menor número de infecciones y necesitan menos antibióticos. Quizás esta causa no es achacable a nuestros pacientes, ya que no hubo diferencia de infecciones en nuestros grupos como comentaremos más adelante.

Pero en cambio hay que hacer constar también que los días de estancia disminuyen de manera más o menos importante aunque no significativa en los pacientes sometidos a trasplante de médula cuando se utiliza AAR. No encontramos una causa concluyente, ya que la mejoría que se produce en los parámetros de catabolismo proteico y en las proteínas nutricionales no son suficientes, si ello no se acompaña de un menor número de mucositis y de infecciones³⁷.

Días de mucositis: prácticamente no existen diferencias entre los varios autores analizados con los días de mucositis, lo mismo que en nuestros enfermos, sin que exista diferencia en uno u otro sentido y lo mismo ocurre en los grupos de la literatura ya comentados tratados con glutamina y en aquellos en que aportan NP frente a fluidoterapia convencional³⁸⁻⁴⁰.

Tampoco existe diferencia en los días de mucositis con arreglo al tipo de grasas empleadas LCT frente a MCT/LCT.

Alteraciones en el metabolismo de los lípidos: este

fue uno de los objetivos principales de nuestro estudio, debido a las diferentes emulsiones lipídicas que se administraron. En nuestros enfermos al comparar el grupo de LCT vs LCT/MCT, se observa un mantenimiento significativo de las cifras de HDLc en el grupo MCT/LCT, y un mayor descenso del cociente LDL/HDL comparado con el grupo de LCT (fig. 2). Asimismo las cifras de fosfolípidos se mantienen más elevadas en el grupo de MCT/LCT^{41, 42}.

Por otra parte la apolipoproteína A1 se mantiene más elevada en el grupo de MCT/LCT, de manera significativa, aunque sin variaciones en el cociente Apo A1/Apo B (fig. 3).

En estos pacientes se produce un aumento de la captación de HDL-c, con el consiguiente descenso plasmático de la misma, lo que lleva aparejado un aumento del catabolismo de la Apo-A1 y su consiguiente disminución. Todo ello ocurre como consecuencia del aumento en la demanda celular de lípidos y aminoácidos, por lo que las HDL son catabolizadas por los linfocitos activados y por los linfocitos proliferantes, así como por las células reticuloendoteliales, de ahí que algunos estudios mencionan la utilidad de los MCT en el paciente séptico, al evitar un mayor descenso de la HDL-c y la Apo A1 y que nosotros confirmamos en los pacientes sometidos a TMO^{43, 44}.

Podemos decir por tanto que con nuestros datos, en el período de tiempo del postrasplante de médula ósea, se observan menos trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas cuando se utiliza MCT/LCT.

Además los MCT toman fácilmente apolipoproteínas A, B y C de las lipoproteínas circulantes, fundamentalmente de los HDL-c, y son además cetogénicos, sobre todo cuando se infunden solos, debido a su rápida oxidación⁴⁵.

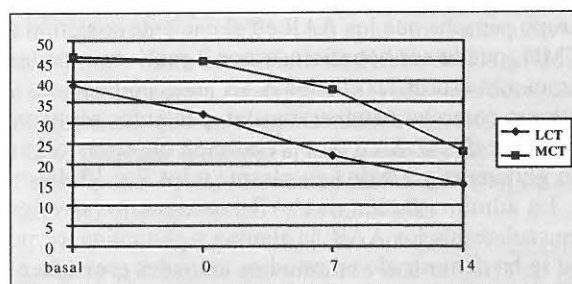


Fig. 2.—Evolución del HDL-c.

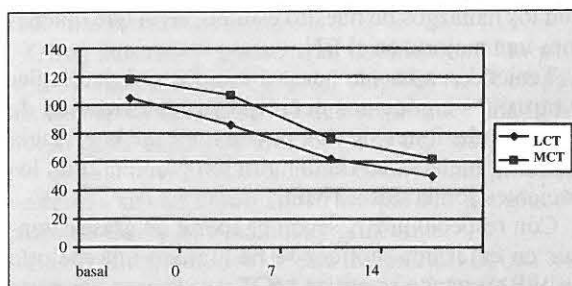


Fig. 3.—Evolución de la apolipoproteína A1.

Los triglicéridos muestran una tendencia a elevarse en el grupo MCT/LCT, aunque sin significado estadístico, lo cual ya se había observado en pacientes sépticos, y aunque la explicación no es muy precisa, porque incluso el aclaramiento de los MCT es más rápido que los LCT cuando se da igual cantidad en peso; sin embargo, las emulsiones de MCT/LCT aportan 1,4 veces más triglicéridos que los LCT, debido a que tienen un peso molecular más bajo⁴⁶.

En nuestro estudio, la emulsión MCT/LCT no ha demostrado ventaja significativa sobre los parámetros nutricionales estudiados, coincidente con otros estudios³⁵.

Número de infecciones: si analizamos tanto el número total de infecciones como el número de infecciones por 100 días de hospitalización, no observamos diferencia significativa alguna con respecto al tipo de soporte nutricional empleado, a pesar de una mejor hipotética respuesta con el empleo de AAR, ya que disminuyen el catabolismo proteico y mejoran el estado nutricional, lo cual puede influir en el resultado.

La administración de antibióticos fue similar en todos los grupos. A todos los pacientes se les administró por igual, factor estimulador de colonias de neutrófilos (FECN), para acelerar la recuperación de la médula ósea de una manera precoz, lo que también puede influir tanto en el número de infecciones como en los días de estancia hospitalaria, pero no en relación con el tipo de nutrición empleada.

Por otra parte puede existir un mecanismo sinérgico aunque diferente entre el FECN y la utilización de AAR al 45% y según otros autores entre el FECN y la glutamina, que hace disminuir el número de antibióticos a utilizar y de días de estancia hospitalaria⁴⁷.

Finalmente podemos concluir que en los pacientes sometidos a nutrición parenteral durante el período inmediato al TMO, encontramos una mejoría de los parámetros del catabolismo proteico cuando empleamos soluciones con alta proporción de AAR (45%), y una menor alteración del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas cuando utilizamos soluciones enriquecidas en MCT/LCT.

No encontramos en cambio diferencias en cuanto a días de estancia, número de infecciones y días de mucositis en relación con el tipo de soporte nutricional empleado.

Bibliografía

- Pastó Cardona L, Carrera Pons E y Massó Muniesa J: Nutrición artificial en el trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp*, 1990, V (5):295-303.
- Storb R: Critical issues in bone marrow transplantation. *Transplant Proc*, 1987, 19:2774-2781.
- Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, Arcese W y cols.: Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1998, 15 (5):610-616.
- Brockstein JA: Critical care issues in bone marrow transplantation. *Crit Care Clin*, 1998, 4:147-166. *JPEN*, 1997, 21 (3):157-161.
- Hamplin RE, Gale RP: The early complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*, 1984, 21:101-108.
- Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R y cols.: Energy requirements of parenterally fed bone marrow transplant recipients. *JPEN*, 1985, 9:139-143.
- Klein S, Kinney K, Jeejeebhoy K, Alpers D y cols.: Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN*, 1997, 21 (3):133-156.
- Souba W: Nutritional support. *New Engl J of Med*, 1997, 336 (1):41-48.
- Sternberg JC: A rate nephelometric for measuring specific protein by immunoprecipitin reactions. *Klin Chem*, 1977, 23:1456-1464.
- Madhosingh C, Wood JM: Immunodiffusion radial method for retinol binding protein. *Ann Biochem*, 1977, 44:523.
- Siedel JH, Schlumberger S y Ziegenhorn J: Enzymatic Methods. *J Clin Chem Biochem*, 1981, 19:838.
- Wahlefeld AW: Methoden der enzymatischen analysis, 3.^a edition, tomo II. Verlag-Chen; Weinheim, 1974.
- Lee HA: Monitoring intravenous feeding. En: Karran SJ, Alberti: *Practical nutritional support* (eds.). Pitman Medical Kent, 1980: 252-260.
- Fegan C, Poynton CH y Witakker JA: The gut mucosa barrier in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1990, 5:373-377.
- Lenzen P, Cheney CL, Aker SN, Cunningham BA, Darbinian J y cols.: Intravenous branched chain amino acid trial in marrow transplant recipients. *JPEN*, 1987, 11:112-118.
- Streat SJ, Beddoe AH y Hill GL: Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma*, 1987, 27:262-266.
- Sheldon GF, Peterson SR y Sanders R: Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg*, 1978, 113:504-508.
- García de Lorenzo A, Ortiz Leyba C, Planas M, Montejó JC, Núñez R, Ordóñez FJ, Aragón C y Jiménez Jimenez FJ: Parenteral administration of different amounts of branched-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med*, 1997, 25:3:418-424.
- Jiménez Jiménez FJ, Ortiz Leyba C y Morales Méndez S: Prospective study on the efficacy of branched chain-aminoacids in septic patients. *JPEN*, 1991, 15:252-261.
- Odessey R, Klairallah EA y Golderg AL: Origin and possible significance of alanine production by skeletal muscle. *J Biol Chem*, 1974, 249:7263-7267.
- Dudrick SJ y Matheny RJ: Effects of enriched branched chain amino acids solutions in traumatized rats. *JPEN*, 1984, 8:86-89.
- Sak HC, Talamon MA y Fischer JE: Clinical use of branched chain amino acids in liver disease sepsis, trauma and burns. *Arch Surg*, 1986, 121:358-366.
- Freund H, Gimmon Z y Fischer JE: Nitrogen sparing effects and mechanism of branched chain amino acids in the injured rat. *Clin Nutr*, 1982, 1:137-146.
- Jiménez Jimenez FJ, Ortiz Leyba C, Barros Pérez y Garnacho Montero J: Aminograma plasmático y encefalopatía del paciente séptico. *Rev Brasil Terap Int*, 1991, 3:S1:207.
- Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein CH, Lawin P y cols.: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet*, 1989, 1:231-233.
- Hammarquist F, Wernerman J, Ali R, von der Decken A y Vinnars E: Addition of glutamine to 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.
- Sjolin J, Stenstrom H, Henneberg S, Hambræus I y Friman G: Evaluation of urinary 3-methylhistidine excretion in infection by measurements of methylhistidine and creatinine ratios. *Am J Clin Nutr*, 1989, 49:62-70.
- Skeie B, V Kvetan, K Gil, M Rothkopf, EA Newshome y J Askanazi: Branch-chain amino acids: Their metabolism and clinical utility. *Crit Care Med* 1990, 18:5:549-571.
- Ballesteros MD, Rubio MA, Redondo MJ, Cabrerizo L y Ro-

- meo S: Nutrición Parenteral en pacientes con quimioterapia intensiva: estudio comparativo de dos emulsiones lipídicas. *Nutr Hosp*, 1998, 13:177-180.
30. Weisdorf S, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp H, Goldman A y cols.: Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987, 43:6:833-838.
 31. Herrmann V y Petruska P: Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *NCP*, 1993, 8 (1):19-27.
 32. Duncan N, Hewetson M, Powles R, Raje N y Mehta J: An economic evaluation of peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 18 (6):1175-1178.
 33. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS y cols.: Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci*, 1998, 315:4-10.
 34. Cardona Pera D: Administration of glutamine and its dipeptides in parenteral nutrition. Which patients are candidates. *Nutr Hosp*, 1998, 13 (1):8-20
 35. Morel N: Nutrition and bone marrow transplantation. *Soins*, 1995, 598:45-49
 36. Schloerb P y Amare M: Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications(a randomized double-blind study). *JPEN*, 1993, 17 (5):407-413.
 37. Greco Mg, Balbi M, Saracino L y Milanesi M: Improvement of supportive nursing care in cancer patients autografted with bone marrow and mobilized peripheral blood haematopoietic progenitors. *Eur J Cancer Care*, 1996, 5 (1):21-25.
 38. Souba WW: Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications. *JPEN*, 1993, 17:5:403.
 39. Furst P y Stehle P: The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *NCP*, 1993, 8:106-114.
 40. Klimberg S y Mc Clellan JL: Glutamine, Cancer and its Therapy. *The Am J of Surg*, 1996, 172:418-424.
 41. Garnacho Montero J, García Garmendia JL, Jiménez Jiménez FJ, Espigado Tocino I, Rodríguez Fernández JM y Ortiz Leyba C: Efectos de las emulsiones de triglicéridos de cadena larga (LCT) y de cadena media (MCT) sobre el patrón lipoproteico en nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*, 1996, XI:S1-S9S
 42. Garnacho Montero J, García Garmendia JL, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, Pérez Paredes C, Monterrubio Villar J y cols.: Plasma lipoprotein pattern with two different lipid emulsions during short-term parenteral nutrition in bone marrow transplantation (BMT). *Clin Nutr*, 1998, 17:S1-60.
 43. Wolfram G: Medium chain triglycerides (MCT) for parenteral nutrition. *World J Surg*, 1986, 33-37.
 44. Ball MJ: Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglycerides emulsion. *Intensive Care Med*, 1993, 18:89-95.
 45. Bach AC, Stork D y Meraizi Z: Medium chain triglycerides based fat emulsions: an alternative energy supply in stress and sepsis. *JPEN*, 1988, 12:82S-88S.
 46. Garnacho Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez Jiménez FJ, García Garmendia JL, Muñoz Picardo J y García Valdecasas MS: Estudio comparativo de dos emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral del enfermo séptico. *Nutr Hosp*, 1996, 11:47-53.
 47. Platell C, McCauley R, McCulloch R y Hall J: The influence of parenteral glutamine and branched-chain amino acids on total parenteral nutrition-induced atrophy of the gut. *JPEN*, 1993, 17 (4):348-354.

Cambios de domicilio Revista «NUTRICION HOSPITALARIA»



Los suscriptores que hayan cambiado de domicilio, o que quieran que se les envíe la revista «NUTRICION HOSPITALARIA» a otro lugar, distinto al habitual, deben enviarnos todos los datos completos; es decir, nombre y apellidos, antiguo y nuevo domicilio. O bien, cumplimentar el boletín adjunto.

Los envíos deben realizarse a:
Revista «NUTRICION HOSPITALARIA»
c/ Ciudad Industrial Venecia-2 Alfa III
Oficina 160. Isabel Colbrand, 10.
28050 MADRID.

También pueden enviarse al fax número 91 358 90 67.

(Si no caben los datos en los espacios reservados, utilice abreviaturas. Por ejemplo: Gral. por General o Sta. por Santa.

NOMBRE, 1º APELLIDO, 2º APELLIDO	
DIRECCION ANTIGUA (Calle o plaza, número, piso, letra...)	
POBLACION	CODIGO POSTAL
PROVINCIA	
NUEVA DIRECCION (Calle o plaza, número, piso, letra...)	
POBLACION	CODIGO POSTAL
PROVINCIA	

NUTRICION HOSPITALARIA Nº 1 • 1999

Original

Utilidad del recambio periódico rutinario de un catéter endovenoso central para nutrición parenteral total

G. González Avila y A. Fajardo Rodríguez

Departamento de Medicina Interna. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D. F. México.

Resumen

Objetivo: Determinar la utilidad del recambio periódico rutinario de un catéter de nutrición parenteral total (NPT) para prevenir la incidencia de sepsis relacionada a catéter.

Material y métodos: En una cohorte de 140 pacientes con cáncer se colocaron 186 catéteres en el lapso de 2 años (1996-1997). Todos los catéteres fueron de poliuretano con doble lumen colocados por el Departamento de Nutrición. Se realizó cambio del catéter preexistente sobre una guía metálica después de un mínimo de 10 días de permanencia, hubiera o no signos sospechosos de infección. Se dividieron en dos grupos de acuerdo al tipo de colocación del catéter: de novo si se empleó punción venosa y de recambio si se empleó guía metálica. Se determinó la incidencia de infección y colonización del catéter calculando el riesgo relativo para cada grupo.

Resultados: La incidencia global de sepsis fue del 10,7%; mayor para el grupo de recambio frente al de novo (19,5% frente a 7,8%; $p = 0,027$), con un riesgo relativo significativamente mayor para el mismo grupo ($RR = 2,47$, IC 95% 1,09-5,59; $p = 0,027$) y que incrementó si el catéter retirado estaba infectado ($RR = 11,8$, IC 95% 5,19-26,6; $p < 0,01$). Sin encontrar diferencias respecto a sexo, edad y diagnóstico oncológico entre grupos.

(Nutr Hosp 1999; 14:67-70)

Palabras clave: Sepsis relacionada a catéter. Recambio.

Introducción

La sepsis relacionada a catéter es una infección nosocomial con una incidencia que varía de acuerdo a cada hospital de 2 al 14%¹.

Correspondencia: Gabriel González Avila.
Gemelos, 164, Prado Churubusco.
México D. F. CP 04230

Recibido: 27-VIII-1998.

Aceptado: 10-XII-1998.

UTILITY OF ROUTINARY PERIODIC REPLACEMENT CATHETER OF TOTAL PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Objective: To determine the utility of routinary periodic replacement catheter of total parenteral nutrition (TPN) to prevent the incidence of catheter-related infection.

Material and methods: Cancer patients admitted between Jan. 1, 1996 and Dec. 31, 1997, to receive TNP, were eligible for enrollment in the study. Placed a catheter of poliuretane with double lumen each patient for Nutrition Department. Replacement catheters done over a guidewire after ten days, with or without infection signs.

Rates of catheter-related infection were documented for de novo, and guidewire exchanged catheters and analyzed relative risk for infection.

Results: Twenty catheter-related infections developed in 140 patients. When the rate of catheter-associated infection was determined for each type of catheterization, the replacement catheter had a high observed rate of infection than either de novo type (19,5% vs 7,8%; $p = 0,027$). We found that the risk of developing a catheter-related infection in a de novo catheter was significantly less ($p < 0,01$).

(Nutr Hosp 1999; 14:67-70)

Key words: Catheter-related sepsis. Replacement.

Existen varios factores denominados de riesgo que incrementan la probabilidad de infección; estos incluyen aquellos relacionados al catéter, su colocación, y permanencia (tipo de material, tiempo de permanencia, experiencia del prosector, número de lúmenes y tipo de cobertura); y aquellos relacionados al hospedero (inmunocompetencia, desnutrición, focos infecciosos distantes, dispositivos invasores, cáncer, diabetes mellitus, insuficiencia hepática o renal)^{2,3}.

Se ha demostrado que conforme aumenta el tiempo de permanencia aumenta la incidencia de infección y como no existe un tiempo de vida media establecido

para la permanencia de un catéter, que puede variar de 0 o más de 30 días, se ha propuesto el reemplazo periódico del catéter como un método para prevenir la infección. Hasta el momento los resultados demuestran un incremento en la incidencia de infección y para otros casos no la modifica⁴.

Sobre la hipótesis de que el recambio sobre una guía metálica de un catéter venoso central reduce la incidencia de complicaciones infecciosas; nuestro objetivo fue determinar la utilidad del recambio periódico rutinario de un catéter endovenoso central para prevenir la infección relacionada a catéter.

Material y métodos

Se evaluó una cohorte de 140 pacientes con enfermedad oncológica histológicamente confirmada, que ingresaron para tratamiento con nutrición endovenosa como terapia adyuvante a su tratamiento antineoplásico, durante el período del 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 1997. Se excluyeron a quienes ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, que tuvieran un catéter de Hickman o se les hubiera colocado un catéter endovenoso central insertado periféricamente.

A todos los pacientes se le colocó un catéter doble lumen, de poliuretano, por punción subclavia de acuerdo a la técnica de Seldinger modificada. La piel fue preparada con alcohol y yodopolivinilpirrolidona al 10% por un médico, quien utilizaba gorro, cubrebocas, bata y guantes estériles. Para cubrir el sitio de inserción del catéter se utilizó un apósito transparente, que fue cambiado cada 4 días.

El recambio de catéter se realizó, previa curación, introduciendo una guía metálica a través de un lumen del catéter preexistente, con remoción posterior y colocación de un nuevo catéter sobre la misma. El recambio se realizó rutinariamente después de un período mínimo de 10 días, hubiera o no signos clínicos sospechosos de infección. La decisión para cambiar o no continuar el uso de un catéter fue hecho de acuerdo al criterio del médico a cargo.

La colocación, recambio y cuidados del catéter fueron estandarizados y realizados por el departamento de nutrición.

Para el propósito de este trabajo la colocación de ca-

téter se clasificó como de novo si fue el primer catéter colocado y de recambio cuando se hizo sobre una guía metálica dejándolo en el mismo sitio de inserción. El cambio de catéter a un nuevo sitio necesitó de una nueva punción venosa y se consideró como de novo.

Se definió sepsis relacionada a catéter como una bacteremia sostenida y ocasionada por infección primaria del catéter, demostrada por un cultivo de sangre central positivo y uno de sangre periférica negativo, avalado por un cultivo de punta (por técnica de rodamiento en placa) con más de 15 ufc con el mismo germen. Se consideró colonización cuando se obtuvieron un cultivo de sangre a través del catéter negativo y uno de sangre periférica positivo con un cultivo de punta de catéter con menos de 15 ufc; y negativo a infección cuando los cultivos de ambas muestras de sangre y punta fueron negativos⁵.

Análisis estadístico: se empleó el paquete estadístico para computadora EPI16. Para el análisis se dividieron en dos grupos de acuerdo al tipo de colocación del catéter: de novo (grupo control) o de recambio (grupo de prueba). Para comparar las variables demográficas se utilizaron la prueba t de Student y χ^2 . Las variables cualitativas se compararon por medio de la prueba exacta de Fisher. Se calculó la incidencia y el riesgo relativo de infección tanto para catéter de novo como para de recambio, con intervalos de confianza al 95% y una probabilidad estadística significativa menor del 0,05.

Resultados

Se colocaron un total de 186 catéteres, para un total de 2.118 días catéter. Ciento cuarenta (75,3%) fueron de novo y 46 (24,7%) de recambio.

La incidencia global de infección relacionada a catéter fue de 10,7% y de colonización de 3,8%. La incidencia de infección fue mayor en el grupo de recambio que en el de novo (19,5% frente a 7,8%; $p = 0,027$). El riesgo de desarrollar una infección por catéter con un catéter cambiado sobre una guía fue 2,4 veces mayor que un catéter colocado de novo (RR = 2,47, IC 95% 1,09-5,59; $p = 0,27$). De igual manera, el riesgo de infección de un nuevo catéter fue mayor si el catéter retirado estaba infectado (RR = 11,8, IC 95% 5,19-26,6; $p < 0,01$) (tabla I).

Tabla I
Frecuencia de infección por catéter: comparación entre de novo y recambio

Variable	Novo n = 40	Recambio n = 46	RR (IC 95%)	p
Días catéter*	11,2 ± 4,7	12,2 ± 3,8		0,078
Infección por catéter**	11 (7,8)	9 (19,5)	2,47 (1,09-5,59)	0,027
Previamente infectado**	0	11 (23,9)	11,8 (5,19-26,6)	< 0,001

* Media ± desviación estándar.

** n (%).

No se encontró diferencia entre grupos al compararse: género, edad y diagnóstico oncológico de los pacientes; ni tampoco el tipo y frecuencia de gérmenes causales (tabla II).

Tabla II
Comparación intergrupar de variables demográficas

Variable	Novo n = 140	Recambio n = 46
Sexo H/M (n).....	74/24	65/22
Edad (años)*.....	58,5 ± 14,5	58,2 ± 13,0
Tipo de cáncer n (%)		
Vejiga.....	30 (16,1)	7 (15,2)
Estómago.....	29 (15,6)	6 (13,0)
Páncreas.....	21 (11,3)	6 (13,0)
Cérvix.....	14 (7,5)	4 (8,6)
Linfoma.....	14 (7,5)	3 (6,5)

* Media ± desviación estándar.

El tiempo medio de estancia del catéter fue de 11,4 [4,6 días (rango 3-27 días), sin diferencia alguna entre grupos] [novo: 11,2 (4,7 días frente a recambio: 12,2) 3,8 días; p = 0,078].

Por tipo de germen causal, la frecuencia fue mayor para *Staphylococcus coagulasa negativo* (7%), seguido por *Candida* (2,7%), *Enterococcus faecalis* (2,7%) y otras enterobacterias.

Discusión

La infección hematogena relacionada a catéter constituye una causa importante de infección hospitalaria, con un estimado de 50.000 a 100.000 casos anuales. El catéter venoso central representa el 90% de ellas, y el riesgo acumulado de adquirir una infección relacionada a catéter varía entre 1 y 10% para catéteres venosos en general y 6% para catéteres de nutrición parenteral total⁶.

Se han tomado diferentes estrategias para prevenirla, y se han guiado en razón de tres mecanismos patogénicos responsables de la infección: 1) migración de microorganismos que colonizan la piel alrededor del sitio de inserción; 2) contaminación del conector del catéter, y 3) infección por fuente endógena. Cada uno de estos mecanismos implica una diversidad de factores de riesgo potencial. Entre estos factores se encuentran el sitio en el cual es colocado el catéter, el tipo de precauciones usadas durante la inserción del catéter, la experiencia de la persona que inserta el catéter y el uso de una guía para reemplazar un catéter existente. Sobre estos factores es que se incide para prevenir una infección relacionada a catéter⁷.

Por análisis en tablas de vida se demuestra que el riesgo acumulado de desarrollar una infección por catéter incrementa del 7 al 17% después de un promedio de 6 días de permanencia del catéter⁸.

Los estudios actuales no demuestran resultados que

apoyen el reemplazo periódico. Badley, Hagley y cols.⁹ no encontraron diferencias en las tasas de infección entre catéteres colocados en nuevo sitio contra los cambiados sobre una guía, por el contrario Cobb y cols.¹¹ observaron un incremento en el riesgo de infección.

Nuestros resultados son similares y demuestran un incremento significativo en la incidencia de infección con el uso de una guía. La presencia de *Staphylococcus coagulasa negativo* como el microorganismo más frecuente señala que a pesar de seguir recomendaciones asépticas estrictas, no son suficientes para evitar la colonización por un microorganismo normal de la piel. Para otros casos no se excluye tampoco la contaminación a través del conector o de una fuente endógena. Ante estos resultados no recomendamos como rutina esta práctica, que debe reservarse para casos en los que el juicio clínico indique que existen signos clínicos de infección y que no se encuentre otra causa ajena al catéter que la explique.

Finalmente el análisis de la literatura nos enseña que a pesar de los esfuerzos para prevenir una infección, la tasa de infección relacionada a catéter no ha disminuido sustancialmente en la última década y se mantiene como una causa importante de morbilidad y mortalidad entre pacientes que reciben cuidados hospitalarios, probablemente exista otro mecanismo patogénico no reconocido al momento que la explique¹²⁻¹⁴.

Conclusiones

El reemplazo periódico rutinario de un catéter venoso central cada 11 días no previene la infección; por el contrario el cambio de un catéter sobre una guía incrementa el riesgo de infección hematogena.

No es recomendable esta práctica.

Bibliografía

1. Torramade JR, Cienfuegos JA, Hernández JL y cols.: The complications of central venous access systems: a study of 218 patients. *Eur J Surg*, 1993, 159 (6-7):323-327.
2. Clarke DE y Raffin TA: Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest*, 1990, 97:966-972.
3. Gosbell L: Central venous catheter-related sepsis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. *Intensive Care World*, 1994, 11:54-58.
4. Civetta JM, Hudson-Civetta J y Ball S: Decreasing catheter-related infection and hospital costs by continuous quality improvement. *Crit Care Med*, 1996, 24 (10):1660-1665.
5. González-Avila G, Fajardo-Rodríguez A: Sepsis relacionada con el uso de catéter intravenoso: un abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Med IMSS*, 1996, 34 (6):477-480.
6. Adal KA y Farr BM: Central venous catheter-related infections: a review. *Nutrition*, 1996, 12 (3):208-213.
7. Pearson ML: Reducing the risk for catheter-related infections: a new strategy. *Ann Intern Med*, 1997, 127 (4):304-306.
8. Kearns PJ: A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary catheters. *JPEN*, 1993, 17 (3):292.
9. Badley AD, Steckelberg JM, Wollan PC y Thompson RL: Infectious rates of central venous pressure catheters: Comparison between newly placed catheters and those that have been changed. *Mayo Clin Proc*, 1996, 71:838-846.
10. Hagley MI, Martin B, Gast P y Traeger SM: Infectious and

- mechanical complications of central venous catheters placed by percutaneous venipuncture and over guidewires. *Crit Care Med*, 1992, 20 (10):1426-1430.
11. Coob DK, High KP, Sawyer RG y cols.: A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med*, 1992, 327 (15):1062-1068.
 12. Rizzo JD, Strom BL y Berlin J: Replacement of central vascular catheters. *N Engl J Med*, 1993, 328 (6):445-446.
 13. Elliot TS, Faroqui MH, Armstrong RF y Hanson GC: Guidelines for good practice in central venous catheterization. *J Hosp Infect*, 1994, 28 (3):163-176.
 14. Pearson ML: Guidelines for prevention of intravascular device-related infections. Part. I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*, 1996, 24:262-293.

Original

Hidratos de carbono no-glucosa en la nutrición parenteral de pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

J. López Martínez*, M. Sánchez Castilla**, P. de Juana Velasco***, R. Díaz Abad*, J. M. Rodríguez Roldán*, A. García de Lorenzo y Mateos**** y F. Del Nogal Sáez*

* Cuidados Intensivos. Hospital Severo Ochoa Leganés (Madrid). ** Servicio de Anestesia. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). *** Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid) **** Cuidados Intensivos. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Resumen

Objetivo: Comparar la tolerancia de dos aportes energéticos isocalóricos [fructosa-glucosa-xilitol (FGX) frente a glucosa] en la nutrición parenteral de los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Diseño: Estudio prospectivo, aleatorizado y de cohortes realizado en pacientes críticos.

Pacientes y métodos: Dos cohortes de pacientes ingresados en UCI: pacientes sépticos con neumonía y ventilación mecánica y pancreatitis necro-hemorrágica (> 3 criterios de Ranson). Criterios de exclusión: diabetes, hiperlipoproteinemia familiar, fracaso renal (creatinina sérica > 3 mg/dl), o bilirrubinemia > 2,5 mg/dl. Todos los pacientes recibieron nutrición parenteral al menos durante 10 días consistente en 1,4 g AA/kg + lípidos 1,3 g + carbohidratos: 4 g/kg/d, (glucosa o FGX). Se determinaron, al inicio y en los días 1, 4 y 10, los niveles de glucemia, trigliceridemia, colesterolemia y de ácido úrico, realizándose además gasometría venosa para determinar los niveles de bicarbonato estándar. Se monitorizó la glucemia en sangre capilar cada 6 horas y se administró insulina en infusión intravenosa continua para mantener las glucemias en niveles inferiores a 180 mg/dl.

Estadística: Test exacto de Fisher; t-test de Student; test de Mann-Whitney.

Resultados y conclusiones: Durante un período de 48 meses, se incluyeron 119 pacientes en el estudio (72 con neumonía y 47 con pancreatitis). En los enfermos con neumonía, la tolerancia a ambos aportes de carbohidratos fue similar en lo que respecta a los niveles de triglicé-

NON-GLUCOSE CARBOHYDRATES IN THE PARENTERAL NUTRITION OF PATIENTS WITH A SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

Abstract

Objective: To compare tolerance of two sources of isocaloric intake (fructose-glucose-xylitol mixture [FGX] versus glucose) in parenteral nutrition for patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Design: Open, prospective, cohort and randomized study.

Setting: Intensive Care Unit.

Subjects and methods: Two groups of patients admitted in ICU: acute pneumonia with sepsis, and necro-hemorrhagic pancreatitis. Criteria of exclusion were: diabetes, previous hypertriglyceridemia, renal failure with serum creatinine > 3 mg/dL on admission in ICU, or hyperbilirrubinemia > 2.5 mg/dL. Parenteral nutrition (TPN), consisting of 1.4 g AA + Lipids 1.3 g + carbohydrates 4 g/kg/d, (either glucose or FGX at random) was administered. Basal levels and days 1st, 4th and 10th plasma glucose, triglycerides, cholesterol, uric acid were determined, and blood venous gases as well. Capillary glycemia was measured every 6 hours and insulin given if glucose levels rose above 180 mg/dL.

Statistics: Fisher's exact test; Student t-test; Mann-Whitney test. Data as mean and SD.

Results and conclusions: During 48 months, 119 patients admitted in the ICU (72 with pneumonia and 47 with pancreatitis) were included. In pneumonia, tolerance was similar with both intakes; glycemia was kept at the same level in both, but the amount of insulin given was significantly more in those patients fed on glucose ($p < 0.05$). Nevertheless, resting blood glu-

Correspondencia:

Jorge López Martínez.
Hospital Severo Ochoa. Cuidados Intensivos (UCI).
Avda Orellana s/n.
28911 Leganés (Madrid)

Recibido: 19-IX-1998.
Aceptado: 28-II-1999.

ridos y colesterol; aunque las glucemias se mantuvieron a un mismo nivel, la cantidad de insulina requerida fue significativamente mayor en el grupo con glucosa ($p < 0,05$). En los pacientes con pancreatitis, los niveles basales de glucemia y trigliceridemia, así como las necesidades de insulina eran más altos que en las neumonías, y el grupo que recibió FGX mostró a lo largo del estudio menor hipertrigliceridemia ($p < 0,05$) y menores requerimientos de insulina ($p < 0,05$) para conseguir mantener las glucemias en niveles similares, que el grupo con glucosa. No apareció en ningún caso hiperuricemia ni acidosis láctica.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:71-80)

Palabras clave: Carbohidratos no glucosa. Fructosa. Xilitol. Nutrición parenteral. Pancreatitis necrótico-hemorrágica.

Introducción

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) induce un aumento del catabolismo proteico y un incremento de las necesidades energéticas. La respuesta neuroendocrina y los altos niveles de las citocinas pro-inflamatorias, sobre todo del TNF (factor de necrosis tumoral) y de las interleucinas (IL-1) perturban el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. La hiperglucemia es uno de los hallazgos bioquímicos más constantes del SIRS, apareciendo incluso en situaciones de ayuno prolongado. Aunque en algunas patologías incluidas en el SIRS, como la pancreatitis necrótico hemorrágica grave, puede existir una menor secreción de insulina endógena, en otros procesos inflamatorios, como el traumatismo o la sepsis, la hiperglucemia aparece con niveles normales o altos de insulinemia. Este hecho se explica por el predominio de hormonas contrarreguladoras involucradas en la respuesta a la agresión o síndrome de estrés, aunque también pudiera depender de la alteración de los receptores de la endotoxina y de la cascada de mediadores de la inflamación. Los cambios metabólicos que favorecen su aparición incluyen un aclaramiento y una oxidación disminuidos a nivel periférico, la presencia de altos niveles de láctico, una producción de glucosa incrementada (con aumento de la glucogenólisis y de la neoglucogénesis), una disminución de la lipogénesis y de la síntesis de glucógeno, la intolerancia al aporte de glucosa y la resistencia a la insulina¹. Esta respuesta hipermetabólica es inducida por el foco inflamatorio y por los órganos involucrados en la respuesta sistémica, y genera una situación hiperglicémica, en principio favorable, dirigida a satisfacer las altas necesidades energéticas del paciente agredido². El metabolismo lipídico está también perturbado, y sus alteraciones cobran gran trascendencia debido a relevancia de este sustrato energético en el período postagresión. En

cose and triglyceride levels were higher in pancreatic patients, and more insulin was required. Those on FGX had lower triglyceride plasma levels ($p < 0.05$) and less insulin was given throughout the study. Glycemia was kept lower though no statistical significance was reached ($p < 0.1$). No hyperuricemia nor lactic acidosis was found.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:71-80)

Key words: Non-glucose carbohydrates. Fructose. Xylitol. Parenteral nutrition. Necro-hemorrhagic pancreatitis.

esta fase, los lípidos constituyen el principal sustrato energético, como queda de manifiesto por la presencia de cocientes respiratorios (RQ) sistemáticamente inferiores a 1. A pesar de niveles normales o altos de insulinemia, la oxidación lipídica está exacerbada con aumento de la reesterificación de los ácidos grasos libres y de la síntesis de triglicéridos³. El metabolismo de los triglicéridos se altera por la acción del factor de necrosis tumoral (TNF), que inhibe la lipoproteínlipasa. El incremento de la síntesis y la lentificación de su metabolismo conduce a la hipertrigliceridemia³.

Estos cambios metabólicos cuestionan la idoneidad de los sustratos energéticos en la fase aguda de la respuesta inflamatoria sistémica. Por ello se han investigado numerosas sustancias energéticas, de forma aislada o como mezclas de ellas, para intentar descubrir un sustrato "ideal" que demuestre una alta eficacia nutricional, que sea fácil de administrar, que presente pérdidas mínimas por orina y/o por heces, y que esté desprovisto de efectos secundarios.

Tras estudiar los aportes de glucosa y de emulsiones lipídicas, se investigó la posible utilidad en estos casos de los carbohidratos no glucosa y de los polioles. Estos sustratos presentan varias ventajas teóricas, entre las que destacan un metabolismo en gran parte independiente de la insulina, la no inducción de hiperglucemia (si no existe un alto nivel de estrés), y la ausencia de reacción de Maillard cuando se mezclan con soluciones de aminoácidos^{2,4}. No obstante, se han descrito algunos efectos adversos con su administración, como la aparición de acidosis láctica y de hiperuricemia⁵.

El presente estudio intenta demostrar que la mezcla de un carbohidrato no glucosa (fructosa) con glucosa y con un poliol (xilitol) en la proporción 2:1:1 (FGX) puede ser una fuente energética de utilidad en pacientes con SIRS.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado y de cohortes. Se comparan dos sistemas nutricionales parenterales habitualmente protocolizados en los servicios de cuidados intensivos.

Se estudian dos cohortes de pacientes adultos (mayores de 18 años) ingresados en UCI por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según los criterios de la ACCP/ACCM 1992. Uno de los grupos incluía pacientes con neumonía e insuficiencia respiratoria grave. El otro grupo estaba constituido por pancreatitis necrótico-hemorrágica con al menos 3 criterios de gravedad de Ranson, que habían sido sometidos a drenaje pancreático o a pancreatectomía subtotal. Todos los pacientes estaban en ventilación mecánica. En todos ellos precisaron nutrición parenteral al menos durante 10 días.

Criterios de exclusión: diabetes mellitus; hiperlipoproteinemia familiar; insuficiencia hepática (bilirrubina > 3,5 mg/dl o tiempo de protrombina < 40%); fracaso renal (creatinina > 3 mg/dl); contraindicación de catéter venoso; intolerancia a la fructosa, oxalosis.

Al margen de los aportes hídricos, electrolíticos, vitamínicos y de elementos traza, similares para todos los pacientes, la nutrición parenteral aportó diariamente 1,4 g de aminoácidos y de 29 kcal no proteicas kg⁻¹ en todos los grupos considerados. Tras conseguir la estabilización hemodinámica y respiratoria, y obtenidas las determinaciones basales, los pacientes de ambas cohortes, por separado, fueron repartidos de forma aleatoria en dos sistemas nutricionales que diferían exclusivamente en la fuente energética utilizada. Todos recibieron la misma cantidad de grasa (1,3 g/kg/d) suministrada por una emulsión de MCT/LCT al 20%. Los grupos glucosa recibieron 4 g/kg/d de glucosa; los grupos FGX recibieron una mezcla de fructosa (2 g/kg) + glucosa (1 g/kg) + xilitol (1 g/kg) (tabla I). Carbohidratos, lípidos y aminoácidos fueron administrados simultáneamente, junto con los electrolitos, vitaminas y elementos traza, por medio de una bolsa 3 en 1. Se efectuaron aportes adicionales de electrolitos de forma individualizada, atendiendo a las necesidades de los enfermos.

Al inicio, y en los días 1.º, 4.º y 10.º, se efectuaron, a las 8 h a.m., las determinaciones analíticas en sangre venosa. Los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos constituyeron las variables de eficacia, mientras que los de ácido úrico, creatinina y bicarbonato estándar conformaron las variables de seguridad. Se cuantificó la glucemia en sangre capilar cada 8 horas y se administró insulina en infusión intravenosa continua cuando dichas glucemias superaron los 180 mg/dl. Se cuantificó en todos los pacientes, como índice de gravedad, el Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) en ingreso en UCI. La nutrición parenteral se mantuvo, sin modificaciones, durante los 10 días del estudio. La duración del estudio fue de 48 meses.

Tabla I
Sistemas nutricionales parenterales
(aportes por kg de peso y día)

	Sistema glucosa	Sistema FGX
Aporte nitrógeno.....	1,4 de AA	1,4 g de AA
Aporte energético	29 kcal no proteicas	29 kcal no proteicas
Lípidos	1,3 g	1,3 g
Glucosa	4 g	1 g
Fructosa	—	2 g
Xilitol	—	1 g

Métodos estadísticos: género, edad y variables numéricas fueron estudiados por el test exacto de Fisher y el t-test de Student; para comparar el Apache II entre grupos se recurrió al Mann-Whitney. Los datos se consignan como media y desviación estándar. (La edad como mediana y rango).

Resultados

Los resultados de las determinaciones bioquímicas se recogen en la tabla II.

En el período estudiado, fueron incluidos 119 pacientes, 72 por neumonía (38 en el grupo de glucosa y 34 en el de FGX) y 45 por pancreatitis necrótico-hemorrágica (22 con glucosa y 25 con FGX). La edad media de los pacientes fue de 51 años (18-79 años). El APACHE II al ingreso en UCI fue de 19 ± 6 puntos. No se apreciaron diferencias en lo referente a edad, sexo, y APACHE II entre los grupos constituidos para comparar ambos aportes energéticos, tanto en la cohorte con neumonía como en el colectivo de pacientes con pancreatitis (fig. 1).

Datos bioquímicos. Variables de eficacia

1. Glucemia (fig. 2)

Pacientes con neumonía: no existen diferencias estadísticamente significativas intragrupo ni en el sistema con glucosa, en que la glucemia pasa de una cifra basal de 151 ± 48 mg/dl a 167 ± 68 mg/dl al 10.º día, ni al utilizar FGX (glucemia basal: 156 ± 72 mg/dl, y 141 ± 52 mg/dl al 10.º día). Tampoco se aprecian diferencias significativas entre grupos a nivel basal ni a lo largo del estudio.

Pancreatitis necrótico-hemorrágica: no se aprecian diferencias significativas intragrupo ni en el sistema con glucosa (basal: 161 ± 53 mg/dl; día 10: 178 ± 68 mg/dl), ni en el de FGX (basal: 159 ± 68 mg/dl; día 10: 139 ± 43 mg/dl), sin diferencias entre grupos ni al inicio ni durante el estudio.

2. Aparte de insulina exógena (para conseguir la euglucemia: glucemia < 180 mg/dl) (fig. 3)

Neumonía: en el grupo que recibió glucosa como único carbohidrato se aprecia un aumento estadísticamente significativo entre las necesidades basales (5,6

Tabla II
Determinaciones bioquímicas

	Neumonías			Pancreatitis		
	Glucosa	FGX	p <	Glucosa	FGX	p <
<i>Glucemia</i>						
— Basal	151 ± 48	156 ± 72	ns	161 ± 53	159 ± 68	ns
— Día 10	167 ± 68	141 ± 52	ns	178 ± 68	139 ± 43	ns
	ns	ns		ns	ns	
<i>Insulina u.i/24 h</i>						
— Basal	5,6 ± 3,9	6,9 ± 6,3	ns	23 ± 25	32 ± 24	ns
— Día 10	26 ± 24	1,9 ± 4,7	0,05	42 ± 16	17 ± 15	0,05
	p < 0,01	ns		p < 0,05	ns	
<i>Triglicéridos</i>						
— Basal	176 ± 72	180 ± 71	ns	206 ± 112	234 ± 129	ns
— Día 10	204 ± 76	161 ± 68	ns	294 ± 88	167 ± 68	0,05
	ns	ns		ns	ns	
<i>Colesterol</i>						
— Basal	114 ± 48	111 ± 67	ns	108 ± 56	104 ± 65	ns
— Día 10	148 ± 47	156 ± 59	ns	138 ± 41	147 ± 68	ns
	p < 0,01	p < 0,01		p < 0,05	p < 0,05	
<i>Creatinina</i>						
— Basal	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,6	ns	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,6	ns
— Día 10	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,5	ns	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,6	ns
	p < 0,01	p < 0,05		p < 0,05	ns	
<i>Acido úrico</i>						
— Basal	6 ± 1,7	5,9 ± 0,6	ns	6,2 ± 2,5	6,1 ± 2,3	ns
— Día 10	2,9 ± 1,4	4,1 ± 1,9	ns	4,8 ± 2,2	5,3 ± 2,3	ns
	p < 0,005	p < 0,05		p < 0,05	ns	
<i>Bicarbonato st</i>						
— Basal	20,3 ± 1,9	20,4 ± 2,3	ns	19,3 ± 2,2	19,2 ± 3	ns
— Día 10	24,2 ± 2,1	23,7 ± 1,9	ns	24,7 ± 2,6	23,3 ± 2,4	ns
	p < 0,05	p < 0,05		p < 0,05	p < 0,05	

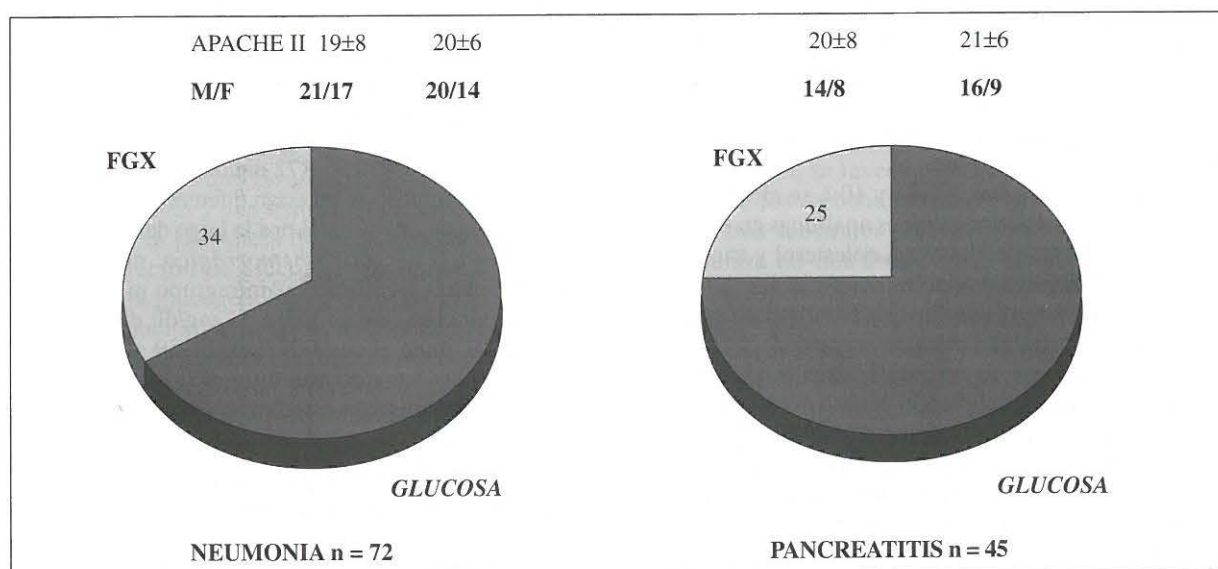


Fig. 1.—Datos demográficos de los pacientes incluidos.

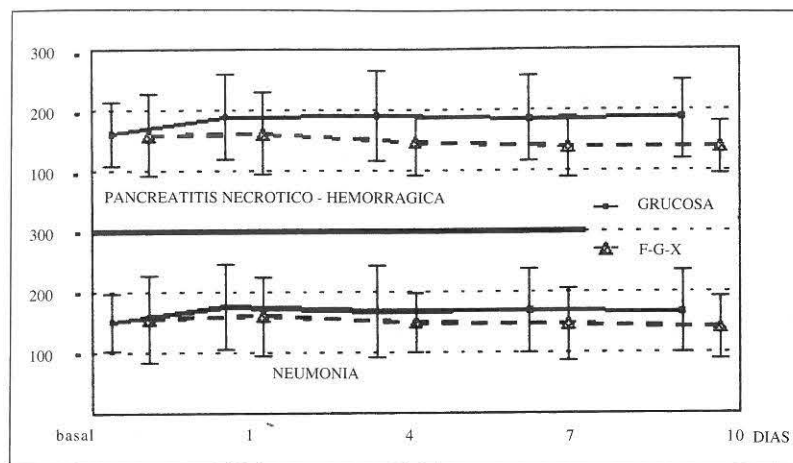
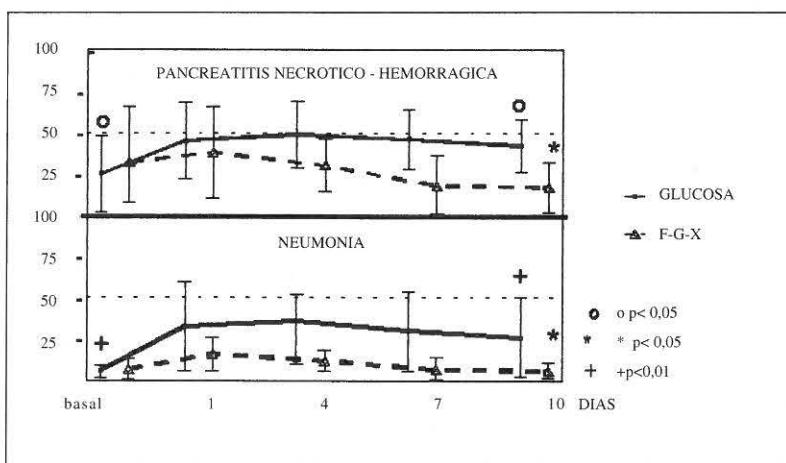


Fig. 2.—No se aprecian cambios significativos de las cifras de glucemia a lo largo del estudio en ambos grupos.

Fig. 3.—Tras iniciarse la nutrición parenteral, se aprecia un incremento de las necesidades de insulina en todos los grupos. Este incremento fue transitorio en los pacientes con FGX. En el grupo con glucosa el aumento de las necesidades de insulina alcanzó significación estadística.



$\pm 3,9$ u.i./24 h.) y las del día 10 (26 ± 24 u.i./d). No alcanza significación estadística el descenso de necesidades de insulina en el grupo que recibió FGX, pasando de unas basales de $6,9 \pm 6,3$ u.i./d a $1,9 \pm 4,7$ en el 10.º día. No existen diferencias basales entre grupos, siendo significativas las diferencias encontradas entre ambos grupos en el día 10 ($p < 0,05$).

Pancreatitis necrótico-hemorrágica: el grupo con glucosa mostró un incremento significativo de las necesidades de insulina, que pasaron de unas basales de 23 ± 25 u.i./d. a 42 ± 16 u.i./d. al 10º día. No fue significativo el descenso de estas necesidades en el grupo con FGX, desde 32 ± 24 u.i./d. basales hasta 17 ± 15 u.i./d. al 10.º día. Sin diferencias basales entre los grupos, las necesidades son significativamente menores con FGX al 10.º día ($p < 0,05$).

3. Triglicéridos (fig. 4)

Neumonía: no se aprecian diferencias intragrupo ni entre los grupos comparados (glucosa frente a FGX) a lo largo del estudio.

Pancreatitis necrótico-hemorrágica: ni el ascenso de los triglicéridos en el grupo con glucosa (206 ± 112 mg/dl basales; 294 ± 88 mg/dl al 10.º día) ni el descenso en el grupo con FGX (234 ± 129 mg/dl basales;

167 ± 68 mg/dl al 10.º día) alcanzaron significación estadística. Sin diferencias basales entre ambos grupos, éstas se hicieron estadísticamente significativas al 10.º día ($p < 0,05$).

4. Colesterol (fig. 5)

Neumonía: Se aprecia un incremento significativo de la tasa de colesterol tanto en el grupo con glucosa (114 ± 48 mg/dl basales, 148 ± 47 mg/dl al 10.º día; $p < 0,01$) como en el que recibió FGX (111 ± 67 mg/dl basales, 156 ± 59 mg/dl al 10.º día; $p < 0,01$). No se aprecian diferencias basales ni evolutivas entre los grupos estudiados.

Pancreatitis necrótico-hemorrágica: existe un incremento significativo del colesterol tanto en el grupo con glucosa (108 ± 56 mg/d basales, 138 ± 41 mg/dl al 10.º día; $p < 0,05$) como en el que recibió FGX (104 ± 65 mg/dl basales, 147 ± 68 mg/dl al 10.º día; $p < 0,05$). No existen diferencias entre ambos grupos.

Datos bioquímicos. Variables de seguridad

No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos comparados, en lo referente a las variables de seguridad consideradas en el estudio.

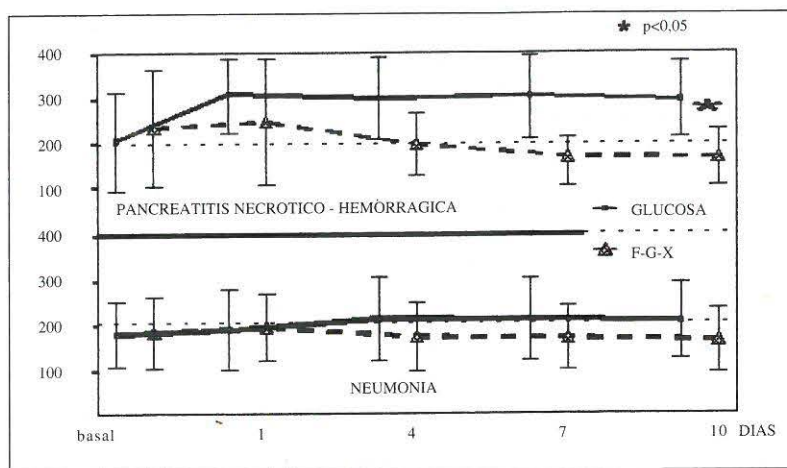


Fig. 4.—En todos los pacientes de las series con glucosa se observó un incremento no significativo de los niveles de triglicéridos, mientras que una tendencia inversa se apreció en los grupos con FGX. En los pacientes con pancreatitis las diferencias entre grupos alcanzaron significación estadística al final del estudio (10º día).

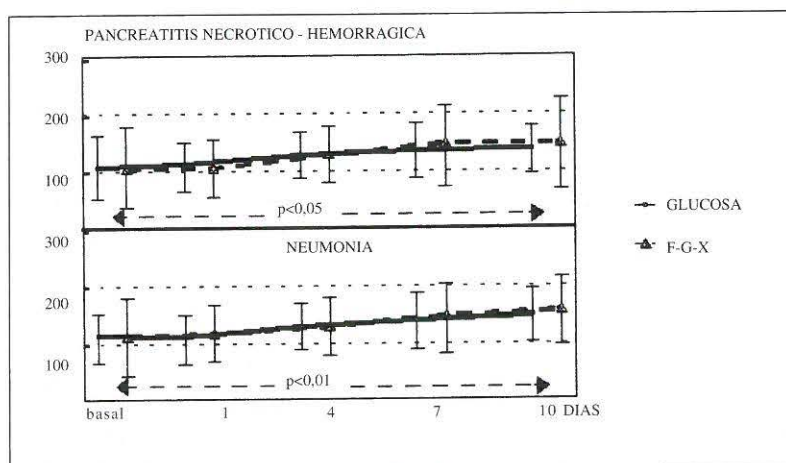


Fig. 5.—Los valores basales de colesterol eran bajos en todos los grupos. A lo largo del estudio se observó un incremento de las tasas de colesterol total, similar en todas las series.

1. Creatinina

Neumonía: se produjo un descenso de la creatinina sérica tanto en el grupo con glucosa ($1,7 \pm 0,5$ mg/dl basales; $0,8 \pm 0,3$ mg/dl al 10.º día; $p < 0,01$), como en el grupo con FGX ($1,6 \pm 0,6$ mg/dl basales; $0,9 \pm 0,5$ mg/dl al 10.º día; $p < 0,05$).

Pancreatitis necrótico-hemorrágica: en el grupo con glucosa, la creatinina descendió de unos valores basales de $1,7 \pm 0,6$ mg/dl a $1,1 \pm 0,5$ mg/dl al 10.º día ($p < 0,05$). No se apreciaron cambios en el grupo con FGX.

2. Ácido úrico (fig. 6)

Neumonía: los niveles de ácido úrico descendieron tanto en el grupo con glucosa (basal: $6 \pm 1,7$ mg/dl; 10.º día: $2,9 \pm 1,4$ mg/dl; $p < 0,005$), como en el grupo con FGX (basal: $5,9 \pm 0,6$ mg/dl; 10.º día: $4,1 \pm 1,9$ mg/dl; $p < 0,05$).

Pancreatitis necrótico-hemorrágica: en el grupo con glucosa se produjo un descenso del ácido úrico desde $6,2 \pm 2,5$ mg/dl basales hasta $4,8 \pm 2,2$ mg/dl al 10.º día ($p < 0,05$), sin cambios en el sistema con FGX.

3. Bicarbonato estándar

Se apreció un incremento similar en todos los grupos estudiados ($p < 0,05$).

Discusión

La nutrición enteral precoz se considera el soporte nutro-metabólico de elección en la mayoría de los pacientes críticos⁶. No obstante, algunos colectivos pueden beneficiarse de períodos de nutrición parenteral, por lo general limitados a 7-10 días, al existir contraindicación o limitaciones a la nutrición enteral. Este es el caso de muchos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave (al desarrollar con frecuencia gastroparesia secundaria a la ventilación mecánica, la sedoanalgesia y el empleo de relajantes musculares) y el de los enfermos con pancreatitis necrótico-hemorrágica grave (3 o más criterios de Ranson) intervenidos para drenaje o resección pancreática⁷⁻¹⁰. Ambas entidades clínicas están incluidas en el "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS). El soporte nutricional de estos pacientes debe ajustarse a las especiales peculiaridades metabólicas de este síndrome, y en especial a las alteraciones del metabolismo de los car-

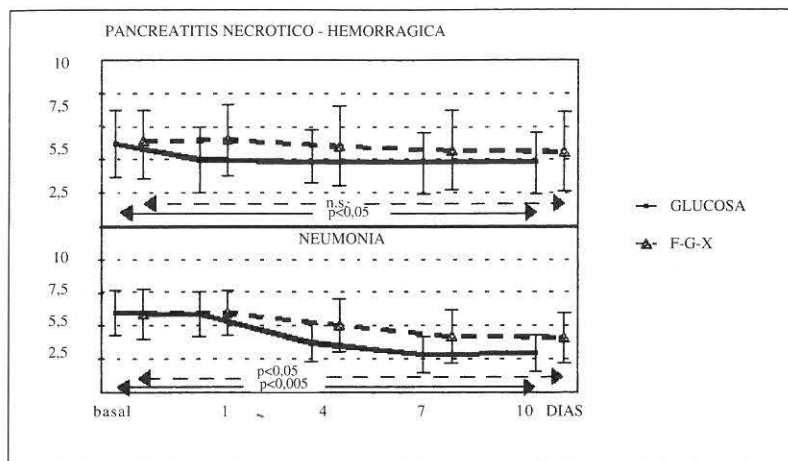


Fig. 6.—Los niveles de ácido úrico disminuyeron a lo largo del estudio, siendo este descenso más acusado en los grupos que recibieron glucosa.

bohidratos. Coexisten una limitación al aclaramiento y a la oxidación periféricos de glucosa, un aumento de la lactacidemia, una elevada producción de glucosa, una menor glucogenogénesis, una importante intolerancia al aporte de glucosa y una acusada resistencia a la insulina. Todo ello se traduce en la aparición de hiperglucemia. Algunos aspectos metabólicos que están en el origen de la hiperglucemia deben ser destacados. La caída de la glucólisis aeróbica impide la oxidación periférica de la glucosa y el aumento de glucosa ofertada va a inducir una mayor glucólisis anaerobia, que inducirá una mayor entrada de láctico en el ciclo de Cori.

Tradicionalmente, se acepta que en el SIRS existe resistencia a la insulina. Esta aseveración puede no ser cierta en todos los casos, ya que dicha resistencia implicaría una pérdida de la efectividad de la insulina^{4, 11}, y en muchos casos sólo se ha podido demostrar una alteración del metabolismo de los carbohidratos con hiperglucemia, disminución del aclaramiento periférico de glucosa y aumento de la liberación hepática de glucosa. Sin embargo, si se admite la realidad de la resistencia a la insulina¹², sería preciso investigar si se trata de una simple tendencia o de una característica fundamental del síndrome¹³. La resistencia a la insulina implica que tanto los niveles de glucemia como los de insulinemia deben estar en rango superior al normal, lo cual es habitual en los pacientes sépticos, pero no siempre ocurre en las pancreatitis necróticas-hemorrágicas graves.

La resistencia a la insulina es difícil de cuantificar y, en la práctica, lo que se puede determinar es la sensibilidad a la insulina, es decir la inversa de la resistencia a la insulina^{14, 15}. Sólo existen dos métodos avalados por el uso para su cuantificación: el clamp euglicémico hiperinsulinémico (y sus modificaciones) y el análisis de Bergman. Cuando se quiere cuantificar la resistencia a la insulina en pacientes que están recibiendo infusiones de glucosa exógena, estos métodos resultan de muy difícil aplicación, al no estar sometidos los niveles de insulina y de glucosa a sus mecanismos normales de retroalimentación (feedback). Por ello, en la práctica diaria, se admite que

existe resistencia a la insulina cuando se produce un incremento de sus requerimientos para conseguir la euglucemia, aun asumiendo que este procedimiento sobrevalora la resistencia insulínica.

Otro factor a considerar es el consumo muscular de glucosa. En los enfermos con SIRS, dicho consumo está muy reducido si el tejido muscular está indemne, pero aumenta considerablemente en los casos en que el músculo se encuentra involucrado en la agresión (traumatismo, quemaduras, rabdomiólisis, etc.). El aumento de la producción hepática de glucosa está relacionado con una mayor glucogenólisis y un aumento de la neoglucogénesis, procesos muy dependientes ambos del entorno hormonal. El glucagón, el cortisol y la noradrenalina estimulan la liberación hepática de glucosa, mientras que la insulina la frena. En condiciones fisiológicas, existe un control de la neoglucogénesis por un mecanismo de feedback negativo, gracias al cual la hiperglucemia inhibe directamente este proceso, independientemente de los niveles hormonales. En situaciones patológicas que cursan con alto grado de estrés metabólico, este mecanismo desaparece y la neoglucogénesis se exagera y escapa al efecto inhibitor de la hiperglucemia y de la insulina². El efecto estimulante persistente de la neoglucogénesis del glucagón y de otras hormonas contrarreguladoras parece ser el responsable de esta pérdida de la regulación. La conjunción de todos estos cambios metabólicos y el decremento de la relación insulina/glucagón exagera la neoglucogénesis y explica la respuesta hiperglicémica precoz. Además, el metabolismo anaerobio de los tejidos lesionados genera a nivel periférico una gran cantidad de láctico y de alanina, lo que supone un estímulo suplementario al incremento de la neoglucogénesis².

Tras la agresión se produce una importante liberación de hormonas contrarreguladoras, con una liberación precoz de noradrenalina, seguida de aumento de los niveles de cortisol, ACTH y hormona del crecimiento¹. Aunque los niveles de insulina, tras una fase transitoria de disminución, tienden a mantenerse en niveles aumentados, su efecto es ampliamente superado por el de las hormonas contrarreguladoras. Este predominio, unido a la acción de las citocinas, al in-

cremento de los ácidos grasos libres y a la presencia de una relación insulina/glucagón desfavorable es responsable de la resistencia periférica a la insulina. El mecanismo por el cual dicha resistencia se manifiesta puede depender de la alteración de un receptor transportador, de un fallo postreceptor del metabolismo de la glucosa, o de ambos.

Los altos niveles de catecolaminas estimulan la oxidación de los lípidos endógenos y exógenos, a pesar de la hiperinsulinemia. El aumento de captación hepática de lípidos provoca un incremento de la reesterificación de los ácidos grasos libres y de la síntesis de triglicéridos². El aumento de su síntesis y la inhibición de la acción de la lipoproteína-lipasa por el factor de necrosis tumoral (TNF) explican la frecuente aparición de hipertrigliceridemia en la fase postagresión³.

En teoría, estos cambios pueden interpretarse teleológicamente como el mecanismo por el cual el organismo es capaz de satisfacer las altas necesidades energéticas de los tejidos lesionados y de la respuesta inmunológica que acompaña al síndrome inflamatorio. Es de señalar que el incremento de la lipólisis y la caída de la utilización periférica de la glucosa hacen que los ácidos grasos libres pasen a ser el principal sustrato energético en estas situaciones¹.

No obstante, ningún sustrato puede considerarse exclusivo o preferencial en el síndrome inflamatorio, ya sea séptico o traumático, y, a la hora de planificar los aportes energéticos en dicho síndrome, se deben tener en cuenta dos hechos fundamentales. En primer lugar, si se asume que una discreta hiperglucemia es beneficiosa en la situación de estrés, con el fin favorecer la captación celular de glucosa, se debe intentar mantener la glucemia en un rango de 160-200 mg/dl^{1,16}. En segundo, será necesario recurrir a una fuente mixta de sustratos al existir una disfunción del metabolismo oxidativo de la glucosa en estas patologías.

En el momento actual no se dispone de un sustrato ideal^{17,18}, y por ello se han ensayado numerosas sustancias como aporte energético a los pacientes con resistencia a la insulina⁴.

La glucosa reuniría prácticamente todos los criterios de un sustrato ideal, además de ser imprescindible para el metabolismo cerebral, de la médula ósea y de la médula renal. Se recomienda realizar un aporte diario de glucosa de al menos 1 g/kg/d. Su administración estimula la liberación de insulina y la síntesis proteica. Es una sustancia carente de toxicidad, de fácil detección y cuantificación, y con una buena relación coste/eficacia². En condiciones normales, se consigue un máximo efecto de preservación de las proteínas con una infusión de 6-8 mg/kg/mn. Tras la agresión, su tasa metabólica disminuye hasta en un 36%, y la dosis máxima recomendada queda limitada a 4-5 mg/kg/mn⁴. Cuando aparece hiperglucemia inducida por la reacción de estrés, el aporte de insulina exógena aumenta el aclaramiento plasmático de glucosa, pero a expensas de inhibir la piruvato deshidrogenasa, dificultando la oxidación de la glucosa e in-

crementando la lipogénesis. El aumento del cociente respiratorio ($RQ = VCO_2/VO_2$) implica que se ha alcanzado el límite superior del aporte de glucosa¹⁹.

Las emulsiones lipídicas son los aportes energéticos alternativos más utilizados en estas circunstancias²⁰. Las grasas presentan grandes ventajas. Su alta densidad energética facilita el aporte calórico de los pacientes con limitaciones al aporte de volumen. En presencia de intolerancia a la glucosa y de resistencia a la insulina, permiten reducir el aporte de carbohidratos. Su administración asegura el aporte de ácidos grasos esenciales a los enfermos sometidos a nutrición parenteral total. Si se recurre a mezclas de triglicéridos de cadena media (MCT) y triglicéridos de cadena larga (LCT), se limita el aporte excesivo de ácido linoleico, al tiempo que se minimiza el efecto del déficit de carnitina. Pero las grasas tampoco pueden ser consideradas el sustrato ideal en el paciente con síndrome inflamatorio, ya que en estas circunstancias, los altos niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) inhiben la lipoproteína-lipasa, ya de por sí disminuida por la situación hipercatabólica. Además la síntesis hepática de triglicéridos se encuentra incrementada en la reacción de estrés. Si a todos estos cambios metabólicos, se añade un aporte excesivo de triglicéridos exógenos, se agrava la hipertrigliceridemia que con frecuencia acompaña al síndrome de agresión³. En estas circunstancias, el aporte lipídico no debe exceder 1-1,5 g/kg/d⁴.

Los carbohidratos no glucosa incluyen azúcares (maltosa, fructosa) y polioles (sorbitol, xilitol)^{20,21}. Entre las ventajas de estos sustitutos de la glucosa, destacan su mejor tolerancia metabólica en la fase postraumática, su lenta transformación en glucosa, lo que evita la aparición de hiperglucemia²², su eficacia para la preservación de las proteínas, así como los descensos de los niveles de ácidos grasos no esterificados y de cuerpos cetónicos que se producen con su aporte²¹. Además, su mezcla con los aminoácidos no induce la reacción de Maillard. Tanto el xilitol como la fructosa y el sorbitol son oxidados con mayor rapidez que la glucosa. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, e inducen menor inhibición de la lipólisis.

El xilitol es un poliol que se genera en el ciclo de Touster, por el cual la glucosa es convertida a glucuronato, y, por la vía de las pentosas, a fosfato de xilulosa, pasando al ciclo de la glucólisis por el shunt de las hexosas-monofosfato²¹. Es metabolizado a glucosa en el hígado, con independencia de los niveles plasmáticos de glucosa y de insulina. Aportes de xilitol de 0,12-0,25 g/kg/d no inducen cambios en la glucemia ni en la insulinemia. Su tolerancia aumenta durante el estrés, pudiéndose administrar 0,6-0,76 g/kg/d, sin problemas metabólicos⁴. Induce una reducción específica de la neoglucogénesis, con aumento de la oxidación de los ácidos grasos y optimización de la utilización de los aminoácidos infundidos concomitantemente²³.

La fructosa es metabolizada en el hígado, riñón, músculo e intestino, con el concurso de la fructoquinasa, pasando al ciclo de las triosas como glucosa en

un 70% y como láctico en el restante 30%, sin modificar la liberación de insulina. De sus características metabólicas principales destaca su inmediata fosforilización, que puede condicionar depleción de fosfatos de alta energía, con incremento de la producción de glucosa, ácido láctico y triglicéridos⁴. La administración de fructosa evita la cetonemia, inhibe la lipólisis y disminuye la neoglucogénesis, con un importante efecto ahorrador de proteínas. Existen pacientes con intolerancia a la fructosa, que deben ser detectados para evitar su administración.

Con el fin de conseguir un adecuado aporte energético en el paciente con síndrome inflamatorio, con una mínima sobrecarga de las vías metabólicas se han utilizado mezclas de fructosa, xilitol y glucosa, solas o añadidas a emulsiones lipídicas²³⁻²⁵. La mezcla más utilizada es la que contiene fructosa, glucosa y xilitol en proporción 2:1:1 (FGX).

En nuestro estudio, se llevó a cabo un soporte nutricional parenteral con un alto aporte proteico y una relación calorías/nitrógeno relativamente baja, como corresponde a los requerimientos de los pacientes con síndrome inflamatorio, que cursan con un alto nivel de estrés metabólico^{26,27}. Los dos sistemas nutricionales utilizados en ambas series solo diferían en la naturaleza de la fuente hidrocarbonada utilizada (glucosa frente a FGX), por lo que las diferencias encontradas pueden relacionarse con este cambio en la formulación de la nutrición parenteral. Aunque ambos sistemas se demostraron adecuados, algunos resultados son más favorables cuando se utiliza la mezcla FGX. Fue necesario aportar menos insulina exógena para conseguir similares niveles de glucemia cuando se utilizó FGX. El efecto beneficioso del xilitol sobre el metabolismo lipídico puede explicar la tendencia a la normalización de los niveles de triglicéridos que se han observado en este estudio cuando se administra FGX^{23,24}. Se aprecian bajos niveles iniciales de colesterol en todos los grupos, que tienden a normalizarse con el soporte nutricional parenteral. Aunque el colesterol ha sido considerado en numerosos trabajos un marcador nutricional²⁸, por encontrarse disminuido en la malnutrición y en el estrés grave, y aumentar a lo largo de la evolución de los pacientes con nutrición artificial, nosotros consideramos que sus cambios le asimilan a un marcador de la inflamación^{29,30}, y la recuperación de los niveles normales es secundaria a una evolución clínica favorable.

La acidosis metabólica y la hiperuricemia constituyen los efectos adversos más frecuentemente descritos cuando se administran estos carbohidratos no glucosa^{3,31,32}. En el presente estudio, ninguno de los pacientes que recibieron FGX presentó estas complicaciones. Consideramos que estos substratos, administrados a las dosis recomendadas, y respetando las contraindicaciones (intolerancia a la fructosa, oxalosis), presentan pocos efectos secundarios y se muestran eficaces en estos pacientes. Esta impresión es concordante con estudios previos en los que compara-

mos fructosa vs glucosa como aporte energético en pacientes con sepsis^{33,34}.

Los triglicéridos se mantuvieron en cifras normales o muy ligeramente incrementadas, a pesar de administrarse la nutrición parenteral a dos grupos de pacientes (sepsis y pancreatitis) con importante perturbación del metabolismo lipídico. La exclusión de los pacientes con hiperlipemia familiar, así como la de los enfermos con disfunción hepática y renal, explica la escasa incidencia de hipertrigliceridemia severa³⁵. La composición del soporte nutricional, con baja relación calorías/nitrógeno y un aporte de lípidos limitado a 1,3 g/kg de peso/día es otro factor a considerar a la hora de explicar la escasa relevancia de la hipertrigliceridemia en esta serie.

En conclusión, las mezclas de carbohidratos no glucosa, en particular de fructosa, glucosa y xilitol (FGX), como substrato energético en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria, permite efectuar un aporte calórico adecuado, manteniendo cifras adecuadas de glucemia con un mínimo incremento de las necesidades de insulina, con efectos beneficiosos sobre los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, y sin aparición de efectos adversos (hiperuricemia o acidosis metabólica).

Bibliografía

1. Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *Am J Med*, 1995, 98:75-84.
2. Raucoules M, Ichai C., Sowka P y Grimaud D: Apports énergétiques en nutrition parentérale. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1991, 10:565-579.
3. Ortiz Leyba C, Zaldumbide Amézaga J y Planas Vilá M: Soporte nutricional en la sepsis. En: Caparrós Fernández de Aguilar T (ed.): *Soporte metabólico nutricional en el enfermo crítico*. Madrid, IDEPSA, 1993:96-111.
4. García de Lorenzo A, Culebras JM, Zarazaga A, Rodríguez Montes JA: Hidratos de carbono no glucosa en nutrición parenteral ¿Concepto periclitado? *Nutr Hosp*, 1996, 11:17-28.
5. Thomas DW: Practical metabolic problems. En: Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, Dick W, Halmágyi M, Rügheimer E (eds.): *Fortschritte in der parenteralen Ernährung*. Berlin, Springer-Verlag, 1977: 184-203.
6. Randall HT: Enteral nutrition: tube feeding in acute and chronic illness. *JPEN*, 1984, 8:113-136.
7. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K y Spencer FC: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 139:69-81.
8. Grant JP: Utilización de la nutrición enteral en la pancreatitis aguda. En: Esteban A, Ruiz Santana S, Grau T (eds): *Alimentación enteral en el paciente grave* (2.ª ed.). Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1994: 137-150.
9. Goodgame JT y Fischer JE: Parenteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis. Effect on complications and mortality. *Ann Surg* 1977, 186:651-658.
10. Grant JP, James S, Grawoski V y Trwiler KM: Total parenteral nutrition in pancreatic disease. *Ann Surg*, 1984, 200:627-631.
11. García de Lorenzo y Mateos A y Culebras JM: Nutritional and metabolic support: Converging concepts. *Nutrition*, 1991, 7:163-167.
12. Stern MP: The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy. *Diabetologia*, 1994, 37:956-958.

13. Godsland IF y Stevenson JC: Insulin resistance: syndrome or tendency. *The Lancet*, 1995, 346:100-103.
14. Bergman R, Finegood D y Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Rev*, 1985, 6:45-86.
15. Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ y Lefèbre PJ: How to measure insulin action in vivo. *Diabet Metabol Rev*, 1994, 10:151-188.
16. Moore RS y Cerra FB: Sepsis. En: Fischer JE (ed.): *Total parenteral nutrition*. 2nd ed. Boston; Little Brown, 1991: 347-365.
17. Newton D, Connoer H y Woods HF: Metabolical pathways for carbohydrates in parenteral nutrition. En: Johnson IDA (ed.): *Advances in parenteral nutrition*. Lancaster; MTP Press Ltd, 1978: 29-44.
18. Schwander D: Nutrition intraveineuse: glucides. *Méd Hyg*, 1985, 43:3137-3145.
19. Levraut J, Jamboü P y Grimaud D: Retentissement des complications postopératoires sur l'état nutritionnel: conséquences thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1995, 14 (suppl. 2):66-74.
20. Elia M: Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *The Lancet*, 1995, 345:1279-1284.
21. van Eys J: Nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition. En: Rombeau JL, Caldwell MD. *Clinical nutrition*. Vol. 2. Parenteral nutrition. Philadelphia; WB Saunders Co; 1896: 198-209.
22. Ledefoged K, Berthelsen P, Brockner-Nielsen J, Jarnum S y Larsen V: Fructose, xylitol and glucose in total parenteral nutrition. *Intensive Care Med*, 1982, 8:19-23.
23. Schricker T, Gross G, Wölfel R y Georgieff M: Enhancement of fatty acid mobilization and oxidation by glucose-xylitol compared to glucose alone on posttraumatic and septic patients. *Nutr Hosp*, 1995, 10:13-18.
24. Schricker T, Groß G, von der Emde J y Georgieff M: Einfluß intravenöser Zufuhr von Glucose versus Glucose-Xylit (1:1) auf den Kohlenhydrat-und Fett-stoffwechsel nach Trauma und während Sepsis. *Infusionsther Transfusionsmed*, 1994, 21:7-13.
25. Pérez Campos A: Nutrición parenteral total con substitutos de la glucosa en las pancreatitis agudas. *Medicina Intensiva*, 1989, 13:69-85.
26. García de Lorenzo y Mateos A, Celaya Pérez S, Jiménez Lendínez M y Caparrós Fernández de Aguilar T: Respuesta orgánica a la agresión. Utilización de substratos. En: Celaya S. *Avances en nutrición artificial*. Zaragoza, Prensas Universitarias 1993: 1-24.
27. Elwyn DH: Protein and energy requirements: effect of clinical state. *Clin Nutr*, 1993, 12 (suppl. 1): S44-S51.
28. Celaya Pérez S: Utilidad de la tasa sérica de colesterol en la valoración nutricional. *Rev SENPE*, 1985; 4:67-72.
29. López Martínez J, Sánchez Castilla M, Ordoñez González FJ, Temprano Vázquez S, García de Lorenzo A y Del Nogal Sáez F: Utilidad del colesterol como marcador nutrometabólico en el paciente séptico. *Nutr Hosp*, 1995, 10:24-31.
30. Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, Wiles III CE, Cushing B y Grant Z: Inflammatory markers: superior predictors of adverse outcome in blunt trauma patients? *Crit Care Med*, 1994, 22:667-672.
31. Donahoe IF y Powers RJ: Biochemical abnormalities with xylitol. *N Eng J Med*, 1970, 282:690-691.
32. Forster H: Possible side effects of glucose, fructose, sorbitol and xylitol in man. En: Ritzel G, Brubacher G (eds.): *Monosaccharides and polyalcohols in nutrition*. Therapy and dietetics. Berna, Verlag, 1976: 116-130.
33. López Martínez J, Marín León I, Auray Chambionnat MC y cols.: Modificaciones de los valores del ácido úrico durante la nutrición parenteral. Comparación entre dos series con aporte calórico a base de glucosa y de fructosa. *Rev Clin Esp*, 1978, 151:123-128.
34. López Martínez J, Gil Llanos JR, Rojo Castejón P y cols.: Evolución del "anion gap" (conjunto de aniones no dosificados) en pacientes con nutrición parenteral. *Rev Clin Esp*, 1978, 149:345-351.
35. López Martínez J, Sánchez Castilla M, Díaz Abad R, Rodríguez Roldán JM, Jiménez Martín MJ y Del Nogal Sáez F: Hypertriglyceridaemia and the systemic inflammatory response syndrome: Incidence and related factors. *Intensive Care Med*, 1998, 24 (suppl.1):S150.

Original

Small bowel adaptation with growth hormone and glutamine after massive resection of rat's small bowel

D. L. Waitzberg, C. Cukier**, D. R. Mucerino**, A. F. Logulo***, R. S. M. Torrinhas**** e Isac de Castro****

* Associate Professor of the Surgery Department of the School of Medicine of the São Paulo University. ** Masters degree in Medicine. School of Medicine of the São Paulo University. *** Pathologist of the Postgraduate Course of Medicine of the School of Medicine of the São Paulo University. **** Biologists of the School of Medicine of the São Paulo University, Brasil.

Summary

The use of glutamine (GLN) and growth hormone (GH) improves intestinal adaptation in short bowel syndrome (SBS). The present study aimed to assess the effect of a diet rich in glutamine and the use of GH on intestinal adaptation in experimental SBS. 80 Wistar rats (240 g) were randomized into 6 groups: 1) RGLN (20) - 95% small bowel resection and fed on GLN diet; 2) RGLNGH (20) - 95% SBR, GLN diet and GH; 3) RC (10) - 95% SBR and fed on a low GLN control diet (C); 4) RCGH (10) - 95% SBR and C diet and GH; 5) TAGLIN (10) - intestinal transection and anastomosis (Ta) and fed on a GLN diet; 6) TAGLNGH (10) - Ta and GLN diet and GH. GH was given SC at a dose of 0.14 mg/kg/day. The rats were weighed daily and nitrogen balance was made. Rats were sacrificed after 15 days and mucosa cell proliferation was studied with PC10 antibody. Statistical analysis was performed. All SBR rats lost weight as compared to their initial weight (8% to 13%). GH improved Ta rats weight (18.98 x 5.04%). The use of GLN diet and GH improved nitrogen balance and bowel growth on SBR groups, as compared to controls, but not cell proliferation. In conclusion, the use of GLN enriched diet and GH improves intestinal adaptation after massive resection of the small bowel in rats.

(Nutr Hosp 1999; 14:81-90)

Key words: Short bowel syndrome. Glutamine. Growth hormone. Intestinal adaptation. PCNA.

EFFECTO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y LA GLUTAMINA SOBRE LA ADAPTACION DEL INTESTINO DELGADO DE LA RATA DESPUES DE UNA RESECCION MASIVA

Resumen

La administración de glutamina (GLN) y hormona del crecimiento (GH) mejora la adaptación del intestino en el síndrome de intestino corto (SIC). El objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto de una dieta rica en glutamina y el uso de GH sobre la adaptación intestinal en el SIC experimental. Se distribuyó aleatoriamente a 80 ratas Wistar (240 g) en 6 grupos: 1) RGLN (20) - resección del 95% del intestino y nutrición con dieta GLN; 2) RGLNGH (20) - resección del 95% del intestino, dieta GLN y GH; 3) RC (10) - resección del 95% del intestino y dieta de control pobre en GH (C); 4) RCGH (10) - resección del 95% del intestino, dieta C y GH; 5) TAGLIN (10) - sección y anastomosis intestinal (Ta) y dieta GLN; 6) TAGLNGH (10) - Ta, dieta GLN y GH. Se administró GH por vía SC en dosis de 0,14 mg/kg/día. Se pesó diariamente a las ratas y se calculó el balance nitrogenado. Se sacrificó a los animales a los 15 días y se examinó la proliferación de células de la mucosa con anticuerpos PC10. Se llevó a cabo un análisis estadístico. Todas las ratas sometidas a resección intestinal (SBR) perdieron peso en relación con el peso inicial (de un 8 a un 13%) GH mejoró el peso de las ratas Ta (18,98 x 5,04%). La administración de una dieta GLN y GH mejoró el balance nitrogenado y el crecimiento intestinal en los grupos SBR, en comparación con los controles, pero no la proliferación celular. En resumen, la administración de una dieta enriquecida con GLN y de GH mejora la adaptación del intestino de las ratas después de la resección masiva del intestino delgado.

(Nutr Hosp 1997; 14:81-90)

Palabras clave: Síndrome de intestino corto. Glutamina. Hormona de crecimiento. Adaptación intestinal. PCNA.

Correspondencia:

Dan L. Waitzberg
Rua Dr. Veiga Filho 259/101
CEP 01229-001 SP Brazil

Recibido: 21-IX-1998.

Aceptado: 30-XI-1998.

Introduction

During the last decades advances in surgical and anesthetic techniques and postoperative resuscitation have led to an improved immediate survival after massive resection of the small bowel¹⁻⁶.

After the early postoperative phase, nutritional maintenance of these patients is needed. Some changes directly related to metabolic disturbances caused by the short bowel syndrome require special care, specially malabsorption due to the shortness of the remaining small bowel^{7,8}.

Several factors affect nutrient absorption, such as the length and region of resected bowel segment; presence or lack of ileocecal junction; function of remaining small bowel, colon, stomach, liver, and pancreas; adaptative changes of the gastrointestinal tract, and the primary bowel disease⁸⁻¹¹.

Therapeutic approaches for short bowel syndrome include the use of total parenteral nutrition but long- and short-term complications inherent to the method reduce patient's survival¹².

As a consequence attention was focussed on pharmacological strategies to increase intestinal absorption either by giving specific nutrients or by increasing the intestinal surface of nutrients absorption¹³⁻¹⁷.

Glutamine (GLN) and growth hormone are some of the trophic factors acting upon the small bowel.

Glutamine is the main oxidative fuel for epithelial cells¹⁸, being an energy source for cell division of gastrointestinal mucosa cells as well as gastrointestinal lymphocytes^{19,20}.

Under basal conditions intestinal cells use glutamine at a high rate, which is significantly increased by accelerated catabolism.

Under critical conditions, the bowel uses glutamine as an energy substrate and the liver converts it into other substrates, such as alanine, for instance, for glucose synthesis²¹.

These findings indicate that reduced availability of glutamine can occur in catabolic states and have a negative effect upon the cellularity and functioning of bowel mucosa.

The growth hormone is a small protein containing 191 amino acids in a single chain, with a molecular weight of 22,000 daltons. It is produced and secreted by the anterior pituitary for life²².

Growth hormone receptors are found in the liver, fat cells, fibroblasts, lymphocytes, and gastrointestinal tract cells, mainly small and large bowel cells, in humans.

The growth hormone reduces protein catabolism by reducing oxidation of amino acids, enhancing nitrogen balance even in the presence of a hypocaloric nutritional intake²³, reducing glucose oxidation, and tripling fatty acid oxidation.

The coadministration of growth hormone and total parenteral nutrition (TPN) has had beneficial effects in critical patients, such as those with trauma, infec-

tions, chronic diseases as well as after major surgery, by combining nitrogen retention, protein synthesis, faster recovery, shorter hospitalization stay, and a better life quality^{24,25}.

The postoperative administration of the growth hormone has decreased musculoskeletal glutamine losses²⁶ and muscle protein loss after surgery²⁴.

The preliminary studies carried out in patients with short bowel syndrome have shown that the coadministration of the growth hormone and glutamine enhanced the body weight gain²⁷ and improved the nutritional status by increasing the absorption of nitrogen, calories, sodium, and water^{27,28}.

Since glutamine and the growth hormone given as monotherapy have trophic effects upon the small bowel in several clinical conditions, the concomitant use of both agents is likely to have synergic or additive effects upon the function and structure of the small bowel concerning the intestinal adaptation in patients with severe short bowel syndrome.

The present study aimed to study the changes in clinical and nutritional variables, as well as changes in the remaining small bowel in rats which had a 95% resection of jejunum and ileum and were given growth hormone associated to a diet rich in glutamine.

Methods

Eighty male Norwegicus Albinus Wistar rats weighing 190-240 g were supplied by the Central Laboratory of the Medical School of the São Paulo University. The animals were randomized into 6 groups which were initially given a standardized diet and underwent a surgical procedure according to the randomization group.

1. Glutamine-resection group (RGLN): 20 animals submitted to a 95% intestinal resection which were given a diet rich in glutamine but did not receive growth hormone.

2. Growth hormone-glutamine-resection (RGLNGH): 20 animals submitted to a 95% intestinal resection which were given a diet rich in glutamine and growth hormone (0.14 mg/kg/day by subcutaneous route during the postoperative period).

3. Resection group (RG): 10 animals submitted to a 95% intestinal resection which were given neither a diet rich in glutamine, nor growth hormone.

4. Experimental resection group (RCGH): 10 animals submitted to a 95% intestinal resection which were given growth hormone (0.14 mg/kg/day by subcutaneous route during the postoperative period) and a control-diet poor in glutamine.

5. Control-resection group (TAGLN): 10 animals submitted to an intestinal transection and reanastomosis which were given a diet rich in glutamine but did not receive growth hormone.

6. Control-resection group (TAGLNGH): 10 animals submitted to an intestinal transection and reanas-

tomosis which were given growth hormone and a diet rich in glutamine.

Iso-caloric and iso-nitrogen diets were used (table I), the difference being supplied by nonessential amino acids (table II).

Table I
Protein and caloric content of the employed diets

Calories/100 mg	Proportion/1000 kcal	% calories
Protein (g).....	52	20.5
Carbohydrate (g).....	165	66
Fat (g).....	15.5	13.5

Table II
Amino acid content (g)/100 g protein of the diet rich in glutamine and the control-diet

Amino acids (g)/100 g protein	Control-diet	Diet rich in glutamine
<i>Essential amino acids</i>		
Threonine.....	4.6	4.6
Valine.....	5.8	5.8
Isoleucine.....	4.9	4.9
Leucine.....	8.2	0.2
Lysine.....	6.5	6.5
Tryptophan.....	1.35	1.35
Histidine.....	2.0	2.0
Phenylalanine/tyrosine.....	8.5	8.5
Methionine/cystine.....	4.5	4.5
<i>Nonessential amino acids</i>		
Alanine.....	7.0	3.0
Arginine.....	8.5	8.5
Aspartic acid.....	9.0	4.4
Glutamic acid.....	9.0	5.1
Glutamine.....	5.0	28.9
Glycine.....	7.5	2.0
Proline.....	5.5	2.0
Serine.....	7.5	2.0

All animals were put into metabolic cages at room temperature during 5 days. Light varied with natural light cycle. Animals received a powder oligomeric diet from the first day on.

After preoperative solid food fasting during 12 hours all animals were anesthetized with ketamine (2 mg/kg body weight by intraperitoneal route). Epilation was carried out after topical application of povidoneiodine on abdominal skin.

For laparotomy, a vertical midline incision was made with a scalpel and scissors beginning at the distal end of sternum. After the opening of the abdominal cavity small and large bowel and their vascularization were exposed.

The animals from TAGLN and TAGLNGH groups were submitted to an intestinal resection at the jejunum level and immediate anastomosis according to

the technique described below while the animals from RCGH, RGLNGH, RC, and RCGH groups were submitted to a 95% small bowel resection. The small bowel of rats were measured from the duodenojejunal angle to the cecum with a calibrated aluminium ruler. The small bowel at its contramesenteric margin was extended over the ruler with the help of a forceps until a natural resistance was found. The total value in cm was registered. The total value of 5% corresponding to the remaining small bowel was estimated (2.5% jejunum and 2.5% terminal ileum). After resecting 95% of the total measured small bowel (jejunum and ileum), measurement of the remaining small bowel segment was repeated (in cm).

Water ingestion (ml) was monitored daily. Daily urinary output (ml) was registered and urine samples were collected for later measurement of urinary total nitrogen. The characteristics of stools were observed and registered based on a qualitative scale (1 = smooth; 2 = semiliquid; 3 = watery). The appearance of eyes and fur was observed. Animals were monitored during 15 days after surgery.

The rats from TAGLNGH, RGLNGH, and RCGH groups were given a daily subcutaneous injection of growth hormone (Humatrope®-Elli-Lily) at a dose 0.14 mg/kg/day at 9:00 h a.m. from the first postoperative day to one day before the sacrifice. The injection was given into the flank region alternating the site of infection. The rats from TAGLN, RC, and RGLN groups were given the same volume (0.04 ml) of saline solution subcutaneously under the same conditions.

Rats were anesthetized with ethyl ether. After the opening of the abdominal cavity the remaining small bowel was measured again with the result in cm being registered.

The remaining small bowel was resected and sliced 1 cm away from the anastomosis site (jejunum). Slices were immediately fixed with Carnoy's solution and the animals were sacrificed by exsanguination.

Body weight (g) and food intake (g) were measured daily.

The total nitrogen ingest was obtained by multiplying the daily dietetic intake (g) by 0.0349 g nitrogen corresponding to the nitrogen value found in one gram of diet according to the measurement carried out by the micro-Kjedahl's method^{29, 30}. The total nitrogen was measured in 24-h urine samples (the micro-Kjedahl's method) to determine the total urinary nitrogen. The value obtained was multiplied by the urinary volume measured for each animal resulting in the total excreted urinary nitrogen. Nitrogen balance was calculated by subtracting the excreted nitrogen from the nitrogen ingest. Results were expressed in mg nitrogen/ml urine.

The remaining small bowel was macroscopically and microscopically evaluated. Macroscopic evaluation consisted of measurement of the remaining small bowel 15 days after surgery. The microscopic evalua-

tion consisted of the cellular proliferation rate of the intestinal mucosa layer.

Samples of the remaining small bowel collected after the animal's sacrifice and fixed with Carnoy's solution were used in this measurement. Immunohistochemical reaction with polyclonal antibody PC10-DAKO®-PCNA³¹ was carried out.

The cellular proliferation rate was obtained by counting the cells identified within 10 crypts. The arithmetic mean of these values was considered the proliferation rate of the mucous layer of the remaining small bowel for each animal studied.

Statistical analysis was carried out using the 2.0 Graphpad Prism Program (Graphpad Software Inc.). The normality test (Kolmogorov-Smirnov) was applied to all variables to determine the population of normal distribution. When distribution was normal, the variance analysis was adopted (ANOVA; $p < 0.05$); when distribution was other than normal or when the result was a ratio, the Kruskal-Wallis test was used ($p < 0.05$) to compare the groups of intestinal resection (RGLN, RGLNGH, RC, and RCGH). The t-Student test and Mann-Whitney test were used to compare the groups in which intestinal resection was not carried out (RGLN $\times$ TAGLN; RGLNGH $\times$ TAGLNGH; and TAGLN $\times$ TAGLNGH), respectively ($p < 0.05$). Square-Chi test was used to study the "amount of watery bowel movements", when three groups or more were analysed, and Friedman's test was used in the analysis of two groups. The statistical analysis was carried out for the three phases of the study: time period 1 (day 1-day 5); Time period 2 (day 6-day 10); time period 3 (day 11-day 15).

Results

The findings of the present study obtained in the RGLNGH, RGLN, RC, RCGH, TAGLN, TAGLNGH groups are presented descriptively in tables (numerical results) and figures (statistical analysis according to the time period studied, significance level [p], and statistical comparison within the different study groups).

1. Body weight

The animal body weight was calculated considering the day-1 body weight 100% for all animals. Therefore, a percentage body weight was calculated for each animal daily for each study day (table 3).

All groups in which intestinal resection was carried out (RGLN, RGLNGH, RC, and RCGH) had a significant weight loss at study completion while the groups in which an intestinal transection was carried out (TAGLN and TAGLNGH) had a significant weight gain.

The statistical analysis for each period showed no significant differences between the groups with intestinal resection for the time periods 1 and 2 (figure 1). However, a significantly greater weight gain was

Table III
Percentage change of body weight (g)
according to the study groups

Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Medians.	-10.81	-13.90	-8.00	-11.70	5.04	18.98

Time period 1	TAGLNGH > RGLNGH
Time period 2	TAGLN > RGLN
Time period 3	RC > RCGH/RC > RGLN

Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$); Mann-Whitney test ($p < 0.05$).

Fig. 1.—Statistical analysis of percentage change of body weight during the three phases of the study. The statistical analysis of the percentage change of body weight was carried out separately for each time period, considering 100 as the initial value for each time period.

found in control-diet group during the time period 3 as compared to those given the diet rich in glutamine or the control-diet and GH.

The comparison of groups in which an intestinal transection was carried out, showed that the administration of GH significantly enhanced the body weight maintenance during the time period 1. During the time periods 2 and 3, differences in the body weight for these groups were not significant. The administration of GH causes an immediate weight gain which is proportionally maintained until the end of the study.

The comparison of the groups submitted to an intestinal transection and resection showed a significantly greater weight gain during the time period 1 for the groups submitted to an intestinal transection (figure 1), which was maintained throughout the study as shown in figure 2.

2. Food intake to body weight ratio

Table IV shows the values of the absolute intake of animals (g). The statistical analysis (figure 3) showed that the animals from RGLNGH group had a lower intake than those from RC group during the time period

Time period 1	TAGLNGH > RGLNGH
Time period 2	TAGLN > RGLN
	TAGLNGH > RGLNGH
	TAGLNGH > TAGLN
Time period 2	TGLN = RGLNGH < RC > RCGH
	TAGLN > RGLN
	TAGLNGH > RGLNGH
	TAGLNGH > TAGLN

Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$); Mann-Whitney test ($p < 0.05$).

Fig. 2.—Statistical analysis of the percentage change of body weight during the three phases of the study. The statistical analysis of percentage change of body weight was carried out considering 100 as the initial value for each rat.

Table IV

Absolute ingestion (g) of animals during the study

Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Mean	10.00	9.53	11.29	10.71	15.54	15.14
SD	3.24	3.50	3.19	2.89	1.77	1.23

Time period 1	TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH
Time period 2	RGLNGH < RC TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH
Time period 3	TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH TAGLNGH > TAGLN

Univariate analysis ($p < 0.05$); t-Student test ($p < 0.05$).

Fig. 3.—Statistical analysis of the absolute intake of animals submitted to an intestinal resection and transection for each time period.

2. As for the animals submitted to transection those from the TAGLNGH group had a lower intake than those from the TAGLN group. A constant finding was that the animals submitted to a transection always had a higher intake than those submitted to a resection.

The values of daily food intake (g) were divided by the body weight for the respective animal (g) and multiplied by 100 to determine the ratio of food intake to body weight (table V). No statistical differences were found between resection and transection groups during any time period, as shown in figure 4. However, the transection groups had a higher ratio of food intake to body weight than the resection groups.

Table V

Ratio of the food intake to body weight

Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Median ..	4.91	4.74	4.83	4.38	7.04	6.58

Time period 1	TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH
Time period 2	TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH
Time period 3	TAGLN > RGLN

Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$); Mann-Whitney test ($p < 0.05$).

Fig. 4.—Statistical analysis of the comparison of the percentage ratio of food intake to body weight for different study groups

3. Stool consistency and amount of watery bowel movements

The appearance of stool consistency of animals from different groups under study was observed and registered. The percentage frequency of animals with watery bowel movements is shown in table 6.

All rats submitted to intestinal resection presented a reduced number of watery bowel movements at study completion. The comparison of different resection groups during the different time periods (figure 5) showed that the worst performance was found in the group given glutamine and GH at study completion. Transection groups did not have watery bowel movements.

Table VI

Ratio of animals with watery bowel movements to the total number of animals $\times 100$

Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Median ..	53	80	40	100	0	0

RGLN	Time period 1 > time period 3
RGLNGH	Time period 1 > time period 3
RC	Time period 1 > time period 3
RCGH	Time period 1 > time period 3

Friedman's test ($p < 0.05$).

Fig. 5.—Statistical comparative representation of the amount of animals with watery bowel movements for the three time periods.

4. Nitrogen ingest

The nitrogen ingest was calculated and estimated (mg) from the absolute food intake (g) multiplied by 32.8, the value corresponding to the nitrogen amount in mg per diet g. The results shown in table VII are the daily nitrogen ingest means for the different study groups.

No difference was found in the mean nitrogen ingest between resection or transection groups.

Table VII

Nitrogen ingest (mg) throughout the study

Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Mean	327.99	312.69	370.36	351.38	509.82	496.44
SD	106.33	114.74	104.75	94.65	57.93	40.26

5. Excreted nitrogen

Table VIII shows the urinary nitrogen excretion values in mg.

The statistical analysis showed that resection groups given a diet rich in glutamine and those given glutamine and GH had a lower nitrogen excretion as compared to those from control-diet groups (figure 6). Among transection animals those given GH had a lower nitrogen excretion.

Table VIII						
<i>Excretion of urinary nitrogen (mg) throughout the study</i>						
Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Mean	107.90	120.09	199.90	250.79	127.17	76.50
SD	27.59	31.72	59.69	10.35	38.90	47.81
Time period 1	RCGH > RC > RGLNGH = RGLN					
Time period 2	RC = RCGH > RGLN = RGLNGH RGLNGH > TAGLNGH TAGLN > TAGLNGH					
Time period 3	RCGH > RC > RGLN = RGLNGH RGLN > TAGLN RGLNGH > TAGLNGH TAGLN > TAGLNGH					
Variance analysis and t Student test (p < 0.05)						

Fig. 6.—Statistical representation of excreted nitrogen.

6. Nitrogen balance

The nitrogen balance (mg/24 h) (BN) was obtained by subtracting the excreted nitrogen (NE) from the nitrogen ingest (NI) [BN = NI - NE] (table IX).

The statistical analysis showed that a more positive nitrogen balance was found in RGLN group during time period 1 (figure 7). The nitrogen balance was significantly greater in groups given a diet rich in glutamine (RGLN and RGLNGH) during the time period 3 than in those given the control-diet. The worst nitrogen balance was found in the RCGH group. Transection groups had a greater nitrogen balance than resection groups throughout the study.

Table IX Nitrogen balance throughout the study						
Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Mean	220.09	192.61	170.46	100.58	382.65	419.94
SD	94.31	106.25	97.99	86.23	51.78	60.07

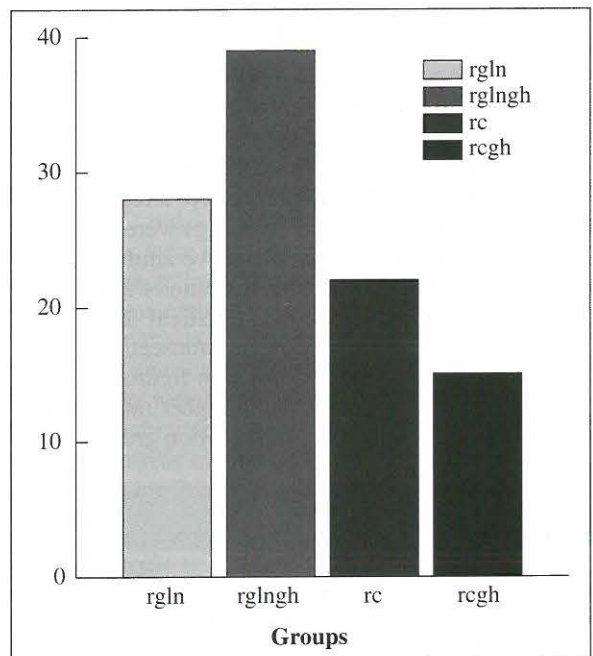
Time period 1	RGLN > RCGH TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH
Time period 2	TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH TAGLNGH > TAGLN
Time period 3	RGLN = RGLNGH > RC > RCGH TAGLN > RGLN TAGLNGH > RGLNGH
Variance analysis and t-Student test (p < 0.05).	

Fig. 7.—Statistical representation of nitrogen balance.

7. Changes in the length of the remaining small bowel

As for resection groups, the length of the remaining small bowel (ID) was measured by the same investigator immediately after the intestinal anastomosis and upon sacrifice. The percentage change in the length of the final remaining small bowel (If) as compared to the initial remaining small bowel (Ii) was obtained; this value corresponds to the growth of the small bowel after the study period in animals on different therapies $\{[(if - Ii)/Ii] \times 100\}$, as shown in table X and graph 1.

Table X Percentage change in the length of the small bowel				
Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH
Mediana.....	21	37.5	17	19



Graph 1.—Percentage change in the length of the remaining small bowel (% growth)

The statistical analysis (Kruskall-Wallis test) showed that the greater growth of the remaining small bowel was found in the RGLNGH group, as shown in graph 1 (p < 0.05).

8. Cellular proliferation rate of the epithelial mucosa mayer of the remaining small bowel

Table XI shows the median cellular proliferation rates for each study group.

The Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests did not show any significant difference in the study of the cellular proliferation of the small bowel between resection groups and nonresection groups.

Table XI
Percentage proliferation rate (IP%) of the
epithelial mucosa layer in the remaining small bowel

Groups	RGLN	RGLNGH	RC	RCGH	TAGLN	TAGLNGH
Median ..	70.87	68.2	77.48	75.91	78.36	72.5

Discussion

Glutamine is a nonessential amino acid which can become conditionally essential under critical conditions³². It is the preferable energy source for fast proliferating cells, such as bowel cells and white cells^{33, 34}.

Glutamine is markedly involved in nitrogen metabolic cycles with an exchange of glutamine among the liver, bowels, kidneys and muscles^{21, 35, 36}. It plays a special role in the renal production of bicarbonate, being the most important substrate for kidney ammonium production³⁷. Glutamine availability seems to determine the protein turnover rate in muscles^{38, 39}.

Glutamine can affect the energy metabolism. It increases the plasma concentration of arginine and glutamate. Both amino acids have a potential of stimulating the growth hormone secretion affecting the protein metabolism⁴⁰. The continuous administration of 0 to 126 mMol/hour of glutamine by nasoenteral tube to humans reduced the serum concentration of free fatty acids and glycerol and inhibited the lipolysis but did not affect glucose production.

Rats given standard total parenteral nutrition without glutamine developed a significant atrophy of the intestinal mucosa⁴¹, which disappeared when glutamine was added to the parenteral nutrition solution⁴². Glutamine replacement resulted in intestinal hyperplasia after intestinal resection in rats⁴³. Oligomeric diet rich in glutamine allowed a higher dietetic intake and a lower body weight loss in rats submitted to irradiation as compared to polymeric diets with or without glutamine¹⁹. In rats submitted to orthotopic transplantation and treated with total parenteral nutrition with glutamine for 10 days an increase in the structure of intestinal mucosa and lower microbial translocation to mesenteric lymph nodes⁴⁴.

In the present study the importance of glutamine in critical situations has warranted the use of a diet rich in glutamine. The use of glutamine is associated to beneficial effects in critical patients and those submitted to a surgical trauma⁴⁵⁻⁴⁷.

Malabsorption, diarrhea, potassium and base losses are accompanied by depletion of fat and muscle protein stores in the severe short bowel syndrome because protein and calorie needs must be satisfied. The result can be malnutrition and metabolic acidosis⁹. The use of a diet rich in glutamine is, therefore, warranted in patients with this syndrome⁴⁸. The concomitant administration of a diet rich in glutamine and fibers and poor in fat associated to the administration of GH enhanced intestinal adaptation in patients with a massive

small bowel resection and a reduced number of bowel movements and reduced the use of parenteral nutrition^{49, 50}.

In the present study a immunohistochemical method was used to determine the cellular proliferation rate of the mucosa of the remaining small bowel. The cellular proliferation rate has been traditionally evaluated by counting the mitotic index in hematoxylin-eosin stained sections¹⁵. This method, however, does not allow the identification of cells in early phases or cellular replication. The antibody used, PC10-DAKO, labels cells in all phases of the cellular cycle, except for Go or quiescent cells. The PCNA immunohistochemical reaction is well established for rodent tissues and identifies cells in any stage of cellular division.

A 75% to 80% small bowel resection in rats is followed by a transient weight loss not affecting the dietetic intake. After 15 days the previous body weight is recovered^{51, 52}.

A body weight gain has been observed in several clinical situations in humans when growth hormone is used. An increase in the body weight of trauma patients⁵³ and other findings were observed, including the maintenance of body weight in 18 patients submitted to gastrectomy or colectomy⁵⁴, increased body mass in 21 old patients treated with growth hormone, as well as reduced fatty tissue and an increase in bone density of the spinal column⁵⁵.

The results of the present study in which a 95% small bowel resection was carried out in rats, are not consistent with those reported by Schulman et al⁵¹. In the resection groups given GH and GLN no recovery of the body weight was seen throughout the study (15 days).

However, the observation period was not long enough to show changes in body weight maintenance or gain. The isolated measurement of body weight is not enough to demonstrate any compartmental change of body composition, which could be induced by the use of growth hormone⁵⁶.

The massive intestinal resection is accompanied by nitrogen loss in the stool as a result of reduced absorption surface. The urinary loss of nitrogen can result from amino acid mobilization in the muscle where the carbonic chain is used in neoglucogenesis⁵⁷; the amino group is converted into ammonium in the liver and in urea in the kidneys, consisting of part of the nitrogen excreted by the body.

The use of growth hormone is accompanied by a reduced nitrogen loss or nitrogen retention in ICU patients⁵⁸ patients with burns⁵⁹, sepsis⁶⁰, trauma⁶¹ as well as those submitted to gastrectomy and colectomy^{16, 23} and patients with short bowel syndrome⁶².

A reduction in nitrogen loss can be explained by the effects of growth hormone, including increased protein synthesis, maintenance of ribosome content in muscles, and enhancement of nitrogen retention even in the presence of a hypocaloric diet⁶³.

These effects of growth hormone result in changes in body composition with a gradual body weight gain due increased lean body mass because total body fat is consumed⁵⁸.

The results of the present study are consistent with those reported by Benhamou et al¹⁵ who found that the remaining small bowel is increased by 20%, at mean, in rats submitted to 80% intestinal resection and given growth hormone.

The growth and development of the gastrointestinal tract is regulated by the growth hormone after a massive intestinal resection⁵⁹. It increases the colon mass and its biomechanical force⁶¹, which can prolong the intestinal transit time and favor intestinal absorption²⁷.

The use of glutamine in massive intestinal resection has been shown to be useful since it produced a body weight gain and an increase in the length and absorption surface of the remaining small bowel^{47, 62}.

Benhamou et al¹⁵ observed an increase in the mitotic index of the mucosa in rats submitted to a 80% intestinal resection when they used the growth hormone at doses of 0.2 IU (0.067 mg/kg/day) and 0.4 IU (0.134 mg/kg/day) for 28 days. However, in the present study, a diet rich in glutamine and a lower dose of growth hormone (0.14 mg/kg/day) were used for 15 days, which can explain the differences found in the results.

Gómez de Segura et al³¹ administered the growth hormone (1 mg/kg/day for 7 days) to Wistar rats submitted to 90% intestinal resection and observed a greater proliferation in intestinal mucosa, as shown by PCNA immunohistochemical reaction, as compared to the control-group and resection group. However, a GLN deficiency can result in a decrease in mitochondria within the crypts, as shown by Horvarth et al⁶³. In the present study, however, no statistical difference was found in the intestinal cellular proliferation index in resection groups. These findings can be explained by the small absorption surface of the remaining small bowel which would have a reduced glutamine absorptive capacity.

In the present study growth hormone associated to a diet rich in glutamine had beneficial effects upon the increase in the remaining small bowel. However, no difference was found in the cellular proliferation rate of the epithelial mucosa of the remaining small bowel. This apparent discrepancy can be explained differently. A relative longitudinal increase in the muscular and serosa layers of the remaining small bowel is not necessarily accompanied by an increase in the cellularity in the mucosa due to its elasticity and great surface. As for mucosa proliferation the addition of GH would not affect the already stimulated intestinal proliferation rate.

A longer observation period is likely to elucidate the events induced by the concomitant use of growth hormone and a diet rich in glutamine as for clinical and nutritional parameters as well as development of the remaining small bowel.

The study of smooth and striated muscle fibers using this experimental model can extend our understanding of intestinal adaptation.

Conclusion

From the present study one can conclude:

— A 95% small bowel resection results in a weight loss.

— The weight loss in intestinal resection groups is more marked up to 10 days after surgery with a subsequent stabilization.

— The addition of growth hormone at a dose of 0.14 mg/body weight kg stimulates and favours the body gain in animals submitted to an intestinal resection.

— The resection intestinal reduces the dietetic intake in animals.

— The animals from the transection groups had a more positive nitrogen balance than those from resection groups.

— A diet rich in glutamine enhances the positive nitrogen balance in rats submitted to intestinal resection.

— The addition of glutamine to the diet and the use of GH potentiates the growth of the remaining bowel in resection animals.

— The addition of glutamine and the use of GH did not enhance the intestinal cellular proliferation.

References

1. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM: Long term parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance. *Surg Forum*, 1967, 18:356-68.
2. Belin RP, Richardson JD, Medley ES, Beargie RA, Bryant LR, Griffen Jr, WO: Transit time and bacterial overgrowth as determinants of absorptive capacity. *J Surg Res*, 1972, 3:185-92.
3. Jeejeebhoy KN, Langer B, Tsallas G, Chu RC, Kuksis A, Anderson GH: Total parenteral nutrition at home: studies in patients surviving 4 months to 5 years. *Gastroenterology*, 1976, 71:943-53.
4. Krejs GJ: The small bowel. Part. I: intestinal resection. *Clin Gastroint*, 1979, 8:373-86.
5. Rasslan S, Scalissi NM, Mandia Neto J, Pacheco Jr AM: Ressecções intestinais e nutrição parenteral. *Rev Paul Med*, 1982, 100:222-7.
6. Rasslan S, Rolim EG, Fava J, Mandia Neto J, Chaves AF: Nutrição parenteral domiciliar. *Rev Paul Med*, 1983, 101:222-7.
7. Venables CW, Ellis H, Smith ADM: Antiperistaltic segments after massive intestinal resections. *Lancet*, 1966, 2:1390-4.
8. Dudrick SJ, Jackson D: The short bowel syndrome and total parenteral nutrition. *Heart Lung*, 1983, 12:195-201.
9. Deitel M, Wong KH: The short-bowel syndrome. In: *Nutrition Clinical Surgery* Mervin Deitel, Williams B. Wilkins (Eds.), 1985, 255-75.
10. Rombeau JL, Rolandelli RH: Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistulas and short bowel syndrome. *Surg Clin North Am*, 1987, 67:551-71.
11. Dudrick SJ, Lafiti R, Fosnocht DE: Management of the short bowel syndrome. *Surg Clin North Am*, 1991, 71:943-53.
12. Freund HR: Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition*, 1991, 7:1-6.
13. Inoue Y, Copeland EM, Souba NN: Growth hormone enhan-

- ces aminoacid uptake by the human small intestine. *Ann Surg*, 1994, 715-24.
14. Benhamou PH, Canarelli JP, Leroy C, De Boissieu D, Dupont C: Stimulation by recombinant human growth hormone of growth and development of remaining bowel after subtotal ileojejunectomy in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994, 18(4):446-52.
15. Cukier C, Waitzberg DL: Perspectivas do uso de fatores de crescimento em nutrição. *Rev Bras Nutr Clin*, 1994, 9:20-8.
16. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW: A new treatment for patients with short bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg*, 1995, 222(3):243-55.
17. Blomqvist BI, Hammarqvist F, Von Der Decken A, Wernerman J: Glutamine and alpha-ketoglutarate prevent the decrease in muscle free glutamine concentration and influence protein synthesis after total hip replacement. *Metabolism*, 1995, 44(9):1215-22.
18. Campos FG, Mucirino DR, Waitzberg DL, Logullo AF, Ibrahim RE, Nadalin W, Habr-Gama A: Efeitos protetores da glutamina e dieta elementar na enterocolite aguda. *Rev Assoc Med Bras*, 1994, 40:143-9.
19. Fleming SE, Fitch MD, Devries S: Nutrient utilization by cells isolated from rat jejunum, cecum and colon. *J Nutr*, 1991, 121:869-78.
20. Newsholme EA, Parry-Bilings M: Properties of glutamine release from muscle and its importance for the immune system. *JPEN*, 1990, 14:635-7.
21. Marliss EB, Aoki TT, Pozefsky T: Muscle and splanchnic glutamine and glutamate metabolism in postabsorptive and starved man. *J Clin Invest*, 1971, 50:814-7.
22. Guyton AC: Tratado de fisiología médica. 6ª. Edição. 1984, 797-801.
23. Hammarqvist F, Stromberg C, Von Der Decken A, Vinnars E, Wernerman J: Biosynthetic human growth hormone preserves both muscle protein synthesis and the decrease in muscle-free glutamine, and improves whole-body nitrogen economy after operation. *Ann Surg*, 1992, 216(2):184-91.
24. Hammarqvist F, Von Decken A, Vinnars E, Wernerman J: Stress hormone and amino acid infusion in health volunteers: short-term effects on protein synthesis and amino acid metabolism in skeletal muscle. *Metabolism*, 1994, 43(9):1158-63.
25. Wilmore DW, Moylan JA, Bristow BF, Mason AD, Pruitt BA: Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feedings following thermal injury. *Surgery, Gynecology And Obstetrics*, 1974, 138:875-84.
26. Jiang ZM, He GZ, Zhang SY, Wang XR: Low dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein catabolic response after major operation. *Ann Surg*, 1989, 210:513-25.
27. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW: A new treatment for patients with short bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg*, 1995, 222(3):243-55.
28. Byrne TA, Morrissey TB, Gatzen C, Benfell K, Nattakom TV, Scheltinga MR, Leboff MS, Ziegler TR, Wilmore DW: Anabolic therapy with growth hormone accelerates protein gain in surgical patients requiring nutritional rehabilitation 1993. *Ann Surg*, 218(4):400-18.
29. Middleton G, Stuckey RE: The standardisation of the digestion process in the Kjeldahl determination of nitrogen. 1 Ed. 1951.
30. Carreró JG, Ramallo OC, Vigide FG: Causas de error en la microdeterminación del nitrógeno, por Kjeldahl, seguida de nesslerización. *Revista Espanola de Química Aplicada*, 1957, 3:203-8.
31. Gómez de Segura IA, Aguilera MJ, Codesal J, De Miguel E: Administration of growth hormone enhances the intestinal adaptive response after resection of small intestine in Rats. *Rev Esp Enferm Dig*, 1995, 87:288-93.
32. Lacey JM, Wilmore DW: Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev*, 1990, 48:297-309.
33. Fleming SE, Fitch MD, Devries S: Nutrient utilization by cells isolated from rat jejunum, cecum and colon. *J Nutr*, 1991, 121:869-78.
34. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MSM: Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. *Q J Exp Physiol*, 1985, 70:473-89.
35. Newsholme EA, Leech AR: Amino acid metabolism. In: Biochemistry for the medical sciences. New York: John Wiley & Sons Inc., 1983, 382-441.
36. Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW: Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN*, 1985, 9:608-17.
37. Pitts RF: Renal production and excretion of ammonia. *Am J Med*, 1964, 36:720-42.
38. Welbourne TC, Phromphetcharat V, Givens G, Joshi S: Regulation of interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *Am J Physiol*, 1986, 250:457-63.
39. Welbourne TC, Joshi S: Interorgan glutamine metabolism during acidosis. *JPEN*, 1990, 14:77-85.
40. Alba-Roth J, Miller OL, Schopol J, Von Werder K: Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67:1186-9.
41. Hughes CA, Dowling RH: Speed of onset of adaptive mucosal hypoplasia and hypofunction in the intestine of parenterally fed rats. *Clin Sci*, 1980, 59:317-27.
42. Helton WS, Jacobs DO, Smith SJ, Wilmore DW: Glutamine attenuates pancreatic atrophy associated with intravenous nutrition (Abstract 37). *JPEN*, 1989, 13:115.
43. Tomada H, Nezu R, Matsuo Y, Imamura I, Takagi Y, Okada A: Alanine glutamine-enriched total parenteral nutrition restores intestinal adaptation after either proximal or distal massive resection in rats. *JPEN*, 1993, 17:236-42.
44. Zhang W, Frankel WL, Bain A, Choi D, Klurfeld DM, Rombeau JJ: *J Surg Res*, 1995, 58:159.
45. Furst P, Bergstrom J, Chao L, Larsson J, Liljedahl SO, Neuhauser M, Schildt B, Vinnars E: Influence of amino acid metabolism in severe trauma. *Acta Chir Scand*, 1979, 494:136-138.
46. Payne-James JJ, Grimble GK: The present status of glutamine. *Nutrition*, 1995, 11:161-7.
47. O'dwyer ST, Scott T, Smith RJ, Wilmore DW: 5-fluorouracil toxicity on small intestinal mucosa but not white blood cells is decreased by glutamine. *Clin Res*, 1987, 35:396.
48. Ziegler TR, Gatzen C, Wilmore DW: Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill. *Annu Rev Med*, 1994, 45:459-80.
49. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW: A new treatment for patients with short bowel syndrome. Growth hormone, glutamine and a modified diet. *Ann Surg*, 1995, 222:243-54.
50. Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom TV, Ziegler TR, Wilmore DW: Growth hormone, glutamine and a modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *JPEN*, 1995, 19:296-302.
51. Schulman G, Wingard RL, Hutchison RL, Lawrence P, Hakim RM: The effects of recombinant human growth hormone and intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1993, 21:527-34.
52. Plapler H: Morfologia e morfometria de um segmento de colo interposto entre colos de intestino delgado após ressecção de 80% e injeção de hormônios: estudo experimental em ratos. São Paulo, 1984, 108 P. [Tese De Mestrado - Escola Paulista De Medicina].
53. Soroff HS, Rozin RR, Mooty J, Lister J, Raben MS: Role of human growth hormone in the response to trauma: I. metabolic effects following burns. *Annals of Surgery*, 1966, 739-52.
54. Wilmore DW, Dudrick SJ, Daly JM: The role of nutrition in adaptation of the small intestine after massive resection. *Surg Gynecol Obstet*, 1971, 132:673-80.
55. Rudman D, Feler AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *The New England Journal of Medicine*, 1990, 323(1):1-6.
56. Mjaaland M, Unneberg K, Larsson J, Nilson L, Revhaug A:

- Growth hormone after abdominal surgery attenuated forearm glutamine, alanine, 3-methylhistidine and total aminoacid efflux in patients receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1993, 217:413-22.
57. Purdum PP, Kirby DF: Short-bowel syndrome: a review of the role of nutrition support. *JPEN*, 1991, 15(1):93-101.
58. Jeevanandam M, Ali MR, Holaday NJ, Petersen SR: Adjuvant recombinant growth hormone normalizes plasma amino acids in parenterally fed trauma patients. *JPEN*, 1995, 19(2):137-44.
59. Wilmore DW, Dudrick SJ, Daly JM: The role of nutrition in adaptation of the small intestine after massive resection. *Surg Gynecol Obstet*, 1971, 132:673-80.
60. Okamura K, Okuma T, Tabira Y, Miyauchi Y: Effect of administered human growth hormone on protein metabolism in septic rats. *JPEN*, 1989, 13(5):450-4.
61. Pointing GA, Halliday D, Teale JD, Sim AJ: Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone. *Lancet*, 1988, 8583:438-40.
62. Cukier C, Waitzberg DL, Murad JC, Soares SR, Santoro S, Gama-Rodrigues JJ, Baxter Y, Maculevicius J, Fornasari MLL, Pinotti HW: Hormônio do crescimento e glutamina melhoram a composição corporea em síndrome do intestino curto. *Rev Bras Nutr Clin* 1995, 10:138.
63. Manson JM, Wilmore DW: Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feeding. *Surgery*, 1986, 100:188-97.
64. Christensen H, Oxlund H: Growth hormone increases the collagen deposition rate and breaking strength of left colonic anastomoses in rats. *Surgery*, 1994, 116:550-6.
65. Allen SJ, Pierro A, Cope L, Macleod A, Howard CV, Van Velzen D, Lloyd DA, Davidson DC: Glutamine supplemented parenteral nutrition in a child with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 17:329-32.
66. Hovarth K, Jami M, Hill Id, Papadimitrion Jc, Madjer Ls, Hasanogrcan S: *JPEN*, 1995, 19:502-6.

Original

La impedanciometría en la valoración nutricional en deficientes mentales cuadripléjicos adultos

P. Zubillaga*, I. Múgica**, I. Artola***, I. García*** y C. Vidal****

* *Pediatra.* ** *Médico de Familia.* *** *Fisioterapeuta.* **** *ATS. Fundación Uliazpi. San Sebastián, España.*

Resumen

Las personas con deficiencia mental grave y parálisis cerebral presentan una alta frecuencia de desnutriciones tanto agudas como crónicas. Sin que se pueda descartar el papel de otros factores, el déficit de ingreso calórico debido a las dificultades que presentan para ser alimentadas parecen desempeñar un papel importante en su etiología. En la valoración de esos trastornos, la antropometría viene limitada por la falta de valores de referencia adecuados y por la dificultad o imposibilidad de medir la talla por el método convencional.

El propósito de este trabajo es comprobar cómo son percibidos, tanto por la antropometría como por la impedanciometría, los cambios en la composición corporal provocados por un incremento en el aporte calórico de la dieta.

Para ello, de un grupo de 203 deficientes mentales graves de los que el 26,1% son parálisis cerebrales y un 13% del total son cuadripléjicos, se seleccionaron 13 personas de este último grupo, alimentadas por boca y sin sonda y que tenían un pliegue tricipital por debajo de P25. A todas ellas, y durante dos meses, se les incrementó en un 25% con respecto a su dieta habitual, las calorías ingeridas. Este incremento se hizo mediante un preparado polimérico normoproteico e hipercalórico.

El peso y el perímetro braquial mostraron aumentos significativos coincidiendo con la administración del suplemento. Estos aumentos no eran perceptibles a los dos meses de su suspensión. Los pliegues tricipital y subescapular, la circunferencia muscular de la porción media del brazo, la resistencia, reactancia y el agua corporal total y extracelular calculadas a partir de estos dos últimos valores, no experimentaron cambios significativos.

De estos resultados deducimos que la impedanciometría no tiene ventajas sobre la antropometría en el control del estado nutricional de las personas cuadripléjicas.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:91-95)

Palabras clave: Retraso mental. Parálisis cerebral. Impedanciometría.

Correspondencia:

Dr. Pablo Zubillaga.
Fundación Uliazpi.
Podavines, 3, 4.º
20010 San Sebastián.

Recibido: 24-IX-1998.
Aceptado: 31-XI-1998.

IMPEDANCIOMETRY IN THE NUTRITIONAL ASSESSMENT OF MENTALLY DEFICIENT QUADRIPLÉGIC ADULTS

Abstract

Severely mentally retarded persons with cerebral palsy show a high rate of acute and chronic malnutrition. Without discarding other factors which might be at play, caloric intake deficiency stemming from the difficulties involved in being fed appear to play a crucial role in its etiology. In the assessment of these disorders, anthropometry is limited by the lack of adequate reference values and by the difficulty or impossibility of measuring height using the conventional method.

The purpose of this study is to see how changes in body composition brought about by an increase in dietary caloric intake are perceived by both anthropometry and bioelectrical impedance analysis.

To do so, 13 subjects were selected from a group of 203 severely mentally retarded persons made up of 25% cerebral palsy patients and 13% quadriplegics. The 13 subjects were fed orally without tubes and all had tricipital skinfolds of less than P25. All 13 were given a 25% caloric increase over the regular diets for a period of two months. This increase was provided by means of a polymeric, normoproteic, hypercaloric preparation.

Weight and brachial perimeter showed significant increases coinciding with the administration of the supplement. These increases were not noticeable two months after discontinuing the supplement. There were no significant changes in tricipital and subscapular skinfolds, muscular circumference of the mid-arm, resistance, reactance, or the total body and extracellular water calculated from the latter two values.

From these results we deduce that bioelectrical impedance analysis offers no advantages over anthropometry in monitoring the nutritional status of quadriplegics.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:91-95)

Key words: Mental retardation. Cerebral palsy. Bioelectrical impedance analysis.

Introducción

Las personas con deficiencia mental grave constituyen un grupo muy heterogéneo en el que ya en 1963 se describió una frecuencia anormalmente alta de pesos bajos y tallas pequeñas¹. Los trabajos recientes han confirmado este hecho y han puesto de manifiesto que los problemas de desnutrición, tanto aguda como crónica, son más frecuentes cuanto mayor sea el grado de invalidez y menor sea la edad^{2,3}. La etiología y patogenia de este hecho no están claras, pero muchos autores piensan que hay una estrecha relación directa entre los trastornos de la alimentación, especialmente por problemas en la fase oral, y los estados de desnutrición. Si esto es así, los deficientes cuadripléjicos deben ser considerados como población de alto riesgo. Por otra parte, se ha demostrado una menor supervivencia cuanto menor sean la movilidad y la autonomía a la hora de las comidas⁴.

Durante estos últimos años se han recomendado técnicas que, con recursos relativamente sencillos, permiten conocer cual es el estado nutricional deseable en una persona, así como detectar las desviaciones de la normalidad que en su caso se produzcan. Ello ha supuesto un indudable beneficio, pero su empleo en el grupo humano que nos ocupa tropieza con dificultades. La impedanciometría (BIA) ha sido propuesta como alternativa a la antropometría, tanto en las personas sanas como en diferentes tipos de patologías, entre ellas la parálisis cerebral⁵.

Con la finalidad de comprobar su utilidad, el objetivo de este trabajo es valorar como son detectados, tanto en la BIA como en los parámetros antropométricos más usuales, los cambios en la composición corporal producidos por un incremento de la ingestión calórica.

Material y métodos

Pacientes

El estudio se ha realizado en la Fundación Uliazpi. La Fundación tiene por misión el cuidado y estudio de los deficientes mentales graves. Esta actividad se desarrolla en centros ubicados en tres localidades de la provincia de Guipúzcoa y atiende a un total de 203 personas de ambos sexos. Dentro del grupo atendido, 53 (26,1% del total) tienen lesiones neurológicas englobables dentro del concepto de parálisis cerebral, y 26 de ellos (13% del total) presentan una cuadriplejía espástica, careciendo de todo tipo de autonomía y siendo incapaces de desplazarse. Dentro de este último grupo se seleccionaron las personas que tenían un pliegue tricípital por debajo del P25: 13 en total, de las que 6 son varones y 7 mujeres. Las edades están comprendidas entre los 22 y los 52,7 años, con una media de 31,9 años y una desviación estándar (DS) de 9,3. Todas son alimentadas por la boca y no utilizan sonda gástrica. De ellas, 9 reciben medicación antiepiléptica. Dos están operadas de reflujo gastroesofágico

mediante funduplicatura y 3 de las no operadas reciben medicación antirreflujo. Ninguna mostraba vómitos o regurgitaciones de forma habitual y ninguna recibe medicación neuroléptica.

Siguiendo a Stallings⁶, se han evaluado sus limitaciones en la fase oral de la digestión puntuando de 0 a 5, según tuvieran ninguno, alguno o varios de estos problemas durante las comidas: protrusión lingual, pérdida de comida o líquido por la boca, tos o babeo, necesidad de emplear mucho más tiempo del habitual y dificultad para ingerir comida no triturada.

Antes del comienzo de la prueba, se comprobó que en todos los casos eran normales los valores analíticos siguientes: hemograma, colesterol, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, AST y ALT, proteínas totales y proteinograma. Sus características clínicas se describen en la tabla I.

Material

Los pesos se han medido con una báscula Waymaster, de Precision Weighers, con una precisión de 250 g. Debido a sus contracturas y deformidades, en ninguno de los pacientes era posible una medición directa de la talla. Esta se ha deducido a partir de la altura de la rodilla, siguiendo la técnica de ROSS⁷ y aplicando las fórmulas por él recomendadas. Para medir el perímetro braquial se ha utilizado una cinta métrica no extensible y el calibre de Holteín para determinar los pliegues grasos. La circunferencia muscular de la porción media del brazo (CMPMB) se ha calculado mediante la fórmula:

$$\text{CMPMB} = \text{perímetro braquial en cm} - (3,1416 \times \text{pliegue tricípital en mm})$$

El peso se expresa en kg, la talla en cm y en fracciones de DS (puntuación Z), el perímetro braquial en cm, los pliegues tricípital y subescapular en mm, resistencia (R) y reactancia (Xc) en Ohm, el agua corporal total (TBW) y el agua extracelular (ECW) en l. Los cambios observados durante la prueba se exponen mediante el valor promedio acompañado de las DS correspondientes. Como valor de referencia para la talla se ha utilizado la de los 18 años en las tablas de Hernández⁸ y las de Frisancho para los pliegues tricípital, subescapular y la CMPMB⁷.

La BIA se ha medido mediante un impedanciómetro marca Human In, de Dietosystem, de cinco frecuencias. En condiciones basales, se practicaron por lo menos tres mediciones consecutivas computándose el valor promedio. Para la impedanciometría total se han utilizado los puntos de referencia clásicos recomendados por Chumlea⁹. Los valores se expresan en términos de resistencias en Ohm a una frecuencia de 50 kHz. El cálculo del TBW y ECW se ha realizado utilizando las fórmulas recomendadas por Pencharz y Azcue¹⁰.

Los métodos estadísticos utilizados han sido no paramétricos: el de Wilcoxon para dos muestras pareadas

Tabla I
Características clínicas de los pacientes estudiados

Caso n.º	Sexo	Edad	Fase oral	Medicación antiepiléptica	Operado RGE	Medicación antirreflujo	Kcal/kg/día
1	Mujer	36,0	4	Sí	No	No	50
2	Mujer	23,2	3	Sí	No	No	63
3	Mujer	52,7	4	No	No	No	61
4	Mujer	44,4	4	No	No	No	41
5	Hombre	27,8	3	Sí	No	No	47
6	Hombre	23,0	2	Sí	No	No	60
7	Hombre	33,4	3	Sí	No	Sí	81
8	Mujer	38,0	5	Sí	No	Sí	54
9	Mujer	22,0	2	No	Sí	No	51
10	Hombre	34,5	3	Sí	No	Sí	60
11	Hombre	31,4	2	No	No	No	68
12	Hombre	24,3	1	Sí	No	No	54
13	Mujer	24,1	4	Sí	Sí	No	53

das y el de Friedman para evaluar los cambios en las cinco determinaciones realizadas. Se consideran como significativos valores de $p = 0,05$ o inferiores. Todos ellos en el programa StatView 4.5 para Macintosh.

Método

De forma previa, y mediante la valoración de los alimentos ingeridos en tres días consecutivos, se calculó la cantidad de calorías que consumían diariamente todas y cada una de las personas participantes en el estudio. Conocidos estos datos, se aumentó su aporte calórico en un 25% durante dos meses consecutivos. Este incremento se realizó mediante la administración de un suplemento nutricional llamado Pentadrink fibra®, un preparado polimérico normoproteico e hipercalórico que suministra 1,5 kcal por ml.

Los controles se llevaron a cabo mediante la determinación de peso, perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue subescapular, CMPMB, R y Xc, TBW y ECW.

Estas mediciones se hicieron en cinco momentos: las cuatro primeras con intervalos de un mes y la quinta a los dos meses de la cuarta. El suplemento se administró entre la segunda y la cuarta determinación.

El trabajo se ha llevado a cabo con el consentimiento informado de los familiares responsables y de la institución en las que están atendidos.

Resultados

El suplemento fue bien aceptado y no se apreciaron cambios ni en el apetito, ni en la actitud de los pacientes ante la comida que se les suministraba, ni en el régimen de deposiciones. Durante el tiempo que duró la

prueba no hubo accidentes, enfermedades o incidentes comprobables de algún tipo que pudieran interferir en los resultados.

Los resultados de las mediciones realizadas en la primera determinación se exponen en la tabla II. En todos los casos el pliegue tricipital era inferior a P25 y en 6 de ellos inferior a P5. Los valores del pliegue subescapular fueron iguales o inferiores a P5 en 4 pacientes, en 2 estaba entre P5 y P10, en 2 entre P15 y P25, en 4 entre P25 y P50 y en 1 entre P50 y P75. La CMPMB era inferior a P5 en todos los casos. Los cambios observados a lo largo de las sucesivas determinaciones se exponen en la tabla III.

Los cambios observados con significación estadística se encuentran en el peso y en el perímetro braquial. Tanto uno como otro se incrementan entre la segunda y la cuarta determinación, es decir, durante el tiempo en que se administra el suplemento nutricional. Estos cambios no se dan entre las dos determinaciones previas al suplemento ni entre las realizadas entre las dos primeras y la hecha a los dos meses de su supresión.

En el resto de las mediciones, los pliegues tricipital y subescapular aumentaron durante el tiempo en que se administró el suplemento, pero tanto ellos como la CMPMB no mostraron diferencias significativas. Tampoco se observaron variaciones significativas en los parámetros proporcionados por la BIA. Ni la resistencia, ni la reactancia, ni los valores del TBW y del ECW calculados a partir de ellas mostraron diferencias.

Discusión

Al comienzo de la prueba, todos los casos tenían un índice de masa corporal inferior a 18,0, y 10 pacientes (el 77% del total), tenían tallas por debajo de las 2 DS. Si nos atenemos a los esquemas generalmente aceptados, todos ellos estaban desnutridos y la mayoría te-

* Pentadrink fibra. Nutricia, S.A.

Tabla II
Datos antropométricos e impedanciométricos de los pacientes estudiados

Caso n.º	Peso	Talla	Z de talla	Peso/talla 2	PB	P Tr	P Sub	CMPMB	R	Xc	TBW	ECW
1	35,1	150,29	-1,92	15,5	21,5	10,4	14,4	18	771	27	22,0	13,1
2	24,0	134,56	-4,67	13,3	19	8,4	11	16	979	86	14,9	6,8
3	27,0	140,53	-3,62	13,7	19	9,6	13,2	16	655	50	22,5	10,1
4	37,0	149,50	-2,06	16,6	23,5	7	10	21	527	39	30,3	13,4
5	42,0	156,45	-3,17	17,2	21	7	9,4	19	549	15	31,6	20,7
6	26,8	152,69	-3,79	11,5	22,5	2,6	6,2	22	911	73	14,9	8,8
7	28	155,89	-3,26	11,5	18,2	3,6	4,2	17	1.199	75	16,1	7,9
8	27,5	150,19	-1,93	12,2	19,2	6	8	17	694	40	24,1	11,7
9	27,3	138,90	-3,91	14,1	18	10,4	16,4	15	1.013	74	15,4	7,3
10	31	153,82	-3,61	13,1	20,6	5,4	6,2	19	720	43	24,2	11,6
11	33	156,45	-3,17	13,5	22	6,8	7	20	890	56	20,8	9,9
12	46,8	162,09	-2,24	17,8	22	6,4	7,6	20	604	35	31,5	15,0
13	36,8	150,51	-1,88	16,2	21,5	10,8	11,4	18	657	44	25,4	11,7

PB: perímetro braquial; P Tr: pliegue tricipital; P. Sub: pliegue subescapular; CMPMB: circunferencia muscular de la porción media del brazo; R: resistencia; Xc: reactancia; TBW: agua corporal total; ECW: agua extracelular.

Tabla III
Cambios observados durante la prueba

Determinaciones	Suplemento				
	Primera	Segunda	Tercera	Cuarta	Quinta
Peso*	32,5 ± 6,8	32,4 ± 6,7	33,4 ± 6,7	33,9 ± 7,1	33,1 ± 6,7
Perímetro braquial	20,6 ± 1,8	20,6 ± 1,6	21,3 ± 1,8	21,4 ± 1,9	20,7 ± 1,8
Pliegue tricipital	7,3 ± 2,6	7,3 ± 2,6	7,5 ± 2,3	8,1 ± 2,9	7,7 ± 2,3
Pliegue subescapular	9,6 ± 3,6	9,6 ± 3,4	9,7 ± 3,4	10,5 ± 3,6	9,4 ± 3,9
CMPMB	18,5 ± 2,2	18,3 ± 1,9	18,9 ± 2,2	18,5 ± 2,2	18,2 ± 1,7
Resistencia	782 ± 201	799 ± 185	796 ± 176	798 ± 176	783 ± 191
Reactancia	51 ± 21	46 ± 9	48 ± 15	44 ± 12	46 ± 11
Agua total	22,9 ± 5,7	22,3 ± 5,4	22,3 ± 5,0	22,2 ± 5,1	22,9 ± 5,9
Agua extracelular	11,4 ± 3,7	10,9 ± 2,1	10,9 ± 2,4	11,1 ± 2,6	11,1 ± 2,6

* $p < 0,05$.

nían un crecimiento defectuoso. Esto está de acuerdo con los trabajos en los que se destacan la alta frecuencia de las desnutriciones en personas de estas características¹¹⁻¹². La comparación con otras series viene dificultada por el hecho de que tanto los criterios de selección de los sujetos como los métodos empleados para su estudio no son los mismos. Por otra parte, aunque sí disponemos de curvas de crecimiento de peso y talla para niños y niñas de edades inferiores a los 10 años¹³, no existen puntos de referencia para lo que se considera como aceptable en parálisis cerebrales adultos.

La administración del suplemento se ha basado en un estudio dietético previo en el que se calcularon las calorías ingeridas en cada uno de los casos. Esas cifras muestran un alto grado de variabilidad que probablemente refleja una falta de uniformidad tanto clínica como fisiopatológica en este síndrome, hecho ya señalado Johnson¹⁴.

El suplemento ha sido bien aceptado, confirmando lo visto por nosotros en experiencias anteriores¹⁵. Las dietas poliméricas representan una alternativa y un complemento de la dieta normal. Suponen una forma sencilla, inocua y eficaz que debe ser ensayada siempre antes de recurrir a otros tipos de alimentación tales como sonda nasogástrica o gastrostomía.

Frente a la antropometría, la BIA tiene como ventaja teórica la de poder determinar los diferentes espacios en los que se distribuye el agua corporal. Los estados de malnutrición se acompañarían de un aumento del agua extracelular, mientras los procesos de curación se acompañarían de un aumento progresivo del agua intracelular. Es una técnica valorada de forma muy diferente según los distintos autores. Así Azcues estudia, en un grupo de parálisis cerebrales con cuádruplejía espástica de edades comprendidas entre los 2 y los 16 años, la relación entre el gasto energético de reposo medido mediante calorimetría indirecta, la

composición corporal mediante antropometría y el TBW y ECW mediante métodos de dilución con isótopos radiactivos y BIA. En sus conclusiones, afirma que hay una pobre relación entre el gasto energético y la masa celular funcionante y que la BIA es un procedimiento válido para conocer, en este tipo de pacientes, el volumen de los espacios acuosos. Por el contrario Hildreth¹⁶, estudiando en 20 adultos con parálisis cerebral de edades comprendidas entre 20 y 55 años, los diferentes métodos empleados para medir la composición corporal, llega a la conclusión de que la BIA, por su inexactitud, no es una técnica aceptable para uso clínico.

En nuestro estudio el incremento de peso no se acompaña de cambios en los datos proporcionados por la BIA, lo que parece indicar que esta técnica no ofrece ventajas con respecto a la antropometría en el control evolutivo. Esto está de acuerdo con la opinión de Forbes¹⁷, quien analiza una serie de trabajos publicados sobre la BIA como método de evaluación de los cambios en la composición corporal, llegando a la conclusión de que la BIA no tiene ventajas sobre el peso a la hora de determinar los cambios producidos por la modificación de la dieta.

Como limitación a lo por nosotros observado, hay que decir que el cálculo del TBW y ECW se ha hecho mediante fórmulas propuestas para personas de 2 a 16 años y las de nuestra serie eran de edad más avanzada. Asimismo hay que hacer notar que la talla no ha sido medida directamente, ya que esto no ha sido posible en nuestro caso, sino mediante un cálculo que puede representar una fuente de error.

En su estado actual, la BIA no supone un adelanto con respecto a la antropometría en el control del estado nutricional de los pacientes cuadripléjicos. Mientras no dispongamos de métodos sencillos para conocer sus requerimientos energéticos y en ausencia de datos de referencia específicos, cada caso debe de considerarse de forma individualizada. Una valoración cuidadosa de sus habilidades y sus problemas a la hora de alimentarse, un examen periódico de su situación clínica, una comprobación de la estabilidad en sus datos antropométricos y de la normalidad de los bioquímicos elementales deben ser suficientes.

Bibliografía

1. Culley WJ, Jolly DH y Mertz ET: Heights and weights of mentally retarded children. *Am J Ment Defic*, 1963, 68:203-210.
2. Thommessen M, Heiberg A, Kase BF y Larsen S y Riis G: Feeding problems, height and weight in different groups of disabled children. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80:527-533.
3. Dahl M, Thommessen M, Rasmussen M y Selberg T: Feeding and nutritional characteristics in children with moderate or severe cerebral palsy. *Acta Paediatr*, 1996, 85:697-701.
4. Eyman RK, Grossman HJ, Chaney RH y Call TL: Survival of profoundly disabled people with severe mental retardation. *AJDC*, 1993, 147:329-336.
5. Azcue MP, Zello GA, Levy LD y Pencharz PB: Energy expenditure and body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Pediatr*, 1996, 129(6):870-876.
6. Stallings VA, Zemel BS, Davies JC, Cronk CE y Charney BE: Energy expenditure of children and adolescents with severe disabilities: a cerebral palsy model. *Am J Clin Nutr*, 1996, 64:627-34.
7. Ekvall SW: Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment. New York: Oxford University Press. New York, Oxford, 1993, 490-491.
8. Hernández M: Alimentación infantil. Díaz de Santos, S.A. Madrid. 1993, 344-345.
9. Chumlea WC, Baumgartner RM y Roche AF: Specific resistivity used to estimate fat-free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. *Am J Clin Nutr*, 1988, 48:7-15.
10. Pencharz PB y Azcue M: Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. *J Pediatr*, 1996, 64 (suppl):485S-8S.
11. Dahl M y Gebre-Medhin: Feeding and nutritional problems in children with cerebral palsy and myelomeningocele. *Acta Paediatr*, 1993, 82:216-220.
12. Hais J, Svalastog AG y Nilsen H: Studies on nutrition in severely neurologically disabled children in an institution. *Acta Paediatr*, 1996, 85:1469-75.
13. Krick J, Murphy-Miller P, Zeger S y Wright E: Pattern of growth in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc*, 1996, 96(7):680-685.
14. Johnson RK, Hildreth HG, Contompasis SH y Goran MI: Total energy expenditure in adults with cerebral palsy as assessed by doubly labeled water. *J Am Diet Assoc*, 1997, 97(9):966-970.
15. Zubillaga P y Vitoria JC: Suplementación nutricional en deficientes mentales profundos. *Acta Paediatr Esp*, 1991, 49(6):405-411.
16. Hildreth HG, Johnson RK, Goran MI y Contompasis SH: Body composition in adults with cerebral palsy by dual-energy X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance analysis, and skinfold anthropometry compared with the 180 isotope dilution technique. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66:1436-42.
17. Forbes GB, Simon W y Amatruda JM: Is bioimpedance a good predictor of body-composition change? *Am J Clin Nutr*, 1992, 56:4-6.

Nota clínica

Nutrición parenteral en un caso de insuficiencia renal por amiloidosis

P. Martínez, O. Sánchez-Vilar M.^a J. Picón, M.^a A. Gonzalo, N. de Villar y P. Riobó

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España.

Resumen

El soporte nutricional en el síndrome nefrótico con desnutrición grave es un tema controvertido. Presentamos esta situación en una paciente que fue tratada con nutrición enteral y parenteral, discutiendo su indicación en estos casos.

Introducción

Los pacientes con síndrome nefrótico requieren restricción proteica para preservar la función renal, pero no está claro si esto también debe aplicarse a enfermos desnutridos. La paciente que presentamos tenía amiloidosis renal e intestinal con diarrea crónica y desnutrición que requirió soporte nutricional artificial.

Caso clínico

Mujer de 54 años, que ingresa para estudio de síndrome nefrótico. Entre sus antecedentes destacan accidente cerebrovascular isquémico en territorio de arteria cerebral media izquierda 6 meses antes del ingreso, con afasia motora residual, hipertensión arterial, fumadora de 40 cigarrillos al día y bebedora de más de 60 g de etanol/día sin afectación hepática, anemia mixta (por enfermedad crónica, alcoholismo y ferropenia), tuberculosis (TBC) pulmonar y renal, habiendo seguido tratamiento correcto con tuberculostáticos. Vive sola, independiente para sus actividades cotidianas.

Acudió a urgencias por náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio y flanco derecho, ascitis y edemas de 3 meses de evolución, y deposiciones diarreicas, no melénicas, desde hacía 15 días. En la exploración física destacaba anasarca y dolor con la palpación profunda de hipocondrio derecho; neurológicamente tenía afasia, pérdida de fuerza en miembro inferior izquierdo y

reflejo plantar extensor izquierdo. Hemograma: leucocitos 16.370/mm³, neutrófilos 82%, hematíes 4.160.000/mm³, hemoglobina (Hb) 11,8 g/dl, VCM 80 um³, plaquetas 68.100 mm³. Bioquímica: glucosa 104 mg/dl, nitrógeno ureico en sange (NUS) 14 mg/dl, creatinina (Cr) 1 mg/dl, sodio (Na) 133 mEq/l, potasio (K) 5,1 mEq/l, proteínas totales (prot) 3,9 g/dl, calcio (Ca) 6,6 mg/dl, amoníaco (NH³) 23 mg/dl, tiempo de protrombina 53%, INR 1,32. Proteinuria: 500 mg/dl (mediante tira reactiva). Ingresó para estudio de síndrome nefrótico.

La bioquímica en sala confirmó normalidad de NUS y Cr, Ca 7,3 mg/dl, P 5,4 mg/dl, Na 131 mEq/l, K 4,6 mEq/l, prot 3,1 g/dl y albúmina (alb) 0,6 g/dl, normalidad de la bioquímica hepática, Hb 10,5 g/dl, proteinuria 9 g/24 horas (h). Fue tratada con furosemina, expansores plasmáticos (cristaloides y albúmina), vitamina K, ácido fólico y complejo vitamínico B. Las pruebas de imagen [ecografía, tomografía axial (TC), urografía intravenosa] mostraron hidronefrosis derecha, anulación de este riñón y extravasación del contraste a nivel ureteral. Se tomaron biopsias de colon y grasa subcutánea, compatibles con amiloidosis. Se instauró soporte nutricional con dieta de 2.000 kilocalorías, aunque la ingesta fue escasa, presentando de forma continuada 4-5 deposiciones diarreicas/día, líquidas, sin respuesta a loperamida.

Un mes después de ingresar se realizó nefrectomía derecha y cierre de fístula entre muñón apendicular y uréter derecho. Previa a la cirugía requirió transfusión de 4 concentrados de hematíes sin claros puntos de sangrado. La función renal se había deteriorado hasta Cr 5,3 mg/dl y NUS 63 mg/dl, persistiendo hipoproteinemia 2,9-3,6 g/dl e hipoalbuminemia 1,3-2 g/dl, a pesar del tratamiento con alb intravenosa (i.v.); la proteinuria llegó a 19 g/24 h. Aunque la amiloidosis fue inicialmente relacionada con TB renal, se concluyó que la causa era piodiosis, al no existir actividad de TB.

La función renal no se recuperó tras la cirugía (Cx). Al tercer día post-Cx se comprobó distensión abdominal, acidosis metabólica y niveles hidroaéreos en radiografía de abdomen, por lo que se inició nutrición parenteral total (NP), aportando 62,4 g de prot, 267 g de D-glucosa y 39 g de lípidos. Once días después de la Cx tuvo un pico febril, cultivándose *Morganella* y *Enterococcus* spp en material de drenaje del lecho quirúrgico, en TC se comprueban colecciones líquidas

Correspondencia: Pilar Riobó Serván.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Recibido: 7-XII-1998.
Aceptado: 31-XII-1998.

das a este nivel, iniciando meropenem. La paciente empeoró, evolucionando a anasarca y edema agudo de pulmón, que se trató con furosemida, dopamina, y una sesión de hemofiltración. Fue tratada asimismo con vancomicina tras cultivarse enterococo en material del lecho quirúrgico (punción guiada por TC), pero se desestimó Cx dada la mala situación general; a pesar del tratamiento conservador, el tamaño de las colecciones disminuyó en TC de control. Se inició nutrición enteral (NE) por sonda nasogástrica de 8 French, puesto que se negó a ingerir nada por vía oral, manteniendo simultáneamente la NP al persistir las diarreas. Finalmente falleció, 2 meses después de su ingreso, por shock séptico de origen abdominal.

Discusión

La malnutrición en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) es alta¹, hasta 50%, pero la valoración nutricional no es fácil². En este caso la encuesta dietética no era posible al vivir la paciente sola y ser difícil comunicarse con ella, aunque su cuadro digestivo de 3 meses de evolución era un factor de riesgo para nutrición. El peso corporal y el índice de masa corporal [peso kg/talla m²] no se determinaron al no poder incorporarse, siendo en cualquier caso poco valorables por su situación de anasarca. El pliegue cutáneo tricipital (PCT) al inicio de la NPT fue 4 mm, > percentil 5 para su edad y sexo. La circunferencia muscular del brazo [perímetro del brazo (cm)-3,14 × PCT (cm)], fue 12,24 cm, igualmente < percentil 5 (a pesar de que este parámetro sobreestima la masa muscular si hay edemas). Ni la Cr sérica ni el índice Cr/altura, ambos indicativos de las reservas musculares esqueléticas, podían utilizarse dada su enfermedad de base. Se ha visto que en pacientes con IRC, la alb < 3,5 g/dl es predictor de mortalidad³, pero no es el parámetro idóneo para valorar la respuesta al tratamiento a corto plazo al ser su vida media de 20 días; además, en la insuficiencia renal, las proteínas séricas pueden estar disminuidas por dilución, o elevadas por el aporte exógeno⁴; en este caso, a pesar de la administración de alb i.v., los niveles no fueron nunca > 2 g/dl. Para evaluar la eficacia del soporte nutricional empleamos la prealbúmina, que en nuestro caso estaba baja (8 mg/dl, normal 10-40, y sabiéndose que, en pacientes con función renal alterada, cifras < 31 se asocian a mayor mortalidad), y la proteína unida al retinol (PUR), también disminuida (8,8 mg/dl, normal > 18 en insuficiencia renal); ambas suelen aumentar en insuficiencia renal por falta de eliminación. La transferrina está demasiado condicionada por su papel en el metabolismo del hierro para ser un marcador fiable, e igualmente muchos factores condicionan el recuento total de linfocitos; cifras < 1.500/cc indican desnutrición cuando se han descartado otras posibilidades.

Esta paciente tiene una malnutrición energético-proteica severa, pero ¿mejoraría con soporte nutricio-

nal? No hay estudios prospectivos randomizados doble ciego que demuestren de forma concluyente que el soporte nutricional disminuya la mortalidad a largo plazo (aunque la hipoalbuminemia e hipocolesterolemia, que podrían ser marcadores indirectos de desnutrición, sí son predictores de mortalidad); el argumento más convincente es que todo paciente bien nutrido estará en mejores condiciones para enfrentarse a una situación de estrés. En este caso, con desnutrición grave inicial y cirugía mayor, la única opción era la nutrición artificial. Se planteó también si estaría indicado el soporte nutricional, considerado como medida extraordinaria por algunos médicos, dada la mala calidad de vida posterior que podía preverse; en cualquier caso, la nutrición, aun siendo NE por sonda nasogástrica o NP, difícilmente se podría considerar un tratamiento agresivo o fuera de lo común cuando estaban siendo empleados antibióticos de 3.^a generación, alb i.v., y habiendo sido sometida pocos días antes a nefrectomía.

El gasto energético basal suele calcularse por la ecuación de Harris-Benedict multiplicada por un factor de actividad; al no poder pesarse ni tallarse, se estimó su peso seco en 48 kg para los cálculos. Aunque está ampliamente admitido que la restricción proteica es beneficiosa para el síndrome nefrótico, ya que enlentece la pérdida de función renal⁶, dada la hipoproteïnemia y la situación de estrés, se empezó con 1,3 g de prot/kg de peso, que correspondían a 62,4 g de prot y 10 g de nitrógeno (N). Se calculó inicialmente un grado de estrés II⁷, con unas necesidades de 130 kcal no proteicas/g de N, distribuyéndose como 70% de carbohidratos (910 kcal, 267 g de D-glucosa) y 30% de lípidos (390 kcal, 39 g de lípidos en una solución con LCT/MCT al 20%, empleando MCT por su mejor utilización metabólica en situaciones de estrés). Se aportaron cantidades bajas de K, únicamente el fósforo contenido en las soluciones de lípidos y el Na del suero salino en que se administraba la medicación; no se aportaron Ca ni magnesio dada su tendencia a aumentar en la insuficiencia renal. Dieciocho días más tarde se inició NE a débito continuo, 20-50 ml/h, manteniéndose la diarrea, lo que se atribuyó a la afectación intestinal por la amiloidosis, dado que la dieta era isoosmolar y rica en fibra soluble, y el ritmo de infusión era bajo, no se aumentó para no empeorar la diarrea ni la distensión abdominal, que también se mantuvo.

La amiloidosis 2.^a puede remitir una vez que la causa que la provocaba desaparece⁸. En este caso sería esperable que esto ocurriera tanto a nivel renal como intestinal, si bien en el mes que esta paciente sobrevivió tras la nefrectomía, ni la función renal ni la diarrea mejoraron; en estos pacientes, que funcionalmente se comportan como un síndrome de intestino corto, se puede aumentar la ingesta hasta cubrir requerimientos, o en casos extremos, recurrir a la NP domiciliaria, si bien ésta necesita un soporte sociofamiliar que esta paciente no tenía.

Bibliografía

1. Montes-Delgado R, Guerrero Riscos MA y García-Luna PP: Aspectos fisiopatológicos y clínicos de la nutrición en pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis. *Rev Clín Esp*, 1995, 195:401-412.
2. Heinburger DC y Weinseir RL (eds.): *Handbook of Clinical Nutrition*, 3.^a edition. Mosby-Year Book, Inc. St Louis, 1997: 182-208.
3. Kopple JD: Nutritional Management in Nondialyzed Patients with Chronic Renal Failure. En: Kopple (eds.): *Nutritional Management of Renal Disease*. Williams & Wilkins, Pennsylvania, 1997: 479-532.
4. Compher C, Mullen JL y Barker CF: Current Strategies in Surgical. *Nutrition*, 1991, 71:619-632.
5. Klein S y cols.: Nutrition Support in Clinical Practice: Review of Published Data and Recommendations for Future Research Directions. *JPEN*, 1997, 21:133-156.
6. Kaysen GA: Nutritional Management of Nephrotic Syndrome. En: Kopple (eds.): *Nutritional Management of Renal Disease*. Williams & Wilkins, Pennsylvania, 1997: 533-563.
7. García de Lorenzo A y cols.: Requerimientos energéticos en el soporte nutricional. Calorimetría indirecta. En: Celaya S (eds.): *Avances en Nutrición Artificial*. Venus Ediciones Gráficas. Zaragoza, 1993: 59-76.
8. Cohen AS: Amiloidosis. En: Isselbacher KJ (eds.): *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 13.^a edición. Mc Graw-Hill. Interamericana de España, Madrid, 1994: 1868-1874.