



Revisión

Importancia de las poliaminas: revisión de la literatura

M. Farriol, T. Segovia, Y. Venereo y X. Orta

Centro de Investigaciones Bioquímicas y Biología Molecular (CIBBIM), Hospitals Vall d'Hebrón. Barcelona. España.

Resumen

Las poliaminas: putrescina, espermidina y espermina (PA) son sustancias de bajo peso molecular que se sintetizan en todas las células de los organismos eucariotas a partir de su precursor inmediato, la ornitina. Son imprescindibles para el crecimiento y su aporte exógeno se realiza a partir de la dieta o a través de la síntesis de la flora bacteriana intestinal. Se encuentran tanto en los vegetales (frutas y verduras) como en los alimentos de origen animal (leche, huevos, pescado y carne). También se hallan en productos fermentados. Como compuestos nitrogenados se deben considerar como componentes "rom" de la dieta.

La ruta de síntesis en el interior de la célula está extraordinariamente regulada y el enzima clave de la misma es la ornitina decarboxilasa. En las células las poliaminas se hallan en forma libre o conjugada, esta última gracias sobre todo a la presencia de cargas positivas de sus moléculas. Su peculiar estructura les facilita la interacción con aniones y su capacidad de ligarse a estructuras nucleares y de membrana, sobre todo fosfolípidos, proteínas y ADN. Sus requerimientos son elevados en etapas de crecimiento intenso o incremento en las demandas por lo que su aporte nutricional puede ser crucial en la evolución de procesos que cursen con pérdidas elevadas, siempre que se pueda demostrar déficits en su biosíntesis endógena. Por otro lado, su aumento en los tejidos y órganos se correlaciona con las enfermedades de origen neoplásico y su inhibición se ha postulado como un mecanismo terapéutico.

Su aporte en nutrición no se contabiliza, existiendo pocos datos sobre los efectos de la administración de nutrición artificial sobre los niveles circulantes o sus depósitos corporales más habituales.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:101-113)

Palabras clave: Poliaminas. Revisión. Nutrición. Cáncer.

Correspondencia: M. Farriol.
Hospital General Vall d'Hebrón (CIBBIM)
Passeig Vall d'Hebrón, 119-129.
08035 Barcelona.

Recibido: 21-XII-1998.
Aceptado: 12-II-1999.

IMPORTANCE OF THE POLYAMINES: A REVIEW OF THE LITERATURE

Abstract

The polyamines, putrescine, spermidine and spermine, are low-molecular weight substances, synthesized in eucariot cells from their immediate precursor, ornithine. These nitrogen compounds are essential for growth. The organism's endogenous supply is obtained through the diet or by synthesis in the intestinal flora. The polyamines are found in fruits and vegetables, foods of animal origin (milk, eggs, fish, and meat) and fermented food products (cheese, beer, and sauerkraut). Being nitrogenated compounds, they are considered as "minor" components of the diet. Ornithine decarboxylase, a short-half life enzyme, is the key to polyamine biosynthesis.

Cellular polyamines are found in free or conjugated forms, the latter made possible, above all, by the presence of positive charges in their molecules. Their particular structure facilitates interaction with anions and binding to nuclear and membrane structures, particularly phospholipids, proteins and DNA. The organism's requirements for these substances are elevated during phases of intense growth or increased demand; thus, the nutritional supply can be crucial during the evolution of processes that involve a high degree of loss combined with deficits in endogenous biosynthesis.

Increased tissue and organ polyamine concentrations correlate with diseases of neoplastic origin. It has been hypothesized that polyamine inhibition could be a therapeutic mechanism for such conditions. The supply of polyamines in artificial nutrition has not been measured and there are few data on the effects of artificial nutrition on circulating levels or the usual sites of storage in the body.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:101-113)

Key words: Polyamines. Review. Nutrition. Neoplasia.

Introducción

El estudio de las poliaminas (PA), ha tenido un creciente interés a partir de la década de los 80^{1,2}. Su estudio en los vegetales ha ido en aumento y se sabe que juegan diferentes papeles en la fisiología vegetal pero se desconocen en su totalidad, las funciones biológi-

cas asociadas a los mecanismos de acción de estas sustancias, si bien una excelente revisión de la situación ha sido llevada a cabo recientemente por Malmberg³. En fisiología el interés se ha centrado en varias áreas del conocimiento (células eucariotas, neoplasias, etc.) pero han ido apareciendo trabajos en otros campos de la fisiopatología: adaptación intestinal post-resección⁴, nefrología⁵, fibrosis quística⁶, cirrosis hepática⁷, isquemia cerebral⁸, esquizofrenia⁹, maduración neuronal¹⁰, tóxicos cerebrales¹¹ incluso en casos de respuesta psicológica en los recién nacidos¹².

Las poliaminas son moléculas alifáticas con grupos aminos distribuidos de forma regular a lo largo de su estructura. Su peso molecular es de 161 la putrescina, 254 la espermidina y 384 la espermina. A pH fisiológico las PA son policationes que se encuentran presentes casi exclusivamente en sus formas di-tri y tetraamonio protonadas. Circulan ligadas a estructuras de membrana celular como los fosfolípidos, sobre todo de los eritrocitos. La reserva celular más importante está en el citosol y en el núcleo, en donde se cree que asegura la fidelidad de la transcripción del ADN y la traducción del ARN. Su excreción mayoritaria en orina se hace en forma de moléculas acetiladas en su grupo amino N1. Su eliminación presenta ritmo circadiano¹³. No se ha hallado correlación entre su eliminación y la edad o el ciclo menstrual¹⁴. Algunos de los mecanismos de regulación de su síntesis y degradación, se han determinado, en los últimos años, gracias a la disponibilidad de sondas de ADNc e inhibidores selectivos de los enzimas que controlan la ruta.

Metabolismo de las poliaminas

Síntesis de poliaminas

La mayor parte de las células de mamífero tienen la capacidad de producir las poliaminas que necesitan. La ornitina es el precursor exclusivo para la síntesis "de novo" en los mamíferos. A su vez la ornitina sólo puede ser sintetizada por la acción del enzima arginasa (EC 3.5.3.1) sobre el aminoácido no esencial, la arginina¹⁵. El aporte principal de arginina es la dieta, sin embargo existen fundadas hipótesis que plantean la posibilidad de su síntesis a partir de la glutamina en el intestino por acción de la pirrolín-5-carboxi sintetasa¹⁶. El papel de la arginasa en el suministro de precursores para la síntesis de poliaminas en el mamífero se mantiene a pesar del descubrimiento en tejidos animales de actividad arginin-descarboxilasa (EC 4.1.1.19)¹⁷. Este enzima produce agmatina un metabolito que en bacterias y plantas es utilizado para producir putrescina. Su presencia en algún tejido específico podría considerarse como una ruta secundaria para la síntesis de putrescina.

La primera reacción de la ruta metabólica de las poliaminas es la eliminación del grupo carboxilo de la ornitina para obtener una molécula de putrescina (fig. 1). El enzima que cataliza la reacción es la ornitina

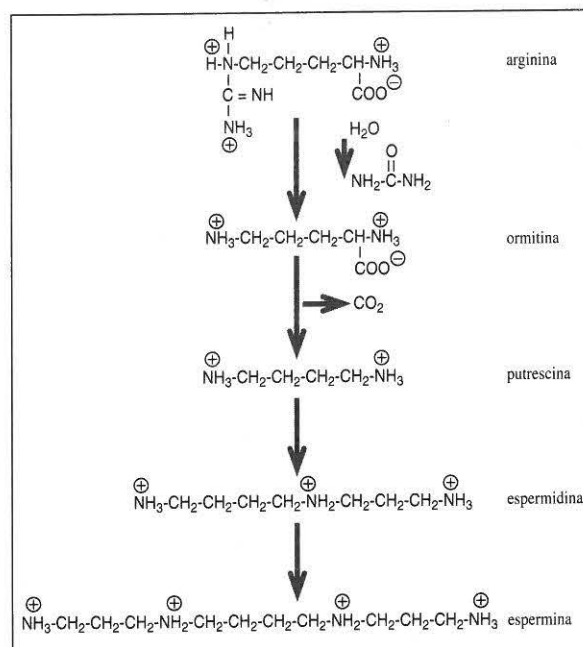


Fig. 1.—Ruta de síntesis de poliaminas en mamíferos.

descarboxilasa (EC 4.1.1.17) que tiene una importancia capital en la regulación de toda la ruta. A diferencia de las reacciones de síntesis de espermidina y espermina, la síntesis de putrescina no depende de la disponibilidad de S-adenosilmetionina descarboxilada y no está ligada al metabolismo de la metionina. Este sustrato, resultado de la descarboxilación de la S-adenosilmetionina (fig. 2), actúa como un donador universal de grupos aminopropilo en la célula. De esta forma la síntesis de las dos poliaminas superiores requiere la acción de dos enzimas en cada caso: 1) la S-adenosilmetionina descarboxilasa (EC 4.1.1.50) proporcionando el donador de aminopropilos, y 2) un enzima transferasa: espermidina sintasa (EC 2.5.1.16) y espermina sintasa (EC 2.5.1.22) que catalizan la unión del grupo aminopropilo a las aminos primarias del residuo de putrescina. Uno de los productos secundarios formado en cantidades equimolares durante la producción de espermidina y espermina es la 5'-metiltioadenosina. Este compuesto es reutilizado por la célula en la formación de ATP.

El ciclo de interconversión de la putrescina

Numerosas pruebas experimentales indirectas¹⁵ condujeron a la propuesta de un ciclo de interconversión de la putrescina en células animales. La primera parte de este ciclo es la formación de espermidina y espermina por los enzimas antes mencionados. La segunda parte comprende la síntesis de espermidina a partir de espermina y la síntesis de putrescina a partir de espermidina. Dos tipos de reacción permiten degradar los grupos aminopropilo y obtener de nuevo el residuo libre de putrescina: la acetilación específica de la amina primaria del grupo aminopropilo y la ro-

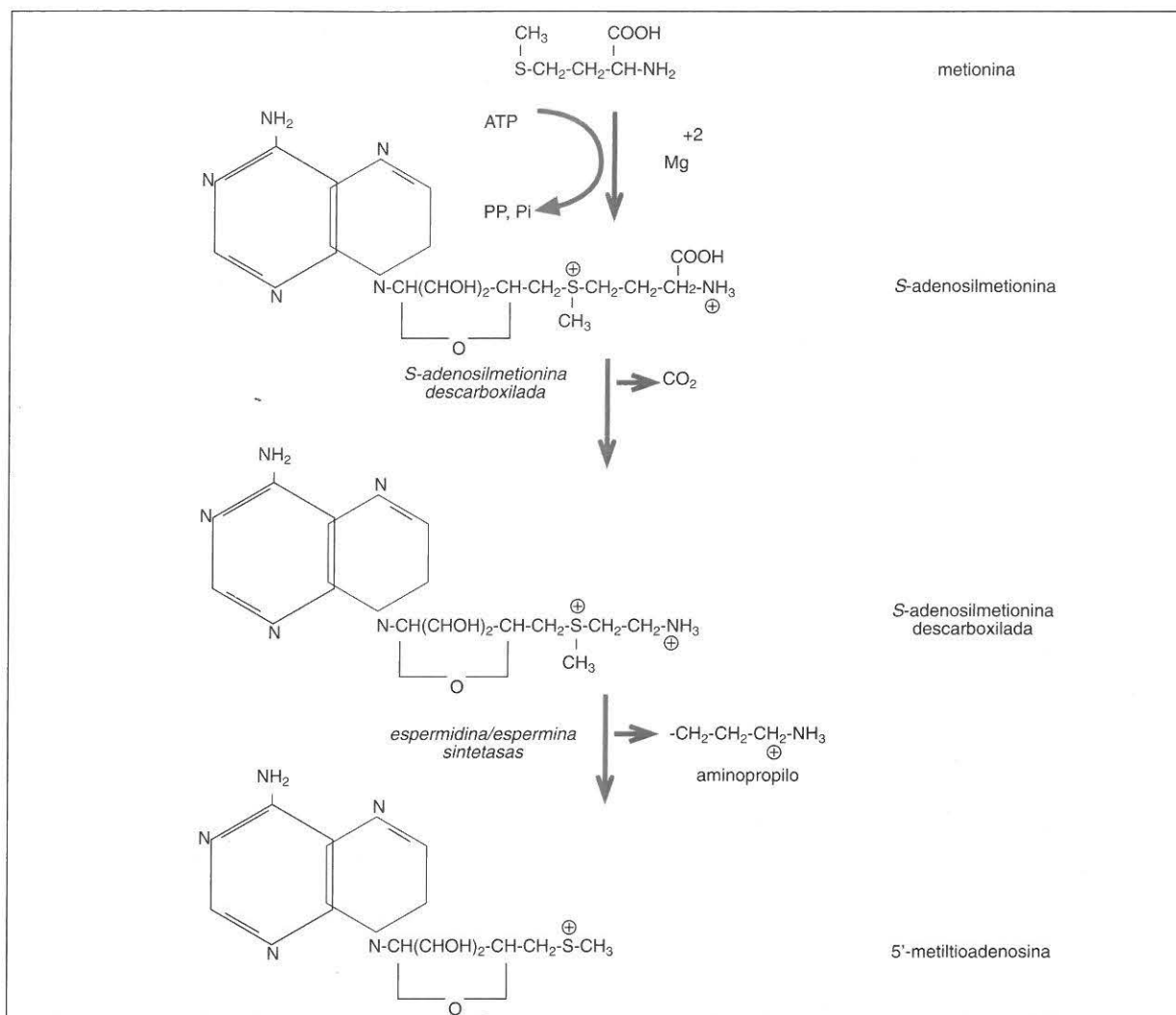


Fig. 2.—Síntesis del grupo aminopropilo.

tura de las N¹-acetilpoliaminas resultantes en un aldehído y la poliamina anterior en la ruta de síntesis.

Las reacciones de acetilación de poliaminas en la célula son catalizadas por dos enzimas, uno de localización nuclear o histona-acetilasa¹⁸ y el otro citosólico acetilCoA-poliamina N¹-acetiltransferasa. Ambos se distinguen por su especificidad de sustrato¹⁹ y su respuesta a inhibidores.

El primer enzima es 3.000 veces menos activo que el citosólico y actúa sobre diferentes histonas, sobre putrescina espermidina y espermina. Actúa sobre la espermidina para producir mayoritariamente N⁸-acetilespermidina, es decir, acetila directamente el residuo de putrescina de la molécula. El único destino conocido de este compuesto es la desacetilación que regenera la espermidina y su papel en el metabolismo de poliaminas es desconocido.

El segundo enzima tiene como donador del grupo acetilo una molécula de acetilCoA. No actúa sobre ninguna histona y sólo acetila sustratos que tengan una estructura tipo R-NH-(CH₂)₃-NH₂. Cuando este

sustrato es espermidina el producto es exclusivamente N¹-acetilespermidina. Una tercera reacción de acetilación no incluida en el ciclo produce acetilputrescina, un compuesto que se encuentra en muy bajas concentraciones en la mayoría de tejidos animales excepto en el cerebro donde la síntesis de ácido γ -aminobutírico a partir de putrescina tiene una importancia singular²⁰.

Por otra parte, la concentración de acetil-poliaminas en los tejidos animales es muy baja pero significativamente alta en la orina. Las N¹-acetilpoliaminas son rápidamente degradadas por un enzima oxidasa: poliamina oxidasa (FAD dependiente). La afinidad de sustrato en este caso es muy grande y como la actividad de este enzima es normalmente mucho mayor que la de acetilCoA-poliamina N¹-acetiltransferasa el contenido celular de poliaminas acetiladas es con frecuencia muy bajo²¹. De esta forma la acetilación de poliaminas a través de acetilCoA-poliamina N¹-acetiltransferasa parece ser el factor limitante en la degradación y la interconversión de estas moléculas. Desde el punto de vista del ciclo de interconversión la acción

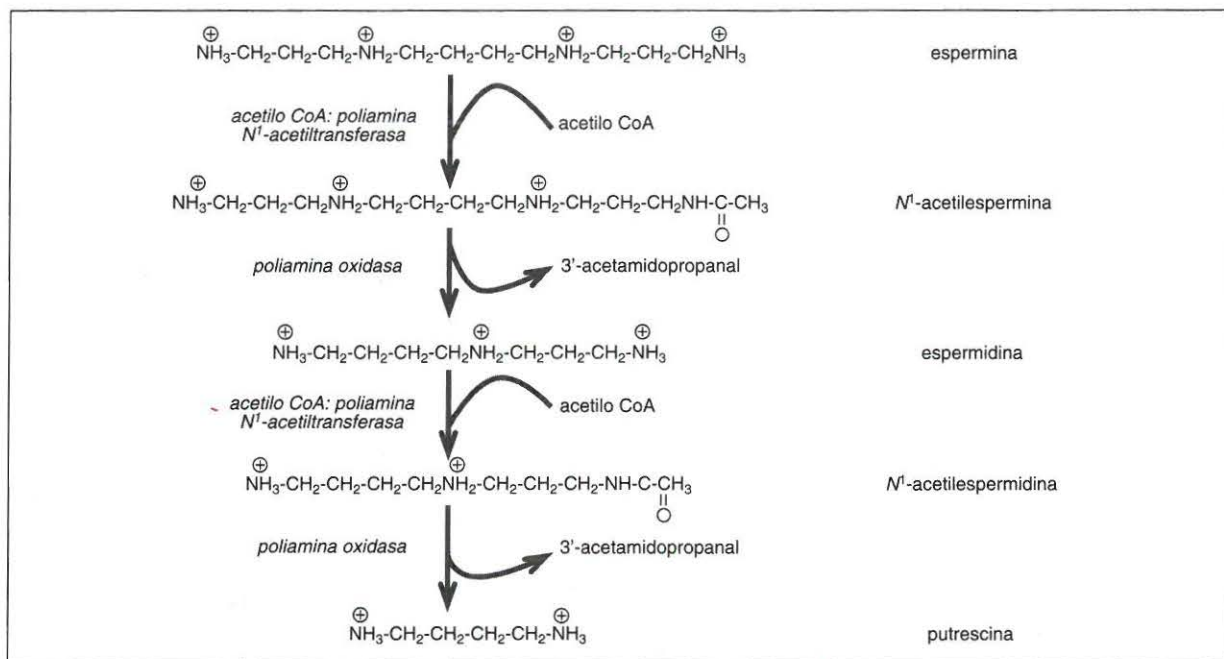


Fig. 3.—Ruta de acetilación/oxidación en el ciclo de interconversión de las poliaminas.

secuencial de estos dos enzimas sobre la espermina produce espermidina y sobre esta última cierra el ciclo produciendo putrescina. La espermidina y la putrescina formada en este proceso degradativo puede ser utilizada para la síntesis "de novo" de poliaminas pero a la vez puede satisfacer otros requerimientos fisiológicos como puede ser la necesidad de producir ácido γ -aminobutírico o la de eliminar un exceso de poliaminas en la célula. En la reacción catalizada por el enzima poliamina oxidasa, las poliaminas acetiladas son seccionadas en dos moléculas: la poliamina correspondiente y la 3-acetamidopropanal. Este aldehído contiene el residuo de metionina que entró en el ciclo a través de la S-adenosilmetionina descarboxilada y el grupo acetilo proveniente del acetilCoA. El destino de esta molécula es la síntesis de β -alanina²².

Son sustratos de este enzima las N¹-acetilpoliaminas y N¹, N¹²-acetilespermidina, espermina y espermidina son sustratos mucho más pobres y N⁸-acetilespermidina y N-acetilputrescina no lo son¹⁵.

Catabolismo de poliaminas

El catabolismo es el tercer aspecto, y el menos conocido que interviene en la descripción del metabolismo de las poliaminas. La orina contiene muchos productos de oxidación de las poliaminas: las poliaminas mismas, sus formas acetiladas y sus productos de oxidación. Existe en el mamífero un gran número de enzimas que oxidan poliaminas. Algunas de ellas son extracelulares y no se conoce el papel que puedan tener en la degradación de poliaminas intracelulares. Una gran familia de enzimas amina oxidasas que contienen cobre con diferentes afinidades de sustrato se

clasifican como EC 1.4.3.6. Estos enzimas actúan sobre una gran variedad de aminos produciendo amoníaco, peróxido de hidrógeno y un aldehído. En el caso de las poliaminas los productos formados no pueden ser reconvertidos en poliaminas y se considera que estos enzimas constituyen el catabolismo terminal para diferenciarlos de las poliaminas oxidasas involucradas en el ciclo de interconversión²³.

El grupo de las amina oxidasas que contienen cobre es muy heterogéneo. Hay enzimas de este tipo en gran variedad de tejidos animales, en el plasma, en plantas, en bacterias, en hongos y en levaduras. Los enzimas de origen animal son muy diferentes entre ellos existiendo formas solubles y unidas a membrana. La especificidad de sustrato es muy amplia, a diferencia de los enzimas bacterianos donde es rigurosa. Esto se debe, probablemente, a la función específica que desempeñan en los diferentes tipos celulares. Los enzimas de origen animal metabolizan poliaminas, diaminas y monoaminas incluyendo aminos sin papel fisiológico conocido. Esto puede representar un mecanismo de detoxificación de varias aminos biogénicas en tejidos y sangre. Entre estos enzimas las diamina oxidasas²⁴⁻²⁷ y la amina oxidasa del suero²⁸⁻²⁹ son las más estudiadas.

Tanto las poliaminas libres como las acetiladas son sustratos de más o menos afinidad por alguna amina oxidasa Cu-dependiente. Los aldehídos que se generan en una primera etapa son oxidados para producir el aminoácido correspondiente²². Entre las diamina oxidasas hay un enzima putrescina oxidasa con mucha afinidad por la putrescina. Para este enzima se ha postulado un papel clave en el catabolismo terminal: la ruta de acetilación/oxidación descrita en el ciclo de interconversión de la putrescina podría facilitar el ca-

tabolismo de las poliaminas al convertir espermina y espermidina en putrescina la cual sería degradada³⁰.

De la desigual distribución de esta familia de enzimas en el organismo se deduce que las reacciones catabólicas terminales no participan en la regulación de los niveles celulares de poliaminas de un modo general. Sin embargo, estas reacciones pueden tener funciones reguladoras en tejidos especializados como la mucosa intestinal^{31, 32} o en determinados hechos fisiológicos como el embarazo³³. Disminuciones de la pO_2 en la circulación feto-placentaria podrían ser contrarrestadas por un incremento en la actividad enzimática de la diamina oxidasa placentaria^{34, 35}.

Conjugación y transporte

Los niveles de poliaminas libres en el interior de la célula no dependen sólo de los mecanismos de síntesis y degradación sino también de la conjugación con otras moléculas y de los mecanismos de transporte al interior de la célula.

En la naturaleza, las poliaminas además de como bases libres, pueden encontrarse como moléculas conjugadas. Forman parte de péptidos (glutacionileespermidina), aminoácidos (putreamina) o antibióticos (bleomicina). En los mamíferos las poliaminas se unen de forma covalente a proteínas mediante transglutaminasas dependientes de Ca^{2+} (EC 2.3.2.13) extracelulares e intracelulares. Las poliaminas actúan como aceptores de grupos acilo y son utilizadas en la modificación postraduccional de proteínas. La unión covalente se realiza a través de uno de sus grupos amino primarios para formar mono(γ -glutamil) poliaminas o a través de ambos grupos amino terminales formando di(γ -glutamil) poliaminas³⁶. Esta incorporación mediada por transglutaminasas ha sido descrita como un proceso intracelular normal en hígado, riñón y testículo de rata^{30, 37} y en el fluido seminal³⁸. En numerosos péptidos (por ejemplo péptidos presentes en el fluido amniótico) se ha identificado la presencia de poliaminas. Por otra parte la modificación postraduccional de proteínas mediante poliaminas es un fenómeno que parece intervenir en diferentes procesos patológicos, en la formación de placas de psoriasis y en la regulación del crecimiento y la diferenciación³⁹.

Los sistemas de incorporación de poliaminas a diferentes tejidos son semejantes a los de aminoácidos. El transporte de poliaminas, como norma general, es dependiente de energía y es saturable, lo que sugiere la mediación de una molécula o sistema transportador. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que frente a una demanda creciente de poliaminas en la célula se requiere la síntesis de macromoléculas para incrementar la incorporación desde el medio extracelular⁴⁰. De forma recíproca, se ha observado que frente a un exceso de poliaminas en la célula el sistema de incorporación es regulado negativamente a través de la síntesis de proteínas⁴¹. El mecanismo de inhibición implicado en esta regulación negativa parece involu-

crar la sobreexpresión de una proteína con un número de recambio muy alto⁴². Muchos tipos celulares en mamíferos tienen un transportador único para las tres poliaminas según se deduce de estudios de competición. Sin embargo al menos en algunas células se observa más de una ruta para la incorporación de poliaminas. En este caso cada transportador tiene diferente afinidad por putrescina, espermidina y espermina⁴³.

Los niveles intracelulares de poliaminas también regulan los sistemas de incorporación y excreción de la célula. En determinadas circunstancias la incorporación de poliaminas puede incluso sustituir la síntesis intracelular. Las poliaminas circulantes pueden tener origen tanto por secreción fisiológica de distintos órganos como por muerte celular. Además las poliaminas entran en la circulación desde el tracto gastrointestinal. Esta fuente cobra especial importancia en situaciones de acceso limitado del organismo a poliaminas endógenas.

Las reacciones de acetilación en las poliaminas eliminan una carga positiva, de esta forma disminuye la interacción electrostática con estructuras cargadas negativamente (p. ej., fosfolípidos). Ello permite desplazar a las poliaminas de sus lugares de unión. La excreción de poliaminas en su forma acetilada es pues un fenómeno esperado. En el caso de los humanos las poliaminas son casi exclusivamente excretadas en sus formas monoacetiladas²².

Ornitina descarboxilasa

En el campo de las poliaminas el enzima que ha sido estudiado más en profundidad es, sin duda, la ornitina descarboxilasa. Es el primer enzima de la biosíntesis de poliaminas y es el enzima clave de la ruta conjuntamente con la *S*-adenosilmetionina descarboxilasa y con la acetilCoA-poliamina *N*¹-acetiltransferasa.

La secuencia completa de aminoácidos ha sido deducida a partir de una biblioteca de ADN complementario obtenida de hígado humano. El polipéptido que se deduce de la región codificante del ARNm tiene 461 aminoácidos y un peso molecular de 51.156. Su homología con la secuencia de aminoácidos de la ornitina descarboxilasa de origen murino es aproximadamente del 90%: la secuencia deducida para este último contiene el mismo número de aminoácidos de los cuales 44 son diferentes. De la secuencia de aminoácidos cabe deducir una proteína compuesta básicamente de dominios alternantes de hélices α y láminas β ^{44, 45}. A diferencia del enzima encontrado en tejidos de roedor donde existen dos moléculas de ARNm diferentes, los tejidos humanos normales expresan un único ARNm de 2,25 kilobases. Estos resultados obtuvieron confirmación en estudios del gen de la ornitina descarboxilasa obtenido de una biblioteca de ADN genómico de leucocito humano. Este gen tiene una secuencia de nucleótidos que contiene doce exones, los cuales codifican una proteína idéntica a la deducida a

partir de la secuencia del ADNc. La transfección de células de ratón con este ADN produjo la síntesis de un ARNm de la ornitina descarboxilasa humana de aproximadamente 2,25 kilobases⁴⁶.

Una de las características más notables del enzima es que posee un número de recambio extraordinariamente alto. Se han identificado, mediante mutagénesis puntual, residuos en la proteína que resultan esenciales para el alto número de recambio de la proteína y para la actividad enzimática de la ornitina descarboxilasa murina. Cuando se trunca la proteína y se le extraen los 36 residuos del extremo C terminal el enzima permanece activo y además es mucho más estable frente a la degradación que la proteína intacta, lo cual indica que estos residuos participan en la interacción con factores responsables del alto número de recambio del enzima. Por otra parte, cambios en el residuo de lisina-169 o en el de histidina-197 anulan completamente la actividad enzimática y son considerados pues esenciales para la misma⁴⁷.

La actividad del enzima depende de su unión a piridoxal-5'-fosfato. Estudios espectrales y de inhibición mediante NaBH_4 indican que la unión al enzima se realiza mediante la formación de una base de Schiff⁴⁸. El análisis de la secuencia de aminoácidos relaciona evolutivamente la ornitina decarboxilasa eucariota con los siguientes aminoácidos descarboxilasas dependientes de piridoxal-5'-fosfato: arginina descarboxilasa eucariota y los enzimas biosintéticos procariotas arginina decarboxilasa y diaminopimelato descarboxilasa⁴⁹.

La localización del enzima dentro de la célula eucariota es una cuestión controvertida. Varios autores, utilizando diferentes técnicas han constatado que una fracción del enzima se encuentra dentro del núcleo celular⁵⁰. La fracción nuclear encontrada en célula de hígado de rata es de un 40% del total y se localiza principalmente en la región nucleolar. Es de destacar que mientras la fracción citosólica (43%) es inducida de forma ostensible por estímulos como el tratamiento con dexametasona o la hepatectomía parcial, la fracción nuclear no lo es en absoluto⁵¹. Por otra parte se ha descrito la translocación de la ornitina descarboxilasa al nucleolo después de ser modificada la proteína por transamidación de residuos de glutamina mediante transglutaminasas, y por fosforilación de residuos de serina y treonina mediante quinasas poliamina dependientes. En el nucleolo podría regular la actividad transcritora de la ARN polimerasa I sobre ADN⁵². Esta última hipótesis está en contradicción con los resultados de experimentos "in vitro"⁵³.

La mayoría de los trabajos centrados en la localización intracelular del enzima constatan que la fracción mayoritaria del enzima es citosólica. Básicamente se han utilizado técnicas inmunohistoquímicas y autorradiográficas a tal efecto⁵⁴⁻⁵⁹. Recientemente se han utilizado nuevas técnicas de fluorescencia mediante las cuales es posible observar la distribución de poliaminas marcadas con monofluoresceína en el interior de la célula⁶⁰.

De entre los diferentes inhibidores de la actividad enzimática de la ornitina descarboxilasa hay que hacer una mención especial de la difluorometilornitina (DFMO). Esta molécula es reconocida como sustrato por el enzima y su descarboxilación conduce a la formación de un intermediario electrófilo muy reactivo. Dicho intermediario reacciona con el centro nucleófilo del centro activo del enzima formándose un enlace covalente que inactiva el enzima de forma irreversible¹. La selectividad de este inhibidor no ha sido igualada por ninguna otra sustancia sintetizada, lo cual la ha convertido en una herramienta básica no sólo en el estudio del enzima sino en el de todo el metabolismo de las poliaminas.

Principales mecanismos de regulación de la ruta metabólica

Los tres enzimas anteriormente mencionados ornitina descarboxilasa, S-adenosilmetionina descarboxilasa y acetil CoA:poliamina N¹-acetiltransferasa presentan las características típicas de los enzimas limitantes. Su actividad es la más baja entre los enzimas de la ruta y su vida media es muy corta.

Regulación de la ornitina descarboxilasa

La ornitina descarboxilasa, en concreto, es uno de los enzimas con mayor número de mecanismos de regulación conocidos. Es inducido por muchos tipos de estímulos al crecimiento. La supresión de su actividad con inhibidores selectivos o mutaciones disminuye el crecimiento y la transformación celular. Por el contrario se ha demostrado que la sobreexpresión de este enzima causa la transformación celular y se sugiere su papel como un producto protooncogénico. En este mismo sentido, a partir de experimentos con cultivo de células de cáncer de mama se observa que la sobreexpresión del enzima o lo que es lo mismo la activación de la ruta de biosíntesis de poliaminas puede conferir a estas células una ventaja en términos de proliferación⁶¹. En fibroblastos de ratón transformados con el oncogén H-ras se observa una regulación aberrante de las vías de señalización involucradas en el control de la expresión del gen de la ornitina descarboxilasa. Las alteraciones más notables en la expresión del gen se observaron en las células que exhibían mayores propiedades malignas, lo cual induce a pensar en un enlace entre alteraciones en la regulación a través de AMPc durante la transformación maligna de la célula y la expresión de la ornitina descarboxilasa⁶². Otros estímulos de muy diferente naturaleza como el tratamiento hipotónico, tratamientos hormonales o agentes tóxicos inducen la expresión de su ARNm lo que permite hipotetizar múltiples funciones a las poliaminas. En general, los estímulos que resultan en un rápido incremento de la actividad del enzima actúan aumentando la transcripción y la síntesis de proteínas. En cambio aquellos que reducen la activi-

dad enzimática están asociados a fenómenos postranscripcionales.

La regulación rápida de la ornitina descarboxilasa es posible gracias a su alto índice de recambio. Su vida media fluctúa normalmente entre varios minutos y una hora. Por otra parte, este índice de recambio está sujeto a cambios marcados según las condiciones celulares lo cual indica que la propia degradación del enzima está también regulada. De esta manera, frente a diferentes estímulos inductores de la ornitina descarboxilasa, el enzima en células cultivadas está en general estabilizado durante la fase ascendente de su inducción y desestabilizado durante la fase descendente. Estos cambios podrían actuar no sólo amplificando la inducción sino haciendo que siga un patrón de señal en pulsos⁶³. La estabilización del enzima es un fenómeno que se observa en varios tipos de estímulos inductores: en células tratadas con asparagina o glutamina, en medios hipotónicos o en la acción de inhibidores de la síntesis de poliaminas. Contrariamente, la adición de poliaminas, la recuperación de la isotonicidad o la extracción de aminoácidos estabilizantes del medio desestabilizan el enzima.

El efecto supresor de la actividad que las poliaminas ejercen sobre la ornitina descarboxilasa parece tener tres itinerarios. Por una parte las poliaminas actúan suprimiendo la síntesis del enzima según el modelo clásico de inhibición "feedback". Por otra parte regulan negativamente la actividad a través de la inducción de una proteína inhibitoria que se une al enzima, y finalmente, concentraciones suficientemente altas de poliaminas en la célula desestabilizan el enzima.

La adición de poliaminas a células de mamífero produce un decremento rápido y específico en el ritmo de síntesis del enzima, mientras que el contenido celular de ARNm y la vida media de la proteína no se ven afectados. De esta forma, las poliaminas regulan negativamente la traducción del ARNm de la ornitina descarboxilasa con el fin de evitar los efectos adversos de una concentración intracelular excesiva. El mecanismo de regulación no está caracterizado⁶⁴.

El índice de degradación del enzima también se ve afectado por altas concentraciones de poliaminas. Este efecto depende de la síntesis de una proteína nombrada genéricamente antienzima (del inglés antizyme) la cual es inducida por los niveles de poliamina en la célula. Toda una serie de observaciones indican que la inducción se produce por estímulo de la traducción del ARNm. Entre estas están: a) que la inducción no es inhibida por la actinomicina D pero sí lo es por la cicloheximida; b) el ARNm del antienzima se expresa de forma constitutiva en varios tejidos de rata y su vida media es muy larga (aprox. 12 horas), y c) la administración de poliaminas no eleva los niveles de ARNm.

La secuencia completa de nucleótidos del ARNm del antienzima ha sido determinada⁶⁵. La proteína del

antienzima está codificada en dos secuencias "open reading frame" del gen. Cambios en la pauta de lectura del ARNm del antienzima a nivel traduccional han sido observados durante la adición de poliamina en lisado de reticulocito⁶⁶. El mecanismo exacto mediante el cual las poliaminas estimulan la alteración de la pauta de lectura es desconocido. Esta interacción es una parte integral de un circuito de autorregulación que ejercen las poliaminas.

El índice de recambio del antienzima es muy alto, su vida media del mismo orden que la del enzima y se une con mucha afinidad al enzima inhibiendo su actividad de forma no competitiva. El antienzima se une al extremo N terminal de la ornitina descarboxilasa. Esta unión parece inducir cambios conformacionales que provocan la exposición de la parte C terminal a procesos degradativos⁶⁶. El antienzima parece actuar siguiendo un patrón de reciclaje lo cual permite a relativamente bajas concentraciones de sustrato acelerar la degradación de cantidades muy superiores de enzima.

La caracterización de todo el mecanismo de degradación de la ornitina descarboxilasa se encuentra en una fase muy avanzada. Parece bastante claro que la lleva a cabo el proteosoma 26 S^{68,69}. Este complejo proteolítico degrada proteínas poliubiquitinadas consumiendo ATP. En el caso de la ornitina descarboxilasa además de requerir la hidrólisis de ATP la degradación requiere la presencia del antienzima como indican estudios en sistemas "in vitro"⁷⁰. Este es el primer caso de una proteína no ubiquitinada degradada por el proteosoma 26 S. El papel clave en la regulación de los niveles intracelulares de poliaminas del antienzima no se circunscribe a su acción sobre la ornitina descarboxilasa. La regulación "feedback" que ejercen las poliaminas sobre el sistema de incorporación a la célula también está mediada por el antienzima⁷⁰⁻⁷².

La acción desestabilizante sobre el enzima parece especialmente efectiva en el caso de la espermidina⁷³. La pérdida de actividad provocada por dosis suficientemente altas muestra un patrón característico: una fase estacionaria durante un tiempo inferior a una hora seguida de un descenso de la actividad a un ritmo acelerado⁷⁴. Este efecto desestabilizador requiere la síntesis de proteína (es inhibido por la cicloheximida) pero es independiente de la síntesis de ARN. Ello permite hipotetizar la inducción de una proteína a nivel postranscripcional por altas concentraciones de poliaminas que mediaría en el efecto. Esta proteína, según algunos autores, es el propio antienzima⁶³.

Algunos autores apuntan una regulación postranscripcional directa de las poliaminas sobre la ornitina descarboxilasa. La putrescina parece inhibir la actividad enzimática de la ornitina descarboxilasa mediante modificación postranscripcional directa de la proteína. La incorporación de putrescina en la célula mediada por transglutaminasas en la ornitina descarboxilasa resulta en un descenso lineal de la actividad⁷⁵.

Regulación de la SAM-decarboxilasa

El enzima S-adenosilmetionina-decarboxilasa es el responsable de la decarboxilación de la SAME. El enzima purificado de hígado de mamífero contiene un residuo de piruvato por subunidad unido por enlace covalente indispensable para la actividad. Este piruvato no está unido a lisina formando una base de Schiff como ocurre en los enzimas que contienen piridoxal fosfato y no requiere Mg^{2+} .

Su actividad se incrementa en respuesta a varios de los estímulos que aumentan la actividad de la ornitina decarboxilasa. La respuesta es, sin embargo, de menor magnitud y más lenta. La resíntesis de PA podría ser un reflejo de la necesidad de mantener de modo adecuado los niveles tisulares de SAM durante los períodos de gran demanda⁷⁶. La división celular requiere un considerable aporte de grupos metil que refleja, a su vez, la importancia del metabolismo sulfurado⁷⁷.

En linfocitos de origen bovino la adición de mitógenos estimula tanto la síntesis del enzima como la vida media de la proteína⁷⁸. Sobre este enzima sólo la espermidina y la espermina ejercen una regulación negativa. Cuando se encuentran en altas concentraciones en la célula, la actividad del enzima disminuye rápidamente; si se añade espermidina al medio de cultivo la actividad del enzima decrece. El efecto contrario también se ha observado^{79, 80}. La regulación "feedback" en este caso se explica, al menos en parte, por cambios en la cantidad de mensajero disponible. Sin embargo no está claro si estos cambios son consecuencia de incrementos en la transcripción y/o en la estabilización del ARNm⁸¹.

En los mamíferos la SAMdec es sintetizada como una preproteína que se procesa en dos subunidades ambas constitutivas del enzima activo. Los niveles altos de putrescina estimulan el proceso de rotura autocatalítica del proenzima⁸². Además, la putrescina tiene un efecto directo de estimulación en la actividad del enzima⁸³. El producto de la reacción que cataliza, S-adenosilmetionina decarboxilada, inhibe de forma marcada su actividad. Este metabolito se acumula en la célula cuando se inhibe la síntesis de putrescina^{84, 85}.

No se conoce una proteína reguladora del enzima del tipo antienzima en la ornitina decarboxilasa.

Regulación de la S/S acetil-transferasa

El enzima espermidina-espermina N¹-acetiltransferasa, actúa como el paso limitante en la vía de retroconversión de las poliaminas, controlando el catabolismo y la excreción de las mismas. La reacción que cataliza es la acetilación de grupos aminos primarios en posición N-1 utilizando como donador de acetilos una molécula de acetil CoA. Esta modificación en la estructura de las poliaminas superiores marca su destino metabólico: reutilizarlas para sintetizar otras moléculas u oxidarlas definitivamente en productos que la célula excreta. Su posición en el metabolismo de las poliaminas es, pues,

determinante para controlar la homeostasis intracelular frente a concentraciones excesivas.

La adición de espermidina y espermina induce incrementos en la actividad del enzima, mientras que la adición de putrescina no tiene un efecto tan marcado^{86, 87}. La depleción de putrescina y el descenso en las concentraciones de poliaminas, originada al administrar un inhibidor de la ornitina decarboxilasa, DFMO o difluorometilornitina, provoca un descenso de la actividad del enzima y de la expresión de su ARNm. De esta forma, la expresión del gen de la SSAT está regulada positivamente por las poliaminas a nivel de ARNm. Ningún otro de los enzimas que controlan la reserva intracelular de poliaminas, los enzimas de los apartados anteriores o los transportadores que controlan su incorporación a la célula son regulados de esta manera por las poliaminas exógenas. Sólo el gen del antienzima de la ornitina decarboxilasa es regulado positivamente. Mientras que los enzimas biosintéticos y los transportadores pueden responder a la demanda de poliaminas en la célula, la acetilación de poliaminas para reutilizarlas o eliminarlas y la inducción del antienzima son la respuesta de la célula a concentraciones excesivas de poliaminas.

Las poliaminas en situación patológica

Los requerimientos de PA son elevados en las etapas de crecimiento intenso, por lo que las cantidades suplidas en la dieta juegan un papel importante en la infancia y adolescencia. En los adultos sanos los requerimientos son inferiores ya que sólo se necesitan para el reemplazamiento celular o bien como mediadores de la respuesta hormonal o de factores de crecimiento. La consecuencia de la disminución, a causa de la edad, de la proliferación y del recambio tisular es la reducción de la actividad ODC por lo que el aporte exógeno de poliaminas podría a tener un papel importante en las últimas etapas de la vida.

Así pues, en situaciones de gran demanda: cicatrización, recuperación postquirúrgica, regeneración hepática, etc. su aporte nutricional podría ser crucial en la evolución del proceso si se pudiera demostrar que la síntesis endógena es insuficiente. Por el contrario, en situación de crecimiento neoplásico, la minimización del aporte diario debería ser interpretado como un posible mecanismo de compensación. Esto, por lo que conocemos, no ha sido todavía estudiado.

Cáncer

Se tienen conocimiento de la incidencia de las poliaminas en el campo de la oncología a dos niveles: a) como marcadores tumorales, y b) como moléculas carcinogénicas.

Referente al primer punto, se ha evidenciado un aumento de las concentraciones de poliaminas en plasma y eritrocitos⁸⁸, así como niveles elevados en orina de las formas acetiladas, siempre asociado a neopla-

sias. Esto siempre sujeto a controversia entre los diferentes autores^{89,90}. Siguiendo en esta línea se ha demostrado un incremento en tejido tumoral tanto de la actividad enzimática de la ODC como de la expresión del ARNm de la ODC⁹² y el grado de malignidad⁹³.

En relación al segundo punto cabe destacar la capacidad de las poliaminas para regular la expresión de protooncogenes. Especialmente remarcables son los estudios que atribuyen un comportamiento protooncogénico al gen de la ODC⁹⁰. Se ha demostrado que una vez inducida su sobreexpresión, es capaz de provocar un desarrollo tumoral en las células. Este efecto puede revertirse con la presencia DFMO, inhibidor selectivo de la actividad enzimática de la ODC.

Respecto a la excreción urinaria de formas acetiladas, en pacientes afectados de neoplasia urogenital se ha comprobado un incremento en la excreción de N¹, N⁸-diacetilespermina (Ac2Spd) y N¹, N¹²-diacetilespermina (Ac2Spm), sobre todo de la segunda⁹⁴. La N¹ y la N⁸-acetilespermina, su cociente (N¹/N⁸) y la suma de ambas (N¹ + N⁸) se han hallado elevadas en pacientes con cáncer de colon siendo referenciada la N¹ como la de mayor poder discriminante⁹⁵. Algún estudio en mujeres afectas de cáncer de ovario han correlacionado incrementos del doble de excreción de espermidina con la respuesta a las 48 horas después de la quimioterapia⁹⁶. La conclusión de estos autores de parar el tratamiento antineoplásico si a las 48 horas no se obtiene el doble de excreción de PA nos parece, como poco, imprudente de recomendar.

Enfermedades del aparato digestivo

La reparación de la mucosa dañada tiene lugar por dos mecanismos diferentes: 1) migración de las células viables de las áreas adyacentes; 2) reemplazamiento por división celular. La repitelización de la mucosa se inicia antes de la aparición de la respuesta inflamatoria. Se sabe que las PA de síntesis endógena o de origen luminal se requieren para el proceso de reparación gástrica o duodenal. Se ha visto en ratas que la polimerización y organización de los microtúbulos después de la administración de NaCl 3, 4M (daño hipertónico) depende de la presencia de PA. En este mismo caso su administración oral después del estrés, previene el retraso en dicho proceso cuando existe una depleción tisular de poliaminas⁹⁷. También se ha observado en cultivo de células CHO (Chinese hamster ovary) que cuando se añade putrescina al medio el citoesqueleto se recupera en pocas horas⁹⁸. La base molecular de la interacción entre las PA y el sistema microtubular no se conoce pero se sabe que su depleción inhibe la transcripción del ARNm de la tubulina, aunque este fenómeno no ocurre antes de las 48-72 horas⁹⁹.

Regeneración hepática

Esta situación patológica ha sido evaluada clínicamente mediante índices morfológicos y funcionales

que miden, casi siempre, el volumen del hígado o bien la capacidad de sintetizar proteínas del órgano remanente. Se ha podido comprobar después de hepatectomía parcial en ratas, incrementos en los niveles de PA en orina¹⁰⁰, suero¹⁰¹ y eritrocitos¹⁰². En estudios con grupos extensos de pacientes sometidos a hepatectomía parcial por diferentes causas, se ha podido comprobar un incremento en los niveles intraeritrocitarios de espermina independientemente del porcentaje de hígado extirpado, así como incrementos de las PA totales y niveles de espermidina durante los primeros 15 días post-cirugía¹⁰³. Esto parece indicar que los niveles de PA se correlacionan con la regeneración hepática por lo que se ha propuesto la utilización de los datos intraeritrocitarios de espermidina como índice de masa regenerada¹⁰¹.

Sepsis y trauma

La respuesta general al estrés se activa por la vía de los segundos mensajeros y responde al denominado "stress program" intracelular. En ella se observa, entre otras alteraciones metabólicas, el incremento transitorio del metabolismo de las poliaminas denominado por Gilard en 1992¹⁰⁴: "PA-stress-response" (PSR). Esta respuesta cerebral lleva implícita la persistente acumulación de putrescina y una eventual reducción de espermidina y espermina. Se ha postulado que una correcta regulación del metabolismo cerebral de las PA es la mejor respuesta a los agentes estresantes. Situaciones de estrés durante los primeros períodos de la vida alteran el normal desarrollo cerebral que posteriormente provocan alteraciones que afectan al sujeto adulto. Especial interés despierta la inhibición de la actividad cerebral de la ODC en respuesta al estrés que supone la separación maternal en el recién nacido¹⁰⁵.

Por otra parte, se ha demostrado que la excreción de PA se incrementa en pacientes con procesos de origen infeccioso y también en el trauma múltiple¹⁰⁶. Este hecho podría ser la consecuencia de la salida a la circulación de estos metabolitos después de la agresión (dentro de la respuesta generalizada post-agresión) y directamente ligada al aumento del catabolismo. Se ha intentado separar los efectos de la infección de la respuesta general al trauma y se ha observado que la eliminación de N¹-acetilSPD y espermidina total es mayor en los pacientes sépticos, lo que ha sugerido la posibilidad de que dicho incremento se origine mayoritariamente a partir de la síntesis bacteriana de poliaminas.

Poliaminas y nutrición

Es sabido que la mayor parte de las poliaminas son sintetizadas en el intestino delgado pero también que una gran parte proviene del aporte nutricional. Entre los alimentos que las contienen se hallan los de origen vegetal (frutas y verduras) y las de origen animal (le-

che, huevos, carne y pescado). Las poliaminas dominantes en los vegetales son la putrescina y la espermidina. Las setas contienen gran cantidad de espermidina, las naranjas de putrescina mientras que las hojas de té contienen las tres PA en gran cantidad¹⁰⁷. La carne roja contiene mayoritariamente espermina. La leche y los huevos contienen proporcionalmente menos cantidades. La predominante en la leche es la espermidina mientras que los derivados como el queso o provenientes de la fermentación microbiana contienen mayor cantidad de putrescina y espermidina¹⁰⁸. El vinagre y varias clases de bebidas alcohólicas contienen también cantidades elevadas con excepción de putrescina en la cerveza y el vino tinto. El sake contiene bastante agmatina que proviene de la decarboxilación de la arginina y que seguramente se produce en el proceso de fermentación por las bacterias ácido-lácticas o reductoras del ácido nítrico¹⁰⁷.

Los alimentos contienen, además de poliaminas, aminas biógenas sobre todo en el queso, pescado, cerveza, vino, chocolate, y productos fermentados como la "sauerkraut" y el yogourt. Aparecen en los alimentos en malas condiciones a los que confieren propiedades organolépticas desagradables y no aptas para el consumo. Las aminas están presentes también en los alimentos manufacturado o "curados". En Estados Unidos su consumo ha sido legislado por la Food and Drug Administration¹⁰⁹. Los niveles tóxicos de histamina se han considerado entre 10-100 mg/100 g de alimento y los de tiramina entre 100-800 mg/100 g. La putrescina y cadaverina han sido considerados como potenciadores del efecto tóxico de la tiramina e histamina¹¹⁰.

A pesar de que todas las células son capaces de sintetizar PA del orden de 1-2 nmol/hora y por gramo de tejido (en los más activos), el organismo necesita del aporte exógeno para cubrir todas las necesidades de modo que el intestino delgado por un lado las retiene y por otra las vierte a la circulación general y se distribuyen en los diferentes órganos. Se ha sugerido que uno de los reservorios importantes del organismo es el músculo esquelético y la piel¹¹¹.

En el organismo coexisten dos fenómenos, la biosíntesis y el aporte en la dieta de poliaminas. Creemos que, ya que el organismo no es capaz de sintetizar todas las poliaminas necesarias, el aporte de la dieta debería suplir la carencia biosintética. Este hecho sería especialmente importante en las situaciones clínicas de gran demanda o de gran déficit como por ejemplo: quemaduras severas, malnutrición muy severa o síndrome de intestino corto.

Existen pocos datos sobre la composición de poliaminas de las dietas¹⁰⁷ o aportes poblacionales¹⁰⁸. Se conoce que la dieta occidental suple cantidades del orden de cientos de nmols de poliaminas diarias. Así el aporte de PA en el Reino Unido ha sido considerado del orden de 388 nmol/día, repartido del siguiente modo: 57% de putrescina, 26% de espermidina y 18% de espermina. Estos datos son aproximativos ya que

se considera que las variaciones entre los alimentos son muy elevadas.

En cuanto a la nutrición artificial todavía existen menos datos. La administración de NPT hipercalórica incrementa la excreción de poliaminas comparado con la administración de glucosa hipocalórica en pacientes postquirúrgicos¹⁰⁶.

Aplicaciones

Hasta el momento no se ha planteado la posibilidad del uso de las poliaminas en nutrición. Algunos datos en animales de experimentación apuntan la posibilidad de una mejor respuesta al trauma con la administración de espermidina¹¹², de modo que el aporte diario moderado del orden del 0,05% del nitrógeno total (dosis consideradas como no tóxicas, incrementaría la eficacia del aporte proteico disminuyendo la depleción de glutamina lo que indicaría la posible eficacia de las poliaminas a la hora de contrarrestar la respuesta al trauma. Pero en general la falta de información en este campo contrasta con la cantidad de trabajos y revisiones sobre el metabolismo de estas sustancias. El hecho de que sea un vía metabólica muy regulada, plantea la hipótesis de su importancia en el caso de su inhibición. Desde este punto de vista y desde la perspectiva de componente "minor" de la dieta, nos debemos plantear la necesidad de un aporte controlado sobre todo en los casos de déficit comprobado.

Otro aspecto que se tiene en cuenta es la posibilidad de administrar en la clínica el inhibidor de la ODC (DFMO), en sujetos con riesgo de neoplasia. En un reciente estudio se ha podido comprobar que su uso provoca reacciones secundarias de ototoxicidad¹¹³.

Muy recientemente se han sintetizado varios anticuerpos monoclonales antipoliaminas¹¹⁴⁻¹¹⁶ que se han obtenido de ratones Balb/c para aplicaciones técnicas como la histoquímica. También se ha caracterizado un anticuerpo antiespermina (JSJ-1)¹¹⁷ que se está empezando a usar para detectar niveles alterados en distintas situaciones clínicas.

Con la ayuda de estas nuevas tecnologías, se podrá tener un mejor conocimiento de los supuestos carenciales e impedir depleciones tisulares que a todas luces nos parecen importantísimas a la hora de controlar procesos de reconstrucción tisular.

Consideramos que se debe hacer énfasis en la necesidad de aportar datos en el campo de la nutrición que afecten al posible empleo terapéutico de las poliaminas dado que su aporte, como componente de la dieta, puede llegar a ser relativamente elevado.

Bibliografía

1. Janne J, Holtta E, Kallio A y Kapyaho K: Role of polyamines and their antimetabolites in clinical medicine. *Spec Top Endocrinol Metab*, 1983, 5:227-293.
2. Tabor CW y Tabor H: Polyamines, *Ann Rev Biochem*, 1984, 53:749-790.

3. Malmberg RL, Watson MB, Galloway GL y Yu W: Molecular genetic analyses of plant polyamines. *Crit Rev Plant Sci*, 1998, 17(2):199-224.
4. Dowling RH: Polyamines in intestinal adaptation and diseases. *Digestion*, 1990, 4-6(suppl 2):331-344.
5. Ferioli ME, Sessa A, Tunici P, Pinotti O y Perin A: Aging and polyamines acetylation in rat kidney. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1317(1):15-18.
6. Cohen LF, Lundgren DW y Farrel PW: Distribution of spermidine and spermine in blood from cystic fibrosis patients and control subjects. *Blood*, 1976, 48:469-475.
7. Moulinoux JP, Delamaire D, Beau B y cols.: Diagnostic value of erythrocyte-free polyamines and histaminemia in malignant hepatic tumors and liver cirrhosis. *Clin Chim Acta*, 1985, 145:77-87.
8. Paschen W, Widman R y Weber C: Changes in regional polyamines profiles in rat brain after transient cerebral ischemia (single versus repetitive ischemia): evidence for release of polyamines from injured neurons. *Neurosci Lett*, 1992, 135:121-124.
9. Ramchand CN, Das I, Gliddon A y Hirsch SR: Role of polyamines in the membrane pathology of schizophrenia. A study using fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls. *Schiz Res*, 1994, 13:249-253.
10. Morrison LD, Becker L, Ang LC y Kish SJ: Polyamines in human brain: regional distribution and influence of aging. *J Neurochem*, 1995, 65:636-642.
11. Davidson M, Bedi K y Wilce P: Ethanol inhibition of brain ornithine decarboxylase activity in the postnatal rat. *Neurotoxicol Teratol*, 1998, 20(5):523-530.
12. Kuhn CM y Schanberg S: Response to maternal separation: mechanisms and mediators. *Int J Devl Neuroscience*, 1998, 16(3-4):261-270.
13. Hrushesky WJM, Merdink J y Abdel-Monem MM: Circadian rhythmicity of polyamine urinary excretion. *Cancer Res*, 1983, 43:3944-3947.
14. Poyhonen MT, Uusitalo UM, Kari A, Takala JA, Alakuijala LA y Eloranta TO: Urinary excretion of polyamines: importance of circadian rhythm, age, sex, menstrual cycle, weight, and creatinine excretion. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52:746-751.
15. Tabor H y Tabor CW: Preliminary studies on the enzymatic metabolism of spermidine by *Escherichia coli* extracts. *Fed Proc*, 1966, 25(3):879-880.
16. Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T y Takahashi N: Effect of intestinal resection and arginine-free diet on rat physiology. *Am J Physiol*, 1995, 269:G313-G318.
17. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Esharaghi J, Cooper R y Reiss DJ: Agmatine- An endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science*, 1994, 263:966-969.
18. Libby PR: Polyamines (Methods in enzymology). *Acad Press Inc*, 1983, 94:325-328.
19. Della Ragione F y Pegg AE: En: Calderera CM, Bachrach U (eds.): *Advances in Polyamines in Biomedical Sciences*. CLUEB, Bologna, 1984; 97-104.
20. Seiler N y Al-Therib MT: Putrescine catabolism in mammalian brain. *Biochem J*, 1974, 144:29-35.
21. Pegg AE y Mc Cann PP: Polyamine metabolism and function. *Am J Physiol* 1982, 243:C212-221.
22. Seiler N: Polyamine Metabolism. *Digestion*, 1990, 46(suppl 2):319-330.
23. Seiler N, Bolkenius FN y Knödgen B: The influence of catabolic reactions on polyamine excretion. *Biochem J*, 1985, 225:219-226.
24. Fogel WA, Bieganski T, Schayer RW y Maslinski C: Involvement of diamine oxidase in catabolism of ¹⁴C-putrescine in mice *in vivo* with special reference to the formation of γ -amino-butyric acid. *Agents and Actions*, 1981, 11,6/7:679-684.
25. Rokkas T, Vaja S, Taylor P, Murphy GM y Dowling RH: Effect of Intestinal Diamine Oxidase (DAO) Depletion by Heparin on Mucosal Polyamine Metabolism. *Digestion*, 1990, 46(suppl 2):378-382.
26. Rokkas T, Vaja S, Murphy GM y Dowling RH: Aminoguanidine Blocks Intestinal Diamine Oxidase (DAO) Activity and Enhances the Intestinal Adaptive Response to Resection in the Rat. *Digestion*, 1990, 46 (suppl 2):447-457.
27. Erdman SH, Park JHY, Thompson JS, Grandjean CJ, Hart MH y Vanderhoof JA: Suppression of diamine oxidase activity enhances postresection ileal proliferation in the rat. *Gastroenterology*, 1989, 96:1533-1538.
28. Gahl WA y Pitot HC: Polyamine degradation in foetal and adult serum. *Biochem J*, 1982, 202:603-611.
29. Gahl WA, Vale AM y Pitot HC: Separation of putrescine oxidase in foetal bovine serum with the aid of a specific radioactive assay of spermine oxidase. *Biochem J*, 1980, 187:197-204.
30. Pegg AE: Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *Biochem J*, 1986, 234:249-262.
31. Bieganski T, Kusche J, Lorenz W, Hesterberg R, Stahlknecht C y Feussner K: Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 756:196-203.
32. Kusche J, Menningen R y Izbicki JR: Diamine oxidase, the regulator of intestinal mucosa proliferation. En: Selmei L, Brosnan ME, Seiler N (eds.): *Recent progress in polyamine research*. Akademiai Kiado, Budapest, 1985; 329-338.
33. Piacentini M, Sartori C, Beninati S, Barbagli M y Ceru-Argento MP: Ornithine decarboxylase, transglutaminase, diamine oxidase and total diamines and polyamines in maternal liver and kidney throughout the pregnancy. *Biochem J*, 1986, 234:435-440.
34. Bardsley WG, Crabbe MJC y Scott IA: The amine oxidases of human placenta and pregnancy plasma. *Biochem J*, 1974, 139:169-181.
35. Maguire DJ, Voroteliak V, Cowley D y Cannell GR: Human placental oxygen metabolism. *Adv Exp Med Biol*, 1992, 316:463-466.
36. Tiburcio AF, Altabella T, Borrell A y Masgrau C: Polyamine metabolism and its regulation. *Physiolgia Plantarum*, 1997, 100:664-674.
37. Beninati S, Piacentini M, Argento-Ceru MP, Russo-Caia S y Autuori F: Presence of di- and polyamines covalently bound to protein in rat liver. *Biochim Biophys Acta*, 1985, 841(1):120-126.
38. Williams-Ashman HG: Transglutaminases and the clotting of mammalian seminal fluids. *Mol Cell Biochem*, 1984, 58(1-2):51-61.
39. Davies PJA, Chiocia EA, Basilion JP, Poddar S y Stein JP: Transglutaminases and their regulation: Implications for polyamine metabolism. En: Zappia V, Pegg AE (eds.): *Progress in Polyamine Research*. Plenum Press, New York, 1988; 391-401.
40. Martin RL, Ilett KF y Minchin RF: Uptake of putrescine into cultured adult mouse hepatocytes. *Int Symp Polyamines in Biochemical and Clinical Research*, Sorrento (Italy), Abstr., 67.
41. Mitchell JLA, Diveley RB y Bareyal-Leyser A: Feed-back repression of polyamine uptake into mammalian cells requires active protein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 186:81-88.
42. Mitchell JLA, Bareyal-Leyser A y Ling SY: Feed-back repression of polyamine transport is mediated by antizyme in mammalian tissue-culture cells. *Biochem J*, 1994, 299:19-22.
43. Seiler N y Dezeure F: Polyamine transport in mammalian cells. *Int J Biochem*, 1990, 22(3):211-218.
44. Gupta M y Coffino P: Mouse ornithine decarboxylase. Complete amino acid sequence deduced from cDNA. *J Biol Chem*, 1985, 260(5):2941-4.
45. Hickok NJ, Seppanen PJ, Gunsalus GL y Janne OA: Complete amino acid sequence of human ornithine decarboxylase deduced from complementary DNA. *DNA*, 1987, 6(3):179-187.
46. Moshier JA, Gilbert JD, Skunca M, Dosesu J, Almodovar KM y Luk GD: Isolation and expression of a human ornithine decarboxylase gene. *J Biol Chem*, 1990, 265(9):4884-4892.
47. Lu Ly Stanley BA y Pegg AE: Identification of residues in ornithine decarboxylase essential for enzyme activity and for rapid protein turnover. *Biochem J*, 1991, 277(3):671-675.
48. Applebaum D, Sabo DL, Fischer EH y Morris DR: Biodegra-

- dative ornithine decarboxylase of *Escherichia coli*. Purification, properties and pyridoxal-5'-phosphate binding site. *Biochemistry*, 1975, 14(16):3675-81.
49. Sandmeyer E, Hale TI y Christen P: Multiple evolutionary origin of pyridoxal-5'-phosphate-dependent amino acid decarboxylases. *Eur J Biochem*, 1994, 221(3):997-1002.
50. Emanuelsson H y Heby O: Ornithine decarboxylase activity in nucleolus and nucleoplasm demonstrated autoradiographically with tritium-labeled alpha-difluoromethylornithine. *Cell Biol Int Rep*, 1982, 6(10):951-954.
51. Bartholeyns J: Subcellular distribution of ornithine decarboxylase in rat liver and accessibility of the enzyme to alpha-difluoromethylornithine, an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase. *Life Sci*, 1983, 32(12):1305-1312.
52. Russell DH: Ornithine decarboxylase may be a multifunctional protein. *Adv Enzyme Regul*, 1983, 21:201-222.
53. Seely JE, Stetler DA, Jacob ST y Pegg AE: Absence of inactivation or phosphorylation of ornithine decarboxylase by nuclear protein kinase NII and of immunological cross-reactivity between RNA polymerase I and ornithine decarboxylase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120(1):219-225.
54. Persson L, Rosengren E, Sundler F y Uddman R: Immunocytochemical localization of ornithine decarboxylase. *Methods Enzymol*, 1983, 94:166-169.
55. Pegg AE, Seely J y Zagon IS: Autoradiographic identification of ornithine decarboxylase in mouse kidney by means of alpha-[5-¹⁴C]difluoromethylornithine. *Science*, 1982, 217(4554):68-70.
56. Persson L, Rosengren E y Sundler F: Immunohistochemical localization of ornithine decarboxylase in the rat ovary. *Histochemistry*, 1982, 75(2):163-167.
57. Zagon IS, Seely JE y Pegg AE: Autoradiographic localization of ornithine decarboxylase. *Methods Enzymol* 1983, 94:169-176.
58. Koibuchi N, Matsuzaki S, Kitani T, Fuiisawa H y Suzuki M: Localization by immunohistochemistry of renal ornithine decarboxylase in the mouse with and without testosterone treatment. *Endocrinol Jpn*, 1990, 37(4):555-561.
59. Takada N, Yano Y, Otori K, Otani S, Nomura S, Kitamura Y y Fukushima S: Expression and localization of ornithine decarboxylase in reversible papillomatosis induced by uracil in rat bladder. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89(4):377-384.
60. Aziz SM, Yain M, Worthen DR, Lipke DW y Crooks PA: A novel technique for visualizing the intracellular localization and distribution of transported polyamines in cultured pulmonary artery smooth muscle cells. *J Pharm Biomed Anal*, 1998, 17(2):307-320.
61. Manni A, Wechter R, Grove R, Wei L, Martel J y Demers L: Polyamine profiles and growth properties of ornithine decarboxylase overexpressing MCF-7 breast cancer cells in culture. *Breast Can Res Treat*, 1995, 34:45-53.
62. Hurta RAR y Wright JA: Ornithine decarboxylase gene expression is aberrantly regulated via the cAMP signal transduction pathway in malignant H-ras transformed cell lines. *J Cell Phys*, 1994, 161:383-391.
63. Hayashi S y Murakami Y: Rapid and regulated degradation of ornithine decarboxylase. *Biochem J*, 1995, 306:1-10.
64. Kahana Ch y Nathans D: Translational Regulation of Mammalian Ornithine Decarboxylase by Polyamines. *J Biol Chem* 1985, 260(29):15390-15393.
65. Miyazaki Y, Matsufuji S y Hayashi S: Cloning and characterization of a rat gene encoding ornithine decarboxylase antizyme. *Gene*, 1992, 113(2):191-197.
66. Rom E y Kahana C: Polyamines regulate the expression of ornithine decarboxylase antizyme *in vitro* by inducing ribosomal frame-shifting. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(9):3959-3963.
67. Li X y Coffino P: Regulated degradation of ornithine decarboxylase requires interaction with the polyamine-inducible protein antizyme. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(8):3556-3562.
68. Murakami Y, Matsufuji S, Kameji T, Hayashi S, Igarashi K, Tamura T, Tanaka K y Ichihara A: Ornithine decarboxylase is degraded by the 26S proteasome without ubiquitination. *Nature*, 1992, 360(6404):597-599.
69. Bercovich Z y Kahana C: Involvement of the 20S proteasome in the degradation of ornithine decarboxylase. *Eur J Biochem*, 1993, 213(1):205-210.
70. Suzuki T, He Y, Kashiwagi K, Murakami Y, Hayashi S y Igarashi K: Antizyme protects against abnormal accumulation and toxicity of polyamines in ornithine decarboxylase-overproducing cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(19):8930-8934.
71. Mitchell JL, Diveley RR Jr y Bareyal-Leyser A: Feedback repression of polyamine uptake into mammalian cells requires active protein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 186(1):81-88.
72. Mitchell JL, Judo GG, Bareyal-Leyser A y Ling SY: Feedback repression of polyamine transport is mediated by antizyme in mammalian tissue-culture cells. *Biochem J*, 1994, 299(1):19-22.
73. Kay JE y Lindsay VJ: Control of ornithine decarboxylase activity in stimulated human lymphocytes by putrescine and spermidine. *Biochem J*, 1973, 132(4):791-796.
74. Murakami Y, Fujita K, Kameji T y Hayashi S: Accumulation of ornithine decarboxylase-antizyme complex in HMOA cells. *Biochem J*, 1985, 225(3):689-697.
75. Russell DH: Posttranslational modification of ornithine decarboxylase by its product putrescine. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981, 99(4):1167-1172.
76. Grimble RF y Grimble GK: Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids and polyamines. *Nutrition*, 1998, 14:605-610.
77. Farriol M: Sulfur amino acids: current concepts. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1991, 6:214-220.
78. Seyfried CE, Oleinik OE, Degen JL, Resing K y Morris DR: Purification, properties and regulation of the level of bovine S-adenosylmethionine decarboxylase during lymphocyte mitogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 716(2):169-177.
79. Pegg AE: S-adenosylmethionine decarboxylase: a brief review. *Cell Biochem Funct*, 1984, 2(1):11-15.
80. Alhonen-Hongisto L: Regulation of S-adenosylmethionine decarboxylase by polyamines in Ehrlich ascites-carcinoma cells grown in culture. *Biochem J*, 1980, 190(3):747-754.
81. Persson L, Svensson F y Lovkvist-Wallstrom E: Regulation of polyamine metabolism. *Polyamines in Cancer*. Basic Mechanisms and Clinical Approaches. Nishioka ed., 1996; 14-43.
82. Stanley BA y Pegg AE: Amino acid residues necessary for putrescine stimulation of human S-adenosylmethionine decarboxylase proenzyme processing and catalytic activity. *J Biol Chem*, 1991, 266(28):18502-18506.
83. Pegg AE y Williams-Ashman HG: On the role of S-adenosyl(methionine) in the biosynthesis of spermidine by rat prostate. *J Biol Chem*, 1968, 244:682-693.
84. Mamont PS, Danzin C, Wagner J, Siat M, Joder-Ohlenbusch AM y Claverie N: Accumulation of decarboxylated S-adenosyl-L-methionine in mammalian cells as a consequence of the inhibition of putrescine biosynthesis. *Eur J Biochem*, 1982, 123(3):499-504.
85. Pegg AE, Poso H, Shuttleworth K y Bennett RA: Effect of inhibition of polyamine synthesis on the content of decarboxylated S-adenosylmethionine. *Biochem J*, 1982, 202(2):519-526.
86. Pegg AE y Erwin BG: Induction of spermidine/spermine N1-acetyltransferase in rat tissues by polyamines. *Biochem J*, 1985, 231(2):285-289.
87. Shappell NW, Fogel-Petrovic MF y Porter CW: Regulation of spermidine/spermine N1-acetyltransferase by intracellular polyamine pools. Evidence for a functional role in polyamine homeostasis. *FEBS Lett*, 1993, 321(2-3):179-183.
88. Ota DM, Nishioka K, Crossie B y Dixon D: Erythrocyte polyamine levels during intravenous feeding of patients with colorectal carcinoma. *Eur J Can Clin Oncol*, 1986, 22(7):837-842.
89. Luk GD y Baylin SB: Ornithine decarboxylase as a biological marker in familial colonic polyposis. *N Engl J Med*, 1984, 311:80-83.
90. Patchett SE, Alstead EM, Butruk L, Przytulski K y Farthing MJG: Ornithine decarboxylase as a marker for premalignancy in the stomach. *Gut*, 1995, 37:13-16.

91. Shipe JR Jr, Savory J y Wills MR: Polyamines as tumor markers. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*, 1981, 16:1-34.
92. Mori M, Houda M, Shibuta K y cols.: Expression of ornithine decarboxylase mRNA in gastric carcinoma. *Cabcer*, 1996, 77:1634-1638.
93. Auvinen M, Paasinen A, Andersson LC y Hölttä E: Ornithine decarboxylase activity is critical for cell transformation. *Nature*, 1992, 360:355-358.
94. Sugimoto M, Hiramatsu K, Kamei S y cols.: Significance of urinary N¹, N⁸-diacetylspermidine and N¹, N¹²-diacetylspermine as indicators of neoplastic diseases. *J Can Res Clin Oncol*, 1995, 121:317-319.
95. O'Brien BL, Hankewych M, McCormick D, Jacoby R, Brasitus TA y Halline AG: Urinary N¹-acetylspermidine and N⁸-acetylspermidine excretion in normal humans and in patients with colorectal cancer. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(6):1269-1274.
96. Lawton FG, Griffin M, Slack JA y Blackledge G: Predicting response to chemotherapy for patients with epithelial ovarian cancer using urinary polyamine excretion patterns. *Br J Can*, 1990, 62:692-694.
97. Banan A, McCormack SA y Johnson LR: Polyamines are required for microtubule formation during gastric mucosal healing. *Am J Physiol*, 1998, 274:G879-G885.
98. Pohjanpelto P, Virtanen I y Holttä E: Polyamine starvation causes the disappearance of actin filaments and microtubules in polyamine-auxotrophic CHO cells. *Nature*, 1989, 293:475-477.
99. Kaminska B, Kaczmarek L y Grezelakowska-Sztart B: Inhibitors of polyamine biosynthesis affect the expression of genes encoding cytoskeletal proteins. *Fed Eur Biochem Soc*, 1992, 304:198-200.
100. Anehus S, Ynger T, Hafström L y Helby O: Increased urinary polyamine excretion during liver regeneration. *Biochem Med Metab Biol*, 1986, 35:322-326.
101. Minuk GY, Gauthier T y Benarroch A: Changes in serum and hepatic polyamine concentrations after 30%, 70% and 90% partial hepatectomy in rats. *Hepatology*, 1990, 12:542-546.
102. Moulinoux JP, Quemener V y Chambon Y: Evolution of red blood cell polyamine levels in partially hepatectomized rat. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987, 23:237-244.
103. Tsukamoto T, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S y Otani S: Human erythrocyte polyamine levels after partial hepatectomy. *Hepat Gastroenterol*, 1997, 44:744-750.
104. Gilard GM y Gilard VH: Polyamines in neurotrauma: ubiquitous molecules in search of a function. *Biochem Pharmacol*, 1992, 44:401-407.
105. Kuhn CM y Schanberg SM: Response to maternal separation: mechanisms and mediators. *Int J Devl Neuroscience*, 1998, 16:261-270.
106. Pöyhönen MJ, Takala JA, Pitkänen O y cols.: Differential effects of sepsis and trauma on urinary excretion of polyamines. *Nutrition*, 1993, 9:406-410.
107. Okamoto A, Sugi E, Koizumi Y, Yanagida F y Uda S: Polyamine content of ordinary foodstuffs and various fermented foods. *Biosci Biotech Biochem*, 1997, 61(9):1582-1584.
108. Bardócz S, Duguid TJ, Brown DS y cols.: The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *Br J Nutr*, 1995, 73:819-828.
109. Food and Drug Administration: Decomposition and histamine, Raw, frozen tuna and mahi-mahi; Canned tuna and related species; Revised compliance policy guide; Availability. Federal Register, 1995, 149:39754-397562.
110. Vidal-Carou MC, Izquierdo-Pulido ML, Martín-Morro M y Marine-Font A: Histamine and tyramine in meat products: relationship with meat spoilage. *Food Chem*, 1990, 37:239-249.
111. Bardócz S, Brown DS, Grant G, Pusztai A, Stewart JC y Palmer RM: Effect of the (-adrenoreceptor agonist clenbuterol and phytohemagglutinin on growth, protein synthesis and protein and polyamine metabolism of tissues of the rat. *Br J Pharmacol*, 1992, 106:476-482.
112. Jeevanandam M, Holaday NJ, Begay CK y Petersen SR: Nutritional efficacy of a spermidine supplemented diet. *Nutrition*, 1997, 13(9):788-794.
113. Love RR, Jacoby R, Newton MA, Tutsch KD, Simon K, Pomplun M y Verma AK: A randomized, placebo-controlled trial of low-dose alpha-difluoromethylornithine in individuals at risk for colorectal cancer. *Can Epidem Biom Prev*.
114. Catcheside JA, Stead AD y Rider CC: Production and characterization of a monoclonal antibody specific for the polyamine spermidine and its application in Elisa. *Hybridoma*, 1996, 15:199-204.
115. Garthwaite I, Stead AD y Rider CC: Assay of the polyamine spermine by monoclonal antibody-based Elisa. *J Immunol Meth*, 1993, 162:175-178.
116. Fujiwara K y Masuyama Y: Monoclonal antibody against the glutaraldehyde-conjugated polyamine, spermine. *Histochem Cell Biol*, 1995, 104:309-316.
117. Johnston JS, Beesley PW, Rider CC, Ahmed H y Harris S: JSJ-1, an antispermidine monoclonal antibody with potential clinical applications. *Hybridoma*, 1997, 16:541-543.

Original

Efecto de variaciones en el contenido graso de la dieta de la rata durante la gestación sobre el perfil de ácidos grasos en plasma materno y fetal

E. Amusquivar y E. Herrera

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad San Pablo-CEU. Boadilla del Monte. Madrid. España.

Resumen

Con el propósito de conocer cómo cambios en la composición de ácidos grasos de la dieta afectan el perfil de ácidos grasos en plasma durante la gestación, y sus repercusiones en los fetos, en el presente trabajo hemos administrado dietas semisintéticas conteniendo aceite de palma, de oliva, de girasol o de pescado como único componente graso no-vitaminico a ratas preñadas. Los animales fueron estudiados al día 20 de gestación y de ser alimentados con la correspondiente dieta. Como cabía esperar, en la dieta de aceite de palma, los ácidos grasos más abundantes fueron los saturados, en la de oliva el ácido oleico, en la de girasol el ácido linoleico y la de aceite de pescado era la única que presentaba unas cantidades apreciables de ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico. A su vez, ninguna de las dietas contenía ácido araquidónico. En el plasma de las madres, la proporción de ácidos grasos saturados era similar en todos los grupos, el ácido oleico era más abundante en las de dieta de palma y de oliva que en las de girasol y pescado, mientras que el ácido linoleico era considerablemente más alto en las de dieta de girasol. A su vez, aunque se observó una determinada proporción de ácido araquidónico en todos los grupos, su proporción era más baja en las ratas a dieta de pescado, mientras que en estas mismas ratas a dieta de pescado la proporción de ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico era superior que en las otras. El perfil de ácidos grasos saturados y monoinsaturados en plasma de los fetos difiere del de sus madres, mientras que los cambios en el resto de los ácidos grasos estudiados eran similares a los de las madres, existiendo una correlación lineal y significativa en los valores de ácidos poliinsaturados entre el plasma materno y fetal. Los fetos de las ratas alimentadas con dieta de pescado presentan una intensa deficiencia en ácido araquidónico, lo que podría tener consecuencias negativas en el desarrollo postnatal.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:114-119)

Palabras clave: *Gestación. Aceite de palma. Aceite de oliva. Aceite de girasol. Aceite de pescado. Ratitas. Madres. Fetos. Ácidos grasos.*

Correspondencia: Emilio Herrera.
Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas.
Universidad San Pablo-CEU.
Ctra. Boadilla del Monte, km, 5,3.
Boadilla del Monte.
28668 Madrid.

Recibido: 8-III-1999.
Aceptado: 30-III-1999.

EFFECT OF VARIATIONS IN THE DIETARY FAT CONTENT OF RATS DURING GESTATION ON THE FATTY ACIDS PROFILE IN THE MATERNAL AND THE FETAL PLASMA

Abstract

With the aim of knowing how changes in the fatty acid composition of the diet affect the fatty acid profile in the plasma during gestation, and the repercussions on the fetuses, in the present study we have administered semi-synthetic diets containing palm oil, olive oil, sunflower seed oil, or fish oils as the sole non-vitamin fat component to pregnant rats. The animals were studied on day 20 of the gestation and after being fed the corresponding diet. As was expected, in the palm oil diet the most abundant fatty acids were saturated, in the olive oil diet it was oleic acid, in the sunflower seed and fish oil diets while the linoleic acid was considerably higher in the sunflower seed oil diet it was linoleic acid, and the fish oil diet it was the only one to show appreciable amounts of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. In turn, none of the diets contained arachidonic acid. In the plasma of the mothers the proportion of saturated fatty acids was similar in all the groups, the oleic acid was higher in the palm and olive oil diets than in the sunflower seed oil diet. In turn, although a certain proportion of arachidonic acid was found in all the groups, its proportion was lowest in the group of rats with the fish oil diet and these same fish oil rats showed a higher proportion of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids than the other groups did. The profile of the saturated and monounsaturated fatty acids in the plasma of the fetuses differed from that of the mothers, and the changes in the rest of the fatty acids studied were similar to those of the mother with there being a linear and significant correlation of the polyunsaturated acids values between the maternal and the fetal plasma. The fetuses of rats fed with the fish diet showed an intense deficiency of arachidonic acid, and this could have negative consequences for the post-natal development.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:114-120)

Key words: Gestation. Palm oil. Olive oil. Sunflower seed oil. Fish oil. Rats. Mothers. Fetuses. Fatty acids.

Introducción

En nuestro organismo, los ácidos grasos poliinsaturados de las series n-6 y n-3 proceden de los ácidos grasos esenciales de la dieta. Se ha constatado que grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados tanto de la serie n-6 como n-3 y, en particular, los ácidos araquid-

dónico (20:4 n-6) y docosahexaenoico (22:6 n-3) son necesarios para la formación de los lípidos estructurales del sistema nervioso central en crecimiento^{1,2}. Además, los ácidos grasos poliinsaturados forman parte esencial de los fosfolípidos de las membranas, influyendo sobre las funciones relacionadas con éstas; los ácidos araquidónico y eicosapentaenoico (20:5 n-3) son precursores para la síntesis de metabolitos biológicamente activos como los eicosanoides^{3,4}, y el docosahexaenoico participa en la actividad visual, habiéndose observado una alteración en la función visual en el hombre⁵ y en animales^{6,7} con bajo nivel de ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 en sus tejidos.

Durante la gestación, el desarrollo normal del feto depende de un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales procedentes de la dieta materna⁸. Se ha observado que la capacidad del feto para modificar las cadenas hidrocarbonadas de los ácidos grasos poliinsaturados es baja⁹, por lo que el transporte placentario tanto de ácidos grasos esenciales como de sus derivados es crucial para un normal desarrollo y crecimiento fetal¹⁰.

La dieta materna antes de la gestación parece ser importante para determinar la disponibilidad de ácidos grasos esenciales durante la gestación, ya que dichos ácidos grasos se acumulan en el tejido adiposo para ser movilizados posteriormente¹¹. Sin embargo, los cambios dietéticos durante la gestación pueden influir en los ácidos grasos circulantes de la madre, y consecuentemente afectar su disponibilidad para el feto¹². Diferentes estudios en el hombre¹³⁻¹⁵ y en el mono¹⁶ han demostrado que la deficiencia materna de ácidos grasos de la serie n-3 durante la gestación se traduce en una deficiencia en ácido docosahexaenoico en tejidos y sangre del recién nacido y ello se relaciona con alteraciones en la función visual.

Ante la falta de estudios sistemáticos sobre la influencia de cambios en la composición de los componentes grasos de la dieta de la gestante sobre el perfil de ácidos grasos circulantes y en los fetos, en el presente estudio se alimentaron ratas preñadas con dietas semisintéticas en las que se modificó la fuente de grasa (grasa de palma, aceite de girasol, oliva o pescado) con el objeto de determinar su repercusión sobre la distribución de ácidos grasos en el plasma materno y fetal.

Materiales y métodos

Animales y dietas

Ratas hembras Sprague-Dawley de nuestro animalario se alimentaron inicialmente con una dieta estándar (B&K Universal, Barcelona, España) bajo condiciones de temperatura y luz controladas (23 °C, 08:00-20:00 h). Cuando las ratas pesaban 180-200 g se cruzaron con machos de su misma raza y el día que aparecían espermatozoides en el frotis vaginal se consideró día 0 de gestación. Desde ese momento, las ratas preñadas se separaron de forma arbitraria en 4 grupos que se alimentaron "ad libitum" con dietas semisintéticas basadas en las utilizadas previamente en nuestro laboratorio^{17,18} que contenían un 5% de grasa y diferían solo en la fuente de grasa: grasa de palma (Cargil, España), aceite de girasol (Koipec, España), aceite de oliva (Koipec, España) o aceite de pescado (Cofares, España).

La composición de las dietas se indica en la tabla I. Las dietas se almacenaban a -20 °C hasta el momento de su utilización. Los aceites se almacenaban a 4 °C bajo atmósfera de nitrógeno para evitar su oxidación.

Tabla I

Composición de las dietas utilizadas

Ingrediente	D. Palma	D. Girasol g/kg de dieta	D. Oliva	D. Pescado
Caseína	170	170	170	170
Sales minerales ¹	35	35	35	35
Vitaminas ²	10	10	10	10
Clorhidrato de colina	4	4	4	4
Celulosa	100	100	100	100
Almidón de maíz	630	630	630	630
Grasa de palma	50	—	—	—
Aceite de girasol	—	50	—	—
Aceite de oliva	—	—	50	—
Aceite de pescado	—	—	—	50

¹ Sales minerales (g/kg dieta): sulfato de cobre 0,1; molibdato de amonio 0,026; yodato sódico 0,0003; cromato potásico 0,019; sulfato de zinc 0,091; hidrofosfato cálcico 0,145; sal de Mohr 2,338; sulfato magnésico 3,37; sulfato de manganeso 1,125; cloruro sódico 4; carbonato cálcico 9,89; dihidrofosfato potásico 14,75.

² Vitaminas (mg/kg dieta): biotina 0,5; ácido fólico 5; menadiona bisulfato sódico 0,83; retinil palmitato 2,4; colecalciferol 0,025; dl- α -tocoferol acetato 50; hidroclorehidrato de tiamina 6,6; ácido ascórbico 100.

Tras 20 días de gestación y alimentación con la correspondiente dieta, las ratas fueron decapitadas recogiendo la sangre a 4 °C en tubos que contenían 1 mg/ml de Na₂-EDTA. Se extrajeron los fetos que fueron decapitados rápidamente recogiendo su sangre en tubos que contenían Na₂-EDTA. Se mezcló toda la sangre de los fetos procedentes de la misma madre y se procesó paralelamente a la de las madres. El plasma se separó por centrifugación a 1.500 × g durante 20 minutos a 4 °C.

Análisis de ácidos grasos

Se determinó la composición en ácidos grasos del plasma tanto materno como fetal. Para ello los lípidos totales se extrajeron del plasma siguiendo el método de Folch y cols.¹⁹, y los ácidos grasos se saponificaron y metilaron simultáneamente siguiendo el método de Lepage^{20, 21}. Los metil ésteres de ácidos grasos se separaron y cuantificaron mediante un cromatógrafo de gases Perkin Elmer, Autosystem (Norwalk, CT) equipado con un detector de ionización de llama (FID) y una columna capilar Omegawax de 30 m de longitud y 0,25 mm de diámetro. Como fase móvil se utilizó nitrógeno. Los metil ésteres de los ácidos grasos se identificaron por comparación de sus tiempos de retención con patrones purificados (Sigma, Saint Louis, MO).

Resultados y discusión

La figura 1 muestra la distribución porcentual en ácidos grasos de cada una de las dietas utilizadas. Como cabía esperar, en la dieta de aceite de palma, los ácidos grasos más abundantes son los saturados, siendo de entre ellos el ácido palmítico el que aparece en mayor proporción. Sin embargo, la dieta de aceite de girasol presenta un alto contenido en ácido linoleico

(18:2 n-6), seguido de los ácidos oleico (18:1 n-9) y saturados, mientras que la dieta de aceite de oliva presenta un alto contenido de ácido oleico, seguido de los ácidos saturados y del ácido linoleico. En el caso de la dieta de aceite de pescado, presenta una determinada proporción de ácido oleico y saturados, siendo a su vez la única que presenta un contenido apreciable de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico. Cabe destacar también la ausencia de ácido araquidónico en las cuatro dietas utilizadas.

En la figura 2 se resumen los valores medios de ácidos grasos en el plasma de las ratas preñadas (día 20 de gestación), que habían sido alimentadas durante la gestación con una de las dietas. La proporción de ácidos grasos en plasma difiere sustancialmente de la de las dietas consumidas por los animales. Así, los cuatro grupos estudiados presentan una proporción similar de ácidos grasos saturados en plasma, y ello puede deberse al aporte de ácidos grasos derivados de la síntesis endógena cuyo producto final es el ácido palmítico (16:0)²². La síntesis de ácidos grasos es especialmente abundante en hígado^{23, 24}, de donde pueden salir a la circulación en forma de triglicéridos, asociados a las VLDL²⁵, y precisamente se conoce que la producción hepática de estas lipoproteínas es especialmente abundante en la gestante^{26, 27}.

El ácido oleico se encuentra más alto en el plasma de las ratas alimentadas con dieta de aceite de palma y de oliva, en relación a los otros dos grupos (fig. 2). En el caso de las ratas alimentadas con dieta de palma, esta abundancia de ácido oleico no concuerda con su presencia en la dieta. Ello puede deberse a que en el organismo se produce tanto la elongación del ácido palmítico a esteárico (18:0) como la desaturación de éste a ácido oleico por acción de la Δ -9 desaturasa²⁸. En el caso de las ratas alimentadas con dieta conteniendo aceite de oliva, resulta obvia su abundancia de ácido oleico en plasma, dada su preponderancia en la

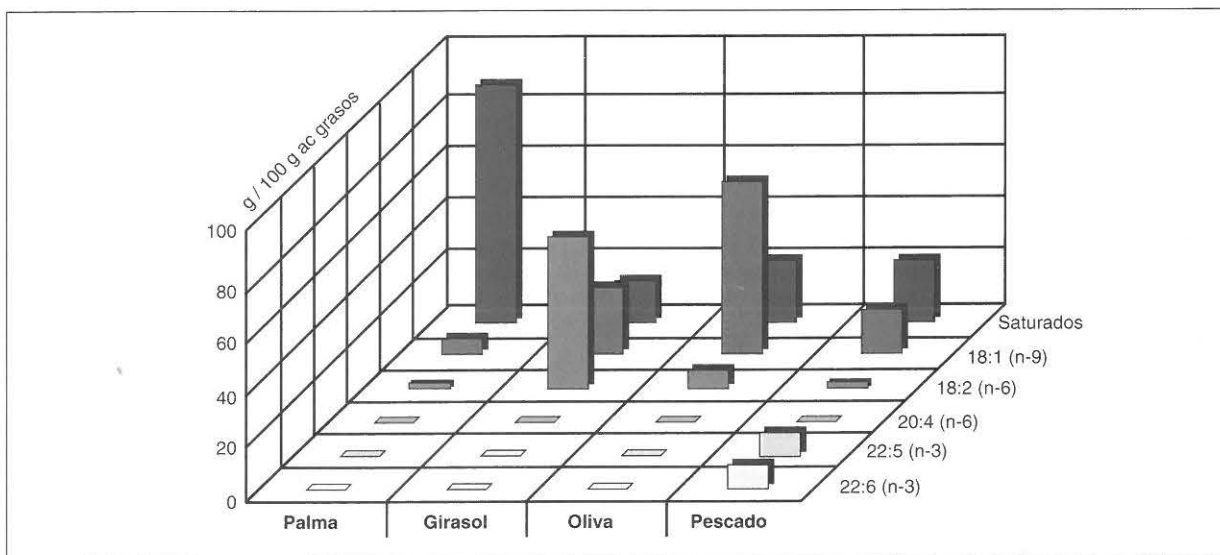
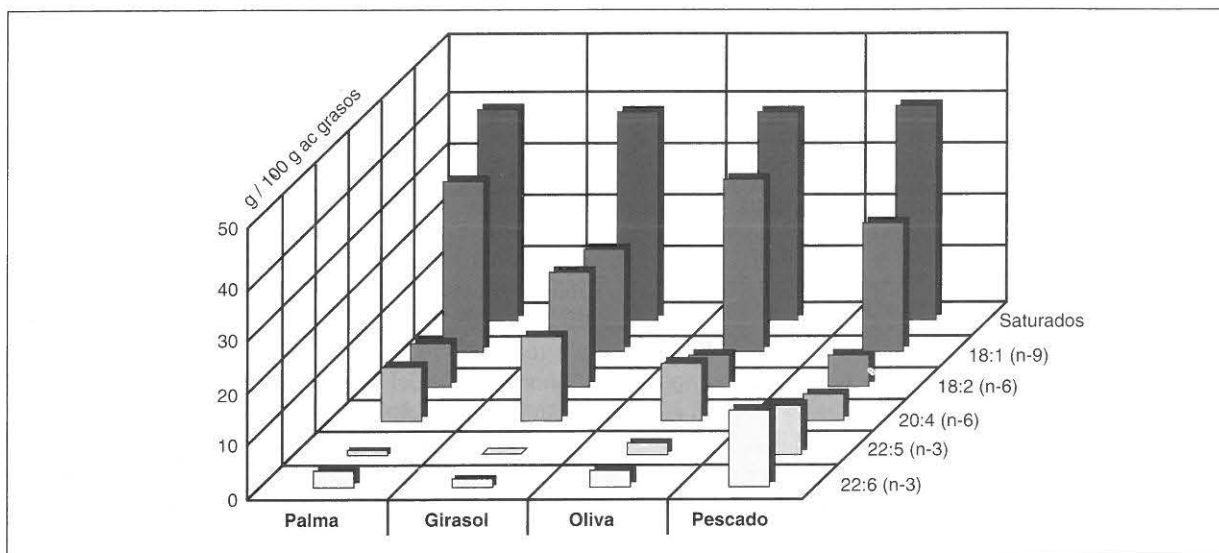


Fig. 1.—Composición en ácidos grasos de las dietas administradas.

dieta. Un razonamiento similar puede aplicarse a la presencia de ácido linoleico en el plasma de las ratas alimentadas con la dieta rica en aceite de girasol, cuyo valor en plasma es muy superior al observado en cualquiera de los otros tres grupos (fig. 2), coincidiendo también con una relación similar en cuanto a su presencia en las dietas.

Los saturados, cuyos valores son más bajos en el plasma de los fetos de las madres que ingirieron dietas de aceite de oliva y de pescado que en el de los otros grupos. De hecho, cuando realizamos una correlación lineal con los datos individuales de todos los grupos enfrentando los ácidos grasos saturados en plasma materno y fetal, nos encontramos que no es signifi-



Fi. 2.—Composición en ácidos grasos del plasma materno. Valores medios de 5 ratas/grupo.

Especial mención cabe hacer del ácido araquidónico, que a pesar de estar ausente en las dietas, se encuentra de forma apreciable en plasma, y de manera especial en las ratas alimentadas con dieta de aceites de girasol o de oliva (fig. 2). Como se muestra en la figura 3, el ácido araquidónico se sintetiza a partir del ácido linoleico a través de una cascada de Δ -6 desaturación, elongación y posterior desaturación. Como se muestra en la figura 2, las ratas alimentadas con dieta de aceite de pescado presentan los valores más bajos de ácido araquidónico, mientras que son las que muestran unos niveles más altos de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, de acuerdo a la abundancia de éstos en la dieta de pescado, a diferencia de su ausencia en las otras (fig. 1). Pensamos que los bajos niveles de ácido araquidónico en el plasma de las ratas alimentadas con dieta de aceite de pescado deben ser consecuencia del aporte de abundantes cantidades de ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico en esta dieta, dado que se conoce que estos ácidos grasos, productos finales de la mencionada cascada de desaturación y elongación, son inhibidores de tipo "feed-back" de la Δ -6 desaturasa, que es la enzima limitante de la síntesis de los ácidos grasos de la serie n-6²⁹⁻³¹ (fig. 3).

Como se muestra en la figura 4, la proporción de los distintos ácidos grasos en el plasma fetal se asemeja a la de las madres, con algunas excepciones. Una de estas excepciones es el caso de los ácidos gra-

tiva ($r = 0,13$, $n = 19$, $p > 0,05$). Esta falta de relación entre los ácidos grasos saturados en el plasma de la madre y del feto puede ser consecuencia de la capacidad que tiene el feto de sintetizarlos³², por lo que es lógico que sus niveles circulantes no tengan relación con los de la madre.

La proporción de ácido oleico en plasma fetal (fig. 4) difiere también de la de la madre (fig. 2). En los fetos de ratas alimentadas con dieta de aceite de palma la proporción de ácido oleico en plasma es baja, en las de girasol o pescado es algo más alta, mientras que en el caso de los fetos de madres alimentadas con dieta de aceite de oliva el valor es considerablemente superior al de los otros grupos. Sin embargo, en el plasma de las madres, el valor de ácido oleico era más bajo en las alimentadas con dieta de girasol y de pescado, en relación con los otros dos grupos (fig. 2). Esta falta de relación entre fetos y madres también se muestra por el hecho de que no existe una correlación lineal significativa entre ambos cuando se consideran los valores individuales de ácido oleico de todos los animales estudiados ($r = 0,33$, $n = 19$, $p > 0,05$). Este hecho podría ser consecuencia de la presencia de actividad Δ -9 desaturasa en el feto, a través de la cual está capacitado para sintetizar ácido oleico a partir del palmítico³³; lográndose así que el ácido oleico del feto no dependa únicamente del que le llega de la madre.

A diferencia de los ácidos grasos saturados y monoinsaturados, los poliinsaturados del feto dependen

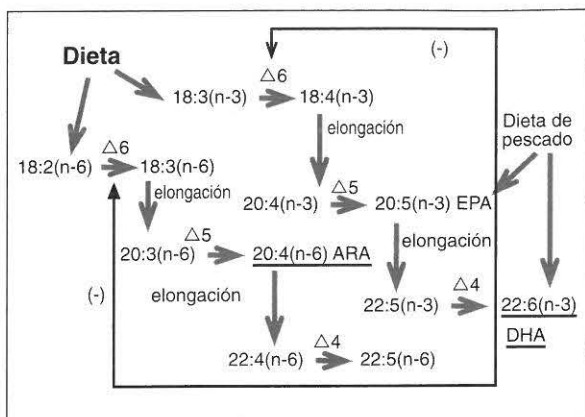


Fig. 3.—Vías metabólicas de transformación de los ácidos grasos de las series n-6 y n-3. Líneas gruesas indican fuentes y reacciones enzimáticas, mientras que líneas delgadas indican regulación. ARA: ácido araquidónico. DHA: ácido docosahexaenoico. EPA: ácido eicosapentaenoico.

únicamente de los que le llegan de la circulación materna a través de la placenta. Así, como se muestra en la figura 4, la proporción de ácidos linoleico, araquidónico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico en plasma fetal varían entre los distintos grupos de forma similar a los de la madre (fig. 2). De hecho, tanto los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 como los de la serie n-3 se correlacionan de forma lineal y significativa entre el plasma materno y fetal ($r = 0,47$, $n = 19$, $p < 0,05$ y $r = 0,74$, $n = 19$, $p < 0,001$, respectivamente).

De los valores de ácidos grasos poliinsaturados en plasma fetal cabe destacar el valor casi inapreciable de ácido araquidónico en el plasma de los fetos de madres alimentadas con dieta de pescado. Esta situación podría tener consecuencias negativas en el desa-

rollo postnatal. De hecho, existen estudios realizados con ratones donde se ha observado que una dieta con baja relación de ácidos grasos de la serie n-6/serie n-3 produce retrasos en el desarrollo, que son compensados mediante el tratamiento con ácido araquidónico³⁴. Para dilucidar las consecuencias que puedan tener en la etapa postnatal estas alteraciones del perfil de ácidos grasos producidas por la dieta de aceite de pescado, en la actualidad estamos llevando a cabo experimentos en la rata donde se determinan parámetros de desarrollo corporal y funcional en crías de madres sometidas a las dietas aquí utilizadas, determinando también el efecto que tienen determinados suplementos en la dieta de la madre sobre esos parámetros.

En consecuencia, de los datos aquí presentados pueden derivarse dos conclusiones principales: 1) los ácidos grasos en el plasma fetal de ratas preñadas, al día 20 de gestación, varían de forma similar a los del plasma materno, con excepción de los saturados y en menor medida del ácido oleico, posiblemente por la capacidad del feto para sintetizarlos, y 2) cuando la dieta es rica en aceite de pescado, se produce una disminución en el contenido de ácido araquidónico en plasma materno, y consecuentemente una importante deficiencia de este ácido graso en plasma fetal, que podría tener consecuencias negativas en el desarrollo postnatal.

Agradecimientos

El presente trabajo se ha realizado con ayudas de la Universidad San Pablo-CEU (19/97) y del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad (99/0205). E. A. ha disfrutado de una beca de Ayuda al Estudio de la Fundación Universitaria San Pablo-CEU.

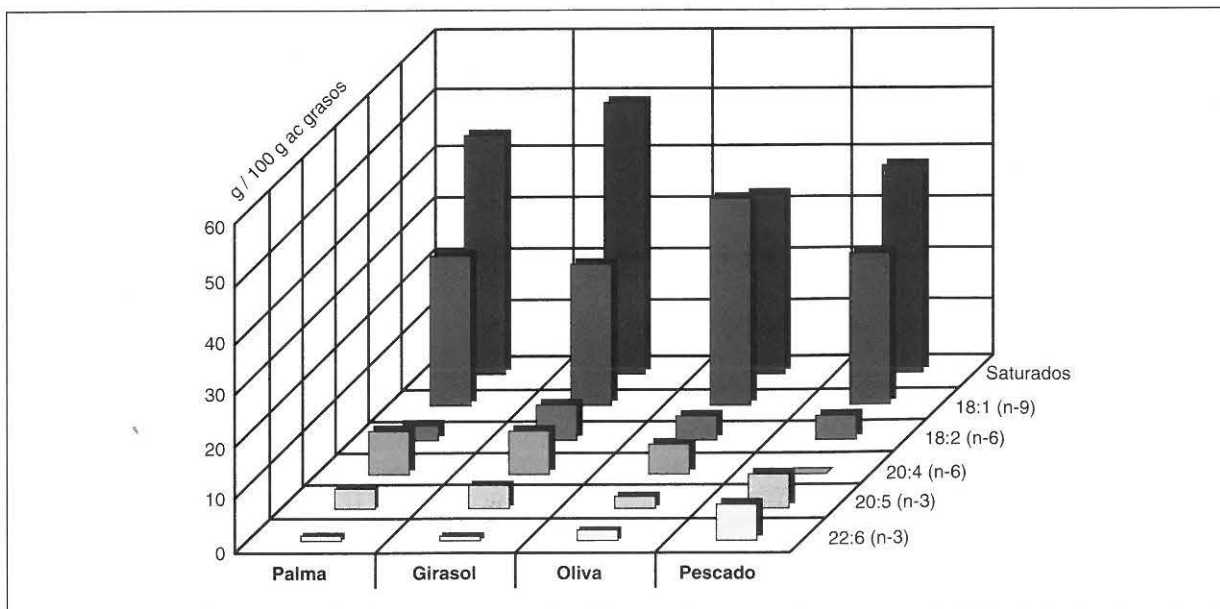


Fig. 4.—Composición en ácidos grasos del plasma fetal. Valores medios de los fetos de 5 ratas/grupo.

Bibliografía

1. Sinclair AJ y Crawford MA: The accumulation of arachidonate and docosahexanoate in the developing rat brain. *J Neurochem*, 1972, 19:1753-1758.
2. Pocoví M: Bioquímica perinatal. En: Herrera E (ed.): Fundación Ramón Areces. Madrid, 1988; 857-875.
3. Kinsella JE, Lokesh B y Stone RA: Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanism. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52:1-28.
4. Calder PC: Dietary fatty acids and the immune system. *Nutrition Reviews*, 1998, 56(1):S70-S83.
5. Innis SM, Nelson CM, Rioux MF y King DJ: Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte w-6 and w-3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60:347-352.
6. Neuringer M, Connor, Van Petten C y Barstad L: Dietary omega-3 fatty acid deficiency and visual loss in infant Rhesus monkeys. *J Clin Invest*, 1984, 73:272-276.
7. Bourre JM, Francois M, Youyou A y cols.: The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr*, 1989, 119:1880-1892.
8. Innis SM: Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1986, 30:39-103.
9. Decsi T y Koletzko B: Polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. *Acta Paediatr*, 1994 (suppl 395):31-37.
10. Campbell F, Gordon MJ y Dutta-Roy AK: Preferential uptake of long chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. *Mol Cell Biochem*, 1996, 155:77-83.
11. Chaves JM y Herrera E: *In vivo* glycerol metabolism in the pregnant rat. *Biol Neonate*, 1980, 37:172-179.
12. Al MD, Howeligen AC, Badart-Smook A y Hornstra G: Some aspects of neonatal essential fatty acid status are altered by linoleic acid supplementation of women during pregnancy. *J Nutr*, 1995, 125:2822-2830.
13. Birch DG, Birch EE, Hoffman DR y Uauy RD: Retinal development in very low-birth-weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992, 33:2365-2376.
14. Carlson SE, Werkman SH, Rhodes PG y Tolley EA: Visual acuity development in healthy preterm infants-effect of marine oil supplementation. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:35-42.
15. Uauy RD, Birch DG, Birch EE y Hoffman DR: Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res*, 1990, 28:485-492.
16. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L y Luck S: Biochemical and Functional effects of prenatal and postnatal n-3 fatty acid deficiency on retina and brain in Rhesus Monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83:4021-4025.
17. Soria A, Chicco A, Mocchiutti N, Gutman RA, Lombardo YB, Martín-Hidalgo A y Herrera E: A sucrose-rich diet affects triglyceride metabolism differently in pregnant and non-pregnant rats and has negative effects on fetal growth. *J Nutr*, 1996, 126:2481-2486.
18. Munilla MA y Herrera E: A cholesterol-rich diet causes a greater hypercholesterolemic response in pregnant than in non-pregnant rats and does not modify fetal lipoprotein profile. *J Nutr*, 1997, 127:2239-2245.
19. Folch J, Lees M y Sloane Stanley GH: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem*, 1957, 22:24-36.
20. Lepage G y Roy CC: Improved recovery of fatty acid through direct transesterification without prior extraction or purification. *J Lipid Res*, 1984, 25:1391-1396.
21. Lepage G y Roy CC: Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res*, 1986, 27:114-120.
22. Herrera E: Formación de grasas: biosíntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos. En: Herrera E (ed.): *Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas*. Interamericana, McGraw-Hill, Madrid, 1991; 591-614.
23. Kim T-S y Freaque HC: Tissue specific regulation of lipogenesis by carbohydrate feeding and twenty four hour starvation in the rat. *Nutr Res*, 1993, 13:297-307.
24. Zorzano A, Soley M y Herrera E: Rapid effects of insulin and glucose on the hepatic incorporation of gluconeogenic substrates into glyceride glycerol and glycogen. *Int J Biochem*, 1989, 21:1071-1075.
25. Lewis GF: Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Current Opinion in Lipidology*, 1997, 8:146-153.
26. Wasfi I, Weinstein I y Heimberg M: Hepatic metabolism of [1-14C]oleate in pregnancy. *Biochim Biophys Acta*, 1980, 619:471-481.
27. Wasfi I, Weinstein I y Heimberg M: Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology*, 1980, 107:584-596.
28. Laposata M: Fatty acids. Biochemistry to clinical significance. *Am J Clin Pathol*, 1995, 104:172-179.
29. Innis SM: Conocimientos actuales sobre nutrición. Organización Panamericana de la salud. Washington DC, 1997; 64-71.
30. Arbuckle LD, Rioux FM, Mackinnon MJ, Hrboticky N y Innis SM: Response of (n-3) and (n-6) fatty acids in piglet brain, liver and plasma to increasing, but low, fish oil supplementation of formula. *J Nutr*, 1991, 121:1536-1547.
31. Innis SM, Rioux FM, Auestad N y Ackman RG: Marine and freshwater fish oil varying in arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids differ in their effects on organ lipids and fatty acids in growing rats. *J Nutr*, 1995, 125:2286-2293.
32. Lorenzo M, Caldes T, Benito M y Medina JM: Lipogenesis *in vivo* in maternal and foetal tissues during late gestation in the rat. *Biochem J*, 1981, 198:425-428.
33. Bourre JE, Dumont OL, Clément ME y Durand GA: Endogenous synthesis cannot compensate for absence of dietary oleic acid in rats. *J Nutr*, 1997, 127:488-493.
34. Wainwright PE, Xing HC, Mutsaers L, McCutcheon D y Kyle D: Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with low (n-6):(n-3) ratio and very high levels of docosahexaenoic acid. *J Nutr*, 1997, 127:184-193.

Revisión

Detección de oportunidades de mejora en el soporte nutricional por vía parenteral en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal

J. A. Schoenenberger Arnaiz*, A. Rodríguez Pozo*, S. Sales Rufi**, F. García*
y S. Manuel Cano Marrón***

* Unidad de Nutrición. ** Servicio de Cirugía. *** Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. España.

Resumen

El equipo de soporte nutricional debe justificar su papel demostrando que provee un control de calidad adecuado y que supervisa la administración del soporte nutricional para evitar su uso inapropiado. Las medidas basadas en el proceso informan sobre las oportunidades de mejora mientras que las basadas en el resultado permiten la evaluación de la calidad.

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de una búsqueda sistemática de oportunidades de mejora en dos actividades fundamentales del equipo de soporte nutricional: la evaluación de las necesidades del paciente y adecuación del aporte calórico a dichas necesidades.

Se registraron de forma prospectiva los datos correspondientes al soporte nutricional y valoraciones nutricionales de 217 pacientes que iniciaron nutrición por vía parenteral central durante el perioperatorio de cirugía con laparotomía, entre enero de 1996 y junio de 1997. A partir de estos datos se calcularon ocho indicadores de calidad seleccionados para informar sobre la calidad de las actividades objeto de la evaluación. Además se compararon los valores iniciales y finales de los parámetros de valoración nutricional de un subgrupo de pacientes, con objeto de obtener una medida del resultado de la nutrición parenteral.

Los valores medios finales de albúmina, prealbúmina, transferrina e índice de pronóstico nutricional fueron significativamente mejores que los iniciales en el subgrupo de pacientes del que se dispuso de datos. El análisis de los indicadores de proceso permitió detectar la necesidad de reducir el aporte calórico en relación al aporte proteico y de promover el uso de programas con aporte calórico mejor adaptado al IMB y/o al peso de los pacientes. También se puso de manifiesto que es necesario incrementar el número de pacientes valorados desde el punto de vista nutricional al inicio y al final de la nutrición parenteral.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:121-127)

Palabras clave: Nutrición parenteral. Control de calidad. Indicadores. Efectividad.

Correspondencia: Juan Antonio Schoenenberger Arnaiz.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
Alcalde Rovira Roure, 80.
25193 Lleida.

Recibido: 23-XI-1998.
Aceptado: 31-XII-1998.

DETECTION OF OPPORTUNITIES FOR IMPROVEMENT IN PARENTERAL NUTRITIONAL SUPPORT OF PATIENTS SUBJECTED TO GASTROINTESTINAL SURGERY

Abstract

The nutritional support team must justify its role by proving that it provides an adequate quality control and supervises the administration of the nutritional support to avoid its inappropriate use. The measures based on the process reported on the improvement opportunities while those based on the results allow an evaluation of the quality.

The objective of this study is to present the results of a systematic search for improvement opportunities in two fundamental activities of the nutritional support team: the evaluation of the patient needs, and the adequation of the caloric supply to these needs.

The data corresponding to nutritional support and nutritional assessment of 217 patients who initiated central parenteral nutrition during the perioperative surgery period for a laparotomy were registered between January of 1996 and June of 1997. These data were used to calculate 8 selected quality indicators to report on the quality of the activities subject to the evaluation. Moreover, the initial and final values of the nutritional assessment parameters of a sub-group of patients were compared with the aim of obtaining a measure of the result of parenteral nutrition.

The final average levels of albumin, prealbumin, transferrin, and the Nutritional Prognostic Index were significantly better than the initial data in the subgroup in which these data were available. The analysis of the process indicators allowed the detection of the need to reduce the caloric supply in relation to the protein supply and to promote the use of programs with a caloric supply that was better adjusted to the BMI and/or the patients' weight. It was also shown that it is necessary to increase the number of patients assessed from a nutritional point of view at the beginning and at the end of parenteral nutrition.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:121-127)

Key words: Parenteral nutrition. Quality control. Indicators. Effectiveness.

Introducción

Según las recomendaciones que Wiley W. Souba hace en una reciente revisión sobre soporte nutricional¹, el equipo de soporte nutricional debe justificar su

papel demostrando que provee un control de calidad adecuado y que supervisa la administración del soporte nutricional para evitar su uso inapropiado. Para evaluar y mejorar la calidad de la actuación del equipo durante el proceso de nutrición artificial es necesario medir lo que se hace y cómo se hace, poniéndonos como objetivo hacer lo correcto y hacer bien lo correcto. Los estándares de calidad que se utilicen en nutrición artificial tendrán que ver con los aspectos más importantes del procedimiento y harán referencia a la estructura, el proceso y los resultados^{2,3}.

Los estándares referidos al proceso son los que más interesan en el campo de la nutrición artificial ya que lo que se busca es determinar como mejorar este aspecto de la atención sanitaria, aplicable a muchas situaciones fisiopatológicas diferentes. Independientemente de las medidas de la calidad del proceso de preparación de las mezclas nutritivas, que tienen su gran importancia en el caso de la nutrición parenteral (NP), existen aquellas que se centran en los aspectos clínicos del proceso, es decir, las indicaciones (eficacia), la puntualidad, la monitorización del paciente y la adecuación de la nutrición a sus necesidades y la seguridad del tratamiento⁴. En esencia lo que se mide es en que grado se sigue y se completa un proceso que los expertos están de acuerdo en asumir que mejora el resultado de salud, según muestra la evidencia científica. Las medidas de la calidad basadas en el proceso informan sobre que aspectos ofrecen oportunidades de mejora⁵.

Los estándares que se refieren a los resultados son, de lejos, los más complicados de establecer y aún más difícil es medir calidad de la actuación del equipo de soporte nutricional en base a dichos resultados. Los resultados de la atención sanitaria se definen como los cambios que se observan en el estado de salud de las personas después de considerar todos los factores que no son estrictamente atención sanitaria (tipo de enfermedad, gravedad de la misma). Ya que la nutrición artificial es una técnica de soporte vital aplicable a multitud de situaciones diferentes, y en general de tipo agudo en el caso de la NP (intervenciones quirúrgicas, sepsis, etc.), los resultados de su aplicación son difíciles de separar de los debidos al conjunto del tratamiento médico utilizado. En el caso de la nutrición parenteral la evaluación de la calidad basada en medidas del resultado puede abordarse en grupos de pacientes con diagnósticos relacionados y/o sometidos a procedimientos médico-quirúrgicos similares. En cualquier caso cuando un grupo aborda el manejo de la calidad interna las medidas basadas en el resultado pueden indicar la necesidad de mejora pero no informan sobre que debe hacerse para implementar la mejora.

En el Hospital Universitari Arnau de Vilanova la comisión de nutrición artificial acordó a finales de 1995 diseñar e implementar un programa para la mejora continua de la calidad en el área de la nutrición por vía parenteral. En una primera fase el programa tenía como objetivo detectar oportunidades de mejora en dos de las actividades más importantes que constitu-

yen el proceso de la nutrición por vía parenteral en los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal: evaluación de las necesidades del paciente y adecuación del aporte calórico a dichas necesidades. Además decidió realizar una evaluación de los resultados del soporte nutricional en dichos pacientes. Para ello la comisión adoptó una serie de estándares de calidad referidos a estas actividades y para valorar el cumplimiento de los estándares y detectar problemas, propuso los indicadores que consideró más oportunos, en base a criterios de utilidad, facilidad de cálculo y validez según la experiencia de otros autores⁶⁻¹¹. El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de la evaluación realizada y discutir la utilidad de los indicadores utilizados.

Material y métodos

El Hospital Universitari Arnau de Vilanova dispone de un Servicio de Cirugía General que cuenta con 60 camas y que realiza intervenciones de cirugía gastro-esofágica, cirugía biliar, cirugía intestinal y cirugía colorrectal. La nutrición parenteral se lleva a cabo siguiendo una guía desarrollada por la comisión de nutrición artificial. Esta guía incluye una propuesta de programas de nutrición estándar con diferentes niveles de aporte calórico-proteico y de programas especiales de nutrición para diferentes situaciones (estrés metabólico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática o renal), también con diferentes niveles de aporte. Las mezclas nutritivas son elaboradas en el Servicio de Farmacia y, además de los datos cualitativos y cuantitativos de la nutrición, se registran mediante el programa informático Nutridata^{®18} los resultados de la analítica y de las mediciones antropométricas iniciales, así como los datos correspondientes al control semanal. Se registran los datos anormales de analíticas adicionales no programadas, siempre que sean comunicadas a la unidad de soporte nutricional por el equipo que atiende al paciente en la unidad de hospitalización o que sean detectadas durante la revisión semanal. A partir de los datos antropométricos y bioquímicos registrados se realizan valoraciones del estado nutritivo una vez por semana.

Datos analizados: para el cálculo de los indicadores de calidad propuestos (ver más adelante) se han incluido los registros de todos los pacientes que iniciaron nutrición por vía parenteral central durante el periodo de cirugía con laparotomía entre enero de 1996 y junio de 1997, independientemente de que la nutrición parenteral fuera total o parcial. No se consideraron los datos de pacientes que recibieron únicamente nutrición parenteral periférica. El procesamiento de los datos se realizó mediante el procesador estadístico del programa Nutridata[®]; el posterior análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS[®] versión 7.5¹⁷. En total fueron incluidos los datos correspondientes al soporte nutricional y valoraciones nutricionales de 217 pacientes. La NP se inició en servicios quirúrgicos en 163 casos (75,1%), en la UCI en 42 ca-

sos (19,4%) y en servicios médicos en 12 casos (5,5%). Los diagnósticos que motivaron el inicio de NP se presentan en la tabla I. Un 66,4% de los pacientes era varón, la edad media de la cohorte fue de 65,5 años (rango 18-89) y un 50% de ellos tenía 68 años o más; la duración media de la NP fue de 18,7 días (rango 1-105) y en un 50% de los pacientes la nutrición duró 13 días o más. La NP se inició en el preoperatorio en 63 casos (29% del total). En los 154 pacientes restantes la NP se inició en el postoperatorio.

Tabla I

Diagnósticos más frecuentes relacionados con la prescripción de NP. Algunos pacientes presentaban más de un diagnóstico

Diagnóstico relacionado con el uso de NP	Número de pacientes	Frecuencia
Cirugía gástrica o de esófago	66	30,4
Oclusión intestinal y/o reposo del tracto gastrointestinal	66	30,4
Cirugía colorrectal	40	18,4
Fístula digestiva	36	16
Politraumatismo con cirugía abdominal	20	9,2
Sepsis	18	8,3
Otros motivos	12	5,5
Peritonitis	9	4,1
Pancreatectomía	4	1,8

Estándares de calidad propuestos e indicadores utilizados para su evaluación

Estándar 1: la nutrición parenteral se utiliza cuando está indicada y se prescriben fórmulas coherentes.

Indicador 1.1: % pacientes con duración de la NP inferior a 7 días (salvo "éxitus" o complicaciones) sobre el total de pacientes con NP.

Indicador 1.2: % pacientes nutridos con fórmulas de relación kcal no proteicas/g de nitrógeno comprendida entre 100-160 sobre el total de pacientes con NP.

Para el cálculo del indicador 1.2 se obtuvo para cada paciente la media de la relación kcal no proteicas/g de nitrógeno de todas las nutriciones de 24 horas administradas. Seguidamente se calculó el porcentaje de pacientes en los que dicha media se encontraba dentro de los límites establecidos. Para ambos indicadores se consideraron todos los pacientes con NP perioperatoria (217 casos).

Estándar 2: la composición de la NP cubre de forma adecuada las necesidades del paciente.

Indicador 2.1: el paciente con aporte calórico medio entre 25-45 kcal/kg sobre el total de pacientes con NP.

Para el cálculo de este indicador se determinó para cada paciente la media del aporte calórico por kg de peso de todos los días de NP. A continuación se calculó en que porcentaje de pacientes dicha media se encontraba dentro del rango establecido. Para el cálculo de este indicador se consideraron todos los pacientes con NP perioperatoria (217 casos).

Indicador 2.2: de pacientes con aporte medio superior al aporte máximo calculado ($IMB \times 1,1 \times 1,2 \times 1,3$) sobre el total de pacientes.

Para la obtención de este indicador se calculó el índice metabólico basal el primer día de NP para cada paciente según la ecuación de Harris Benedict. El aporte máximo calculado corresponde a un paciente encamado, con fiebre de 39° y séptico. Seguidamente, para cada paciente se hizo una media del aporte calórico diario durante el tratamiento con NP y se comparó con el valor $IMB \times 1,1 \times 1,2 \times 1,3$. Se evaluó el porcentaje de pacientes en los que el aporte calórico medio diario superaba este valor máximo.

Indicador 2.3: % pacientes con NP iniciada en el postoperatorio, mantenida durante más de 6 días y con evidencia de que mantienen o mejoran sus niveles de albúmina, sobre el total de pacientes con NP iniciada en el postoperatorio y mantenida durante más de 6 días.

De los 154 pacientes que iniciaron la NP en el postoperatorio en 124 ésta duró más de 6 días. Para el cálculo de este indicador fueron incluidos los datos de estos últimos. Se consideró que había evidencia de mantenimiento o mejora de los niveles de albúmina en aquellos que tenían un valor basal determinado (entre el día - 7 y + 3 tomando como día 0 el del inicio de la nutrición) y un valor final determinado superior o igual al basal. En el resto de los casos (sin datos o con empeoramiento del valor final respecto al inicial) se consideró que dicha evidencia no existía. Disponían de determinaciones iniciales y finales de albúmina 55 pacientes.

Indicador 2.4: % pacientes con NP iniciada en el postoperatorio, mantenida durante más de 6 días y con evidencia de que mantienen o mejoran sus niveles de prealbúmina, sobre el total de pacientes con NP iniciada en el postoperatorio y mantenida durante más de 6 días.

Para el cálculo de este indicador se procedió como en el caso de la albúmina (indicador 2.2); disponían de determinaciones iniciales y finales de prealbúmina 42 pacientes.

Indicador 2.5: % pacientes con NP iniciada en el postoperatorio, mantenida durante más de 6 días y con evidencia de que mantienen o mejoran sus niveles de transferrina, sobre el total de pacientes con NP iniciada en el postoperatorio y mantenida durante más de 6 días.

Para el cálculo de este indicador se procedió como en el caso de la albúmina y la prealbúmina (indicadores 2.2 y 2.3); disponían de determinaciones iniciales y finales de transferrina 37 pacientes.

Tanto en el caso de la albúmina como de la prealbúmina y la transferrina se realizó una prueba t para muestras relacionadas con objeto de saber si las diferencias halladas entre el inicio y el final de la nutrición alcanzaban significación estadística.

Estándar 3: los pacientes son adecuadamente valorados desde el punto de vista nutricional al iniciarse la NP.

Indicador 3.1: pacientes con valoración nutricional completa inicial sobre el total de pacientes con NP.

Para el cálculo de este indicador se ha considerado que el paciente tiene una valoración nutricional completa si se dispone de los siguientes datos:

- % peso ideal.
- Albuminemia y/o prealbuminemia.
- Índice de pronóstico nutricional definido como $IPN = 158 - 16,6 \times \text{albúmina} - 0,78 \times \text{pliegue del triángulo} - 0,2 \times \text{transferrina}$.

Resultados

En la tabla II se presentan los resultados hallados para los diferentes indicadores propuestos. Los indicadores 1.1, 1.2, 2.1, 2.2 y 3.1 son medidas basadas en el proceso. El hecho de que sólo un 10,6% de los tratamientos durara menos de 7 días indica que pocos tratamientos con NP se iniciaron en pacientes no candidatos o que pocos se suspendieron antes de lo debido. La media de las relaciones kcal no prot./g de N_2 de las nutriciones que recibieron 216 pacientes fue de 155,2 (rango 88,6-241); tal y como señala el indicador

1.2 el porcentaje de fórmulas con una composición equilibrada según los límites prefijados (kcal no prot./g de N_2 entre 100-160) fue de un 44,2%; hay que añadir que en la mayor parte de los casos (54,4%) la relación se situó por encima de 160.

El aporte calórico medio diario de los 216 pacientes de la cohorte fue de 2.474 kcal, con un mínimo de 1.435 y un máximo de 3.115. Con respecto al peso la media fue de 38,15 kcal/kg (rango 21,4-70,4); aunque la mayoría de los pacientes (74,2%) recibió un aporte calórico dentro de los límites prefijados (entre 25 y 45 kcal/kg) hay que señalar que un 19,4% recibió más de 45 kcal/kg mientras que sólo un 6% recibió menos de 25 kcal/kg. Si se compara este indicador con el 2.2 que también valora lo adecuado del aporte calórico veremos que para este último los resultados son consistentes con el anterior: un 35,9% de los pacientes recibió un aporte inferior al $IMB \times 1, 1 \times 1, 2 \times 1, 3$; en el resto el aporte calórico fue superior al máximo establecido.

El indicador 3.1 señala que casi la mitad de los pacientes (44,2%) son valorados completamente al iniciarse la NP. Por parámetros la valoración nutricional más frecuente fue la del peso ideal que se realizó en 210 pacientes con NP perioperatoria (92,9% sobre el total), seguida de la valoración de la albúmina que se hizo en 156 casos (69% sobre el total). La determinación del IPN se realizó en 110 pacientes (48,1% sobre el total).

Los indicadores 2.3, 2.4, 2.5 son medidas del resultado ligado a la efectividad. En los pacientes postoperados con más de 6 días de nutrición hubo evidencias de mantenimiento o mejora de los valores de albúmi-

Tabla II
Resultados de los indicadores de calidad propuestos

Indicador	Resultado
1.1: % de pacientes con duración de la NP inferior a 7 días (salvo "éxitus" o complicaciones) sobre el total de pacientes con NP perioperatoria.....	10,6
1.2: % de pacientes nutridos con fórmulas de relación kcal no proteicas/g de nitrógeno comprendida entre 100-160 sobre el total de pacientes con NP perioperatoria.....	44,2
2.1: % de pacientes con aporte calórico medio entre 25-45 kcal/kg sobre el total de pacientes con NP perioperatoria	74,2
2.2: % de pacientes con aporte medio inferior al aporte máximo calculado ($IMB \times 1, 1 \times 1, 2 \times 1, 3$) sobre el total de pacientes con NP perioperatoria	35,9
2.3: % pacientes con NP iniciada en el postoperatorio, mantenida durante más de 6 días y con evidencia de que mantienen o mejoran sus niveles de albúmina, sobre el total de pacientes con NP iniciada en el postoperatorio y mantenida durante más de 6 días.....	27,4
2.4: % pacientes con NP iniciada en el postoperatorio, mantenida durante más de 6 días y con evidencia de que mantienen o mejoran sus niveles de prealbúmina, sobre el total de pacientes con NP iniciada en el postoperatorio y mantenida durante más de 6 días.....	22,6
2.5: % pacientes con NP iniciada en el postoperatorio, mantenida durante más de 6 días y con evidencia de que mantienen o mejoran sus niveles de transferrina, sobre el total de pacientes con NP iniciada en el postoperatorio y mantenida durante más de 6 días.....	20,2
3.1: % de pacientes con valoración nutricional completa inicial sobre el total de pacientes con NP perioperatoria	44,2

na en un 27,4% de los casos, de la prealbúmina en un 22,6% y de la transferrina en un 20,2%. En la mayoría de los pacientes postoperados no se pudo objetivar la evolución porque no se realizaron valoraciones (58,9% para albúmina, 68,5% para prealbúmina y 71,8% para transferrina). Solo en porcentajes menores se evidenció un empeoramiento en los parámetros (13,7% para albúmina, 8,9% para prealbúmina y 8,1% para transferrina). En la tabla III se comparan los valores iniciales y finales de los principales parámetros de valoración nutricional en aquellos pacientes postquirúrgicos en los que se disponía de datos: la albúmina, la prealbúmina y la transferrina aumentan de forma estadísticamente significativa, al igual que lo es la mejora del IPN, no observándose cambios significativos en la valoración del porcentaje del peso ideal.

Discusión

En la evaluación de la calidad del proceso de la NPT el estándar número 1 (la nutrición se utiliza cuando está indicada) es de suma importancia y necesita del cálculo de numerosos indicadores, tal y como pone de manifiesto Cardona⁶. Aunque el cálculo del porcentaje pacientes con NPT de corta duración es un buen indicador del cumplimiento de dicho estándar y en nuestra cohorte de pacientes alcanza valores muy aceptables, por sí solo no es suficiente para llegar a conclusiones definitivas sobre la calidad del proceso en términos de indicación. En el caso de los pacientes quirúrgicos incluidos en este estudio, en el que se registra un importante uso de NPT preoperatoria, convendría evaluar además, por ejemplo, cuántos de estos pacientes presentaban desnutrición severa. Recordemos que según los resultados del estudio Veterans¹² solo en estos pacientes la NPT preoperatoria tiene efectos beneficiosos. Por otro lado también sería necesario para poder hacer un evaluación global, calcular el porcentaje de pacientes en los que estando indicada la NPT ésta no se ha utilizado. En nuestro estudio el objetivo principal era detectar oportunidades de mejora en otros aspectos del proceso más fáciles de medir a partir de los datos que sistemáticamente registra el equipo de soporte nutricional: la adecuación del aporte

a las necesidades del paciente, el cumplimiento del protocolo de control de los pacientes y los resultados en términos de mejora del estado nutricional.

El indicador 2.2 señala que la composición de las NP prescritas no se sitúa en general dentro de los límites que actualmente definen una fórmula coherente en cuanto a la relación entre aporte calórico y proteico. Hay que considerar sin embargo que los programas propuestos en el protocolo vigente durante el año y medio evaluado fueron diseñados varios años antes, a la luz de unos conocimientos y unos conceptos diferentes de los actuales. En cualquier caso estos resultados indican a la comisión de nutrición la existencia de una oportunidad de mejora: la reforma y actualización de los programas de nutrición parenteral que se proponen en el protocolo, rebajando la relación kcal no proteicas/g de nitrógeno a valores comprendidos entre 90 y 150. Los valores más bajos (90-120) corresponderían a programas para pacientes con estrés metabólico, mientras que para pacientes más estables convendrían relaciones entre 120 y 150.

La medición del aporte calórico en kcal/kg o en base al IMB arroja en nuestra serie resultados dispares, aunque congruentes, en cuanto a la adecuación del aporte calórico. El cálculo de las necesidades en función del peso resulta ciertamente sencillo y útil aunque es mucho más sensible el sistema basado en el IMB; de hecho este segundo sistema resulta mucho más exigente ya que en nuestra serie, para el indicador basado en el IMB, poco más de la tercera parte de los pacientes se encuentra dentro de los límites aceptados. Algunos autores como García de Lorenzo y cols.¹³ consideran que no deberían sobrepasarse las 30-35 kcal al día para evitar complicaciones metabólicas; Souba¹ considera que los pacientes con estrés mínimo no necesitan más de 25-30 kcal/kg al día.

A partir de estos valores y aplicando los factores correctores unánimemente aceptados, difícilmente, en un paciente quirúrgico, se superarán las 45 kcal/kg al día. Por lo que respecta al IMB Chris Anderson y cols.⁹ adoptan como indicador de no-calidad el número de días con aporte calórico superior a 1,5 ó 2 veces el IMB; el indicador que hemos adoptado ($\text{IMB} \times 1,7$ como aporte medio máximo) es muy similar, aunque re-

Tabla III

Evolución de los parámetros nutricionales en pacientes con NP postoperatoria. Comparación estadística mediante prueba t para datos pareados

Parámetro	Número de pacientes	Valor inicial (media $\pm$ DE)	Valor final (media $\pm$ DE)	IC 95% de la diferencia (final-inicial)	p
Albúmina	55	2,29 $\pm$ 0,66	2,60 $\pm$ 0,61	0,09 a 0,53	< 0,01
Prealbúmina	42	13,40 $\pm$ 7,93	17,83 $\pm$ 7,71	1,79 a 7,06	< 0,01
Transferrina	37	117,19 $\pm$ 43,07	146,81 $\pm$ 51,7	15,16 a 44,08	< 0,001
IPN	38	78,95 $\pm$ 19,47	72,29 $\pm$ 15,22	- 12,37 a - 0,95	< 0,05
% peso ideal	103	102,1 $\pm$ 19,5	103,1 $\pm$ 19,9	- 0,75 a 2,73	N.S.

ferido al aporte medio de todos los días que dura la NP. A partir de los resultados de los indicadores 2.1 y 2.2 se deduce que sería necesario reducir el número de pacientes que son nutridos con un exceso de calorías, entre un 20-60% de los atendidos dependiendo del sistema de medida empleado, máxime si se tiene en cuenta la relación que podría existir entre el aporte excesivo de calorías y la incidencia de complicaciones, sugerida por algunos trabajos preliminares¹⁶. Por otro lado el objetivo de reducir el aporte calórico es congruente con la necesidad observada de reducir la relación kcal no proteicas/g de nitrógeno de los programas de nutrición propuestos en el protocolo, siempre y cuando se mantenga el aporte nitrogenado en dichos programas.

En el proceso de NP las medidas del resultado deben enfocarse en la efectividad y la seguridad del tratamiento¹¹. En la primera fase del programa de mejora de la calidad, cuyos resultados son objeto de este trabajo, la comisión se propuso únicamente valorar indicadores de efectividad. Los indicadores referidos a la efectividad de la nutrición vienen muy condicionados por la realización correcta del proceso en cuanto a la realización de valoraciones nutricionales. Si éstas no se realizan no puede objetivarse la respuesta del paciente y no puede evaluarse la efectividad del tratamiento, ni a escala individual ni a escala colectiva. El indicador 3.1 (pacientes con valoración nutricional completa inicial sobre el total de pacientes con NP perioperatoria) pone de manifiesto que la valoración nutricional de los pacientes al iniciarse la NP y posteriormente durante la misma ofrece notables oportunidades de mejora en nuestra área quirúrgica.

Solo en algo más de una tercera parte de pacientes pudo objetivarse el resultado de la NPT en términos de evolución de los parámetros que determinan el estado nutricional. A pesar de todo, en el pequeño grupo en el que se realizaron las valoraciones protocolizadas, la NP demostró ser efectiva para mejorar todos los parámetros evaluados y que en general se aceptan como marcadores del beneficio nutritivo de la nutrición^{14, 15}: prealbúmina, albúmina, transferrina e índice de pronóstico nutricional (IPN). Gracias a su corta vida media (2,8 días) la concentración de prealbúmina se puede utilizar para comprobar los efectos de la intervención nutricional en el corto plazo, incluso en presencia de procesos intercurrentes activos, aunque no es un buen marcador del estado nutricional; en nuestra serie el aumento medio de la prealbúmina entre el inicio y el final de la NP fue de más del 30% y alcanzó significación estadística. En cambio la albúmina experimentó un aumento más modesto, siendo el valor medio final inferior a 3, aunque la diferencia con el valor medio inicial también fue estadísticamente significativa; a pesar de que el nivel de albúmina sí es un potente indicador de la necesidad de intervención nutricional y un buen factor pronóstico, sus variaciones son menos sensibles a la intervención nutricional en comparación con la prealbúmina, al menos en el corto plazo, resultando muy afectada por la pre-

sencia de procesos intercurrentes de tipo agudo (infecciones o intervenciones quirúrgicas por ejemplo). Con respecto a la transferrina, cuyos valores también aumentan en nuestra cohorte, su utilidad como indicador de respuesta a la intervención nutricional sería intermedia entre la de albúmina y prealbúmina. Es relevante que el IPN, un parámetro que incorpora también un marcador de la reserva calórica, mejorara de forma estadísticamente significativa, aunque discretamente, en el pequeño grupo de pacientes en el que se pudo evaluar. Consideramos que para valorar la efectividad de un programa de NP en pacientes con una media de tratamiento de 10-15 días deben considerarse sobre todo los efectos sobre la prealbúmina; los efectos sobre la transferrina, la albúmina y el IPN pueden utilizarse para evaluar la consistencia de los resultados. Debido a que solo un pequeño número de pacientes pudo ser incluido en el análisis de la efectividad de la NP, no podemos extraer una conclusión firme sobre dicha efectividad en el conjunto de la cohorte de pacientes postoperados aunque los resultados son alentadores.

Conclusiones

Los indicadores de calidad utilizados en esta fase del programa de mejora de la calidad han sido útiles para detectar oportunidades de mejora del proceso. Las conclusiones a las que llegó el equipo de mejora son las siguientes:

- Sería conveniente introducir cambios en los programas de nutrición estandarizados que figuran en la guía de nutrición parenteral del hospital, cambios que deben consistir en una reducción del aporte calórico con relación al aporte proteico.
- Debe promoverse el uso de programas con aporte calórico mejor adaptado al IMB y/o al peso de los pacientes. Para facilitar esta labor deberían ofertarse programas con una gradación más progresiva del aporte calórico.
- Debe incrementarse el número de pacientes valorados desde el punto de vista nutricional al iniciarse la NP.
- La medida de la efectividad o la no-efectividad de la nutrición debe ser posible en un mayor número de pacientes.

Finalmente cabe considerar que el equipo de soporte nutricional debería enfocar otros aspectos de la calidad del soporte nutricional por vía parenteral en este grupo de pacientes, particularmente la adecuación de las indicaciones en la fase preoperatoria, la monitorización del tratamiento en términos de seguridad y sus resultados^{6, 9} así como el manejo de los pacientes con complicaciones.

Bibliografía

1. Souba WW: Drug therapy: nutritional suport. *N Engl J Med*, 1997, 336:41-48.

2. Abedis Donabedian MD: Una aproximación a la monitorización de la calidad asistencial (primera parte). *Control de Calidad Asistencial*, 1991, 6:1-6.
3. Abedis Donabedian MD: Una aproximación a la monitorización de la calidad asistencial (segunda parte). *Control de Calidad Asistencial*, 1991, 6:31-39.
4. Joint Comission on Accreditation of Healthcare Organizations-Fundación Abedis Donabedian. Estándares de acreditación de hospitales. Edición Española de marzo de 1997.
5. Palmer R Heather: Process-Based measures of quality: the need for detailed clinical data in large health care databases. *Ann Intern Med*, 1997, part. 2, 127:733-738.
6. Cardona D: La nutrición artificial y la mejora de la calidad asistencial. *Revista de Calidad Asistencial*, 1998, 13:120-135.
7. Pérez MB, Tejada M y Catalá MA: Monitorización en nutrición parenteral (NPT): propuesta de indicadores y estándares para su control de calidad. Aplicación sobre 1.010 unidades nutrieres. XLII Congreso de la SEFH.
8. Llop Talaverón JM, Badía Tahull MB y Tubau Molas M: Selección de indicadores para una política de control de calidad en nutrición parenteral a partir del seguimiento clínico. *Nutr Hosp*, 1993, VIII:43-52.
9. Chris Andersson D, Heimburger DC, Morgan SL y cols.: Metabolic complications of total parenteral nutrition: effects of a nutrition support service. *JPEN*, 1996, 20:206-210.
10. Owens JP, Geibig CB y Mirtallo JM: Concurrent quality assurance for a nutrition-support service. *Am J Hosp Pharm*, 1989, 46:2469-2476.
11. Font Noguera I, Escrig Sos J y Jiménez Torres NV: Methods for quality control in parenteral nutrition. III: applications of the program to therapeutic results. *Nutr Hosp*, 1993, 8:97-104.
12. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative study Group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*, 1991, 325:525-532.
13. García de Lorenzo A, Ortiz C, Montejo JC y cols.: En: Celaya Pérez S: *Avances en nutrición artificial*. Universidad de Zaragoza, 1993; 72.
14. Fleck y cols.: Plasma proteins as nutritional indicators in the perioperative period. *Br J Clin Pract*, 1988, 42(suppl 63):20-24.
15. Klein S, Kinney J, Jeejeeboy K y cols.: Nutrition suport in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN*, 1997, 21:133-156.
16. Shu ZJ, Zhang LH y Li JS: Prevention of total parenteral nutrition-induced cholestasis by low non-protein energy suply: an animal experiment and clinical study. *Clin Nutr*, 1994, 13:234-242.
17. SPSS® Base 7,5 Applications Guide.
18. Nutridata® versión 13.5x. Segunda Edición. B. Braun Medical SA.

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 de los hábitos alimentarios de estudiantes en Galicia

B. Caride, M. González, O. Montero, T. Nóvoa, M.^a C. Taboada y M.^a A. Lamas

Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

Resumen

Con el objeto de conocer el estado nutricional de la población universitaria, se estudiaron los hábitos alimenticios de 168 estudiantes universitarios en Galicia (una región del noroeste español). Todos los sujetos completaron un cuestionario que contenía una serie de preguntas sobre hábitos alimenticios. También se evaluaron el consumo de alcohol, tabaco y frecuencia de ejercicio físico, así como la altura, peso y presión sanguínea de todos ellos.

Nuestros resultados muestran que en la dieta de los estudiantes universitarios están presentes todos los grupos de alimentos y su frecuencia de consumo está dentro de los límites recomendados por las autoridades sanitarias. El consumo de alcohol y tabaco es bajo en la población estudiada. Debido a estos hábitos saludables, dicha población posee un riesgo bajo de padecer enfermedades relacionadas con la dieta.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:128-130)

Palabras clave: Hábitos alimentarios. Presión sanguínea. Consumo de alcohol. Tabaco.

Introducción

Socialmente se cree que es frecuente, entre el colectivo de los jóvenes, prestar poca atención a la nutrición y la omisión de alguna comida o que ésta sea incompleta, por lo que es probable que las dietas no estén equilibradas. Este problema puede ser más grave en las chicas debido a su preocupación por la pérdida de peso lo que les lleva, en muchas ocasiones, a una ingesta insuficiente de nutrientes tales como hierro y calcio. Como resultado, podrían desarrollar problemas de salud relacionados con la dieta¹⁻³.

En Galicia, los hábitos dietarios de adultos y niños

STUDY OF THE EATING HABITS OF STUDENTS IN GALICIA

Abstract

The food habits of 168 university students in Galicia (a region in Northwest Spain) were investigated by means of a questionnaire. Alcohol consumption, smoking and frequency of physical exercise were also evaluated, and height, body weight and blood pressure were determined for all subjects. Our results show that in the diet of university students all groups of foods are present, and their frequency consumption is within the recommended intake by Health Authorities. Smoking and alcohol consumption is low among the study population.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:128-130)

Key words: Food habits. Blood pressure. Alcohol use. Smoking.

han sufrido cambios muy importantes en los últimos años. Sin embargo, estudios previos no han considerado de manera específica a los estudiantes, cuyos hábitos dietarios se pueden esperar que difieran considerablemente de los de otros sectores de la población.

En este trabajo se exponen los resultados de una encuesta de hábitos alimentarios, consumo de alcohol, tabaco y ejercicio físico entre 168 estudiantes universitarios gallegos. También se registraron el peso, estatura y presión sanguínea de todos los sujetos.

Material y métodos

La muestra comprendía 43 chicos y 125 chicas estudiantes con una edad media de 21,7 años y un rango entre 20-30 años de la Universidad de Santiago de Compostela. Todos los sujetos completaron un cuestionario que contenía una serie de preguntas sobre hábitos alimentarios y un número de preguntas adicionales sobre otros hábitos (horario de comidas, consumo de alcohol, tabaco, ejercicio físico, etc.). La fiabilidad

Correspondencia: B. Caride
Departamento de Fisiología.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Santiago de Compostela.
15706 Santiago de Compostela.

Recibido: 11-XII-1998.
Aceptado: 2-II-1999.

de este cuestionario ha sido confirmada en estudios anteriores^{4,5}. Además se midió el peso y altura de todos los sujetos permitiendo el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Se midió también la presión sanguínea manométricamente. La media de los datos para cada sexo se comparó utilizando la *t* de Student.

Discusión

La media de altura para los chicos fue de $1,75 \pm 0,05$ m y para las chicas $1,62 \pm 0,04$ m; el peso medio fue de $75,8 \pm 9,8$ kg para los chicos y $58,5 \pm 7,2$ kg para las chicas la media de la presión sanguínea sistólica fue de $11,3 \pm 1,0$ cm Hg para los chicos y $10,1 \pm 1,3$ cm Hg para las chicas; la media de la presión sanguínea diastólica fue de $7,0 \pm 0,9$ cm Hg para los chicos y de $6,7 \pm 1,0$ cm Hg para las chicas; la media del IMC fue $24,8 \pm 3,5$ y $22,3 \pm 2,7$ para chicos y chicas respectivamente. En general, nuestros datos de IMC concuerdan con los de estudios hechos previamente a otras poblaciones de estudiantes⁶ (Tabla I).

Los aceites vegetales (oliva, girasol, soja, maíz, etcétera) son usados comúnmente para cocinar y aliñar. Sobre el 50% de encuestados usan grasas de origen animal. El promedio de la ingesta de azúcar es de 13,3 veces por semana. En nuestra muestra, sin embargo, los dulces (pasteles, chocolate y/o cacao, caramelos y mermeladas) son consumidos frecuentemente. En los estudiantes universitarios de Galicia todos los grupos de alimentos están presentes en la dieta. La frecuencia de consumo de los alimentos de los diferentes grupos cumple las recomendaciones de las autoridades sanitarias (Fig. 1).

La incidencia en el consumo de tabaco entre la población de estudiantes encuestada es baja. De los 168 sujetos encuestados el 70% no fuma, y de los fumadores, el 30% fuma más de 20 cigarrillos al día. El 37% de los encuestados realiza algún deporte frecuentemente y el 11% de ellos lo practican ocasionalmente⁷⁻⁹.

Tabla I

Hábitos alimentarios en estudiantes universitarios gallegos. Para cada tipo de alimento en la tabla se muestra la media de la frecuencia de consumo por semana entre estos sujetos

	Frecuencia σ media $\pm$ sd	Frecuencia φ media $\pm$ sd
Pollo	$1,4 \pm 1,0$	$1,5 \pm 1,1$
Ternera	$1,9 \pm 1,5$	$2,0 \pm 1,6$
Cerdo	$2,1 \pm 1,5$	$1,6 \pm 1,2$
Productos curados		
de cerdo	$3,9 \pm 3,2$	$3,1 \pm 2,6$
Pescado blanco	$2,5 \pm 1,7$	$2,8 \pm 1,8$
Pescado azul	$3,3 \pm 3,1$	$2,8 \pm 1,9$
Huevos	$3,6 \pm 1,6$	$3,7 \pm 3,1$
Lentejas	$1,0 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,6$
Guisantes	$1,4 \pm 1,0$	$1,5 \pm 1,2$
Tomate	$2,9 \pm 2,3$	$3,8 \pm 2,7$
Lechuga	$2,8 \pm 2,2$	$3,7 \pm 2,5$
Patatas	$6,5 \pm 3,8$	$5,7 \pm 3,8$
Pan blanco	$16,0 \pm 7,0$	$12,1 \pm 6,4$
Arroz	$1,4 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,8$
Pasta	$2,1 \pm 1,3$	$1,7 \pm 1,1$
Leche entera	$0,4 \pm 5,2$	$11,6 \pm 7,2$
Leche desnatada	$6,2 \pm 5,6$	$10,3 \pm 6,1$
Leche semidesnatada	$8,3 \pm 5,5$	$9,2 \pm 6,4$
Queso fresco	$2,5 \pm 2,2$	$3,6 \pm 3,3$
Queso semicurado	$3,4 \pm 2,3$	$4,2 \pm 4,0$
Yoghurt	$5,2 \pm 6,1$	$5,7 \pm 5,2$

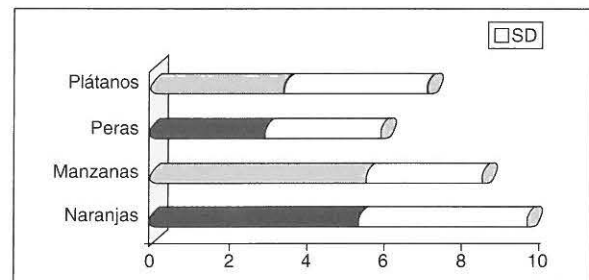


Fig. 1.—Frecuencia en el consumo de frutas.

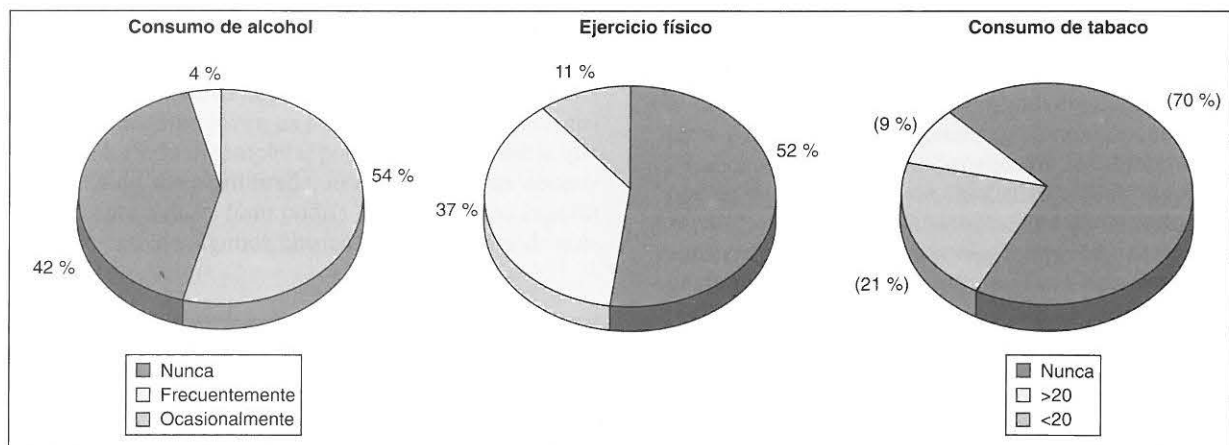


Fig. 2.—Distribución en porcentaje del consumo de alcohol, ejercicio físico y tabaco entre los estudiantes.

El consumo de tabaco y alcohol parece ser relativamente infrecuente entre la población estudiantil, la media de consumo es en ambos casos más baja que en el resto de la población de Galicia.

Bibliografía

1. Ortega RM, Requejo AM, Sánchez-Muñiz FJ y cols.: Concern about nutrition and its relation to the food habits of a group of young university students from Madrid (Spain). *Z Ernahrungswiss*, 1997, 36(1):16-22.
2. McCarron DA, Oparil S, Chait A y cols.: Nutritional management of cardiovascular risk factors. *Arch Internal Med*, 1997, 157(2):169-177.
3. Rock CL, Demitrack MA y Drewnowski A: Eating pathology, fat avoidance, and serum estradiol concentrations in young women. *Int J Eat Disord*, 1996, 20(4):427-431.
4. Abrahamson JH, Slome C y Kosovosky C: Food frequency interviews as an epidemiological tool. *Am J Public Health*, 1963, 53:1093-1101.
5. Aranceta J: Encuesta nutricional. Documento Técnico de Salud Pública n.º 9. Servicio de Publicaciones del Gobierno Vasco, 1990.
6. Monneuse MO, Bellisle F y Koppert G: Eating habits, food and health relate attitudes and beliefs reported by French students. *Eur J Clin Nutr*, 1997, 51(1):46-53.
7. Sadykova TI: Peculiarities of the way of life in young girls. *K Med Zhurnal*, 1996, 77(5):381-382.
8. Burke V, Mulligan RAK, Beilin LJ y cols.: Clustering of health-related behaviors among 18 year old Australians". *Prev Med*, 1997, 26(5 Part. 1):724-733.
9. Lloyd T, Chinchilli VM, Rollings N y cols.: Fruit consumption, fitness, and cardiovascular health in female adolescents: the Penn State Young Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(4):624-630.
10. Georgiou CC, Betts NM, Hoerr SL y cols.: Among young adults, college students and graduates practiced more healthful habits and made more healthful food choices than did non students. *J Am Dietetic Assoc*, 1997, 97(7):754-759.

Original

Estado nutricional de una población de estudiantes universitarios de Galicia

M. González, B. Caride, T. Nóvoa, O. Montero, M.^a A. Lamas y M.^a C. Taboada

Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

Resumen

El propósito de este trabajo fue averiguar los hábitos dietéticos de un grupo de estudiantes universitarios del noroeste de España. Se utilizó para el estudio el cuestionario "24 hours recall" con la finalidad de averiguar la composición cuantitativa y cualitativa de la alimentación de estos estudiantes, y así conocer su estado nutricional para relacionarlo con su estado de salud. Para ello se realizaron estudios bioquímicos de sangre y orina. Nuestros resultados indican que la distribución de la energía a lo largo del día es aceptable aunque debería aumentarse el aporte de calorías en el desayuno. El consumo de lípidos es elevado frente al de hidratos de carbono que es inferior. Los parámetros bioquímicos obtenidos en sangre y orina presentan valores normales lo que indica que no hay indicio de alteración patológica.

Se deberá recomendar un mayor aporte de calorías en el desayuno, así como una disminución del consumo de grasas en la dieta.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:131-132)

Palabras clave: Hábitos dietéticos. Vitaminas. Minerales. "24 hours recall".

Introducción

Para mantener la salud y la actividad es necesario consumir cantidades apropiadas de nutrientes. Es muy importante que la cantidad de energía ingerida esté de acuerdo con la energía gastada. Además, la ingesta de energía aportada por los alimentos en forma de carbohidratos, proteínas y grasa debe de estar distribuida adecuadamente a lo largo del día^{1,2}.

Entre la gente joven es frecuente omitir alguna comida o hacerla incompleta; por lo que es probable que su dieta no sea equilibrada, ni cubra todas las necesidades energéticas. Esto podría conducir a una ingesta insuficiente de algunos nutrientes, pues dietas de me-

NUTRITIONAL STATUS OF A POPULATION OF UNIVERSITY STUDENTS IN GALICIA

Abstract

In this work we have investigated the dietary habits of 107 university students in Northwest Spain. From the different types of questionnaires that exist, the "24 hours recall" has been elected. Biochemical analysis were carried out in blood and urine to complete the nutritional study. Our results indicate that the distribution of energy intake over the day is generally acceptable though in many cases a bigger breakfast would be advisable. The results of blood and urine analysis were in all cases within the corresponding normal ranges which means that there aren't any evidence of pathological alteration.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:131-132)

Key words: Dietary habits. Vitamins. Minerals. "24 hours recall".

nos de 1.800 kcal no cubren las RDAs para el calcio, hierro, iodo, tiamina, riboflavina y niacina, y es posible que los principios básicos no se encuentren en las proporciones correctas^{3,4}.

Material y métodos

En el presente estudio, se investigaron los hábitos alimenticios de 107 estudiantes universitarios, 78 mujeres y 29 hombres, de edades comprendidas entre 20-28 años del noroeste de España. De los diferentes tipos de cuestionarios que existen se usó el "24 hours recall", que abarca el consumo del día anterior a la entrevista, haciendo una revisión cronológica de la ingesta desde la mañana a la noche. Cada individuo cumplimenta tres encuestas referidas a tres días alternos de la semana, uno de los cuales tiene que corresponder al domingo. Para el tratamiento de los datos de la encuesta se utilizó la base de datos Nutritionist III versión 7.0, que incluye las tablas de composición de los alimentos facilitando la obtención de resultados descriptivos y analíticos⁵⁻⁷.

Correspondencia: M. González.

Recibido: 11-XII-1998.

Facultad de Farmacia.

Universidad de Santiago de Compostela

15706 Santiago de Compostela

Recibido: 11-XII-1998.

Aceptado: 10-I-1999.

Para completar el estudio nutricional se llevaron a cabo pruebas bioquímicas que pueden indicar baja, correcta o excesiva ingesta de un nutriente o una función deteriorada de su metabolismo. Los datos bioquímicos se obtuvieron a partir de muestras de sangre (n = 53) para la determinación de creatin-proteín-quinasa (CPK), urea, ácido úrico, calcio y glucosa, y muestras de orina (n = 51) para la determinación de glucosa, proteína, cuerpos cetónicos, bilirrubina y urobilinógeno de alumnos encuestados que voluntariamente se prestaron a ello.

Discusión

La distribución calórica de las comidas a lo largo del día, se encuentra que sólo un 16% corresponde al desayuno, un 43% a la comida del mediodía y un 28% a la cena. El porcentaje de kcal aportado por la merienda se sitúa en un 10% y las ingestas realizadas a otras horas del día en un 3%. En general, la distribución del aporte de energía a lo largo del día es aceptable, aunque convendría reforzar el desayuno.

Los resultados obtenidos indican una excesiva ingesta de grasas y, en menor medida, también en proteínas (Fig. 1), en detrimento de los hidratos de carbono⁸.

La ingesta calórica no es el único dato a tener en cuenta, ya que siendo apropiada en valores absolutos, hay un porcentaje elevado de calorías procedentes de lípidos frente al de hidratos de carbono que es inferior a las proporciones establecidas.

Como se muestra en la tabla I el aporte en algunos universitarios de calcio, hierro, vitamina D y ácido fólico no cubre las raciones recomendadas^{9,10}.

Los índices bioquímicos obtenidos en sangre muestran un CPK dentro del rango normal ($7,4 \pm 27,3$ IU/L) y lo mismo ocurre para la urea ($13,9 \pm 3,4$ mg/dl), ácido úrico ($4,5 \pm 1,3$ mg/dl), calcio ($9,0 \pm 0,8$ mg/dl) y glucosa ($92,0 \pm 10,5$ mg/dl). Los índices bioquímicos obtenidos en orina se encontraron dentro de los parámetros normales. Todas estas determinacio-

nes bioquímicas no indican indicio de alteración patológica¹¹.

Tabla I

Ingesta media de vitaminas y minerales junto con las RDAs de cada sexo

	Ingesta media	RDA (-)
Calcio (mg/día).....	1.096 ± 443	1.200-1.200
Hierro (mg/día).....	$15,25 \pm 6,5$	15-10
Iodo (μ g/día).....	$293,8 \pm 230,8$	150-150
Vitamina D (μ g/día).....	$6,13 \pm 5$	10-10 σ
Vitamina C (mg/día).....	$103,3 \pm 58,4$	60-60
Vitamina B ₁₂ (μ g/día).....	$5,20 \pm 3,7$	2-2
Acido fólico (μ g/día)	$177 \pm 69,1$	200-200

Bibliografía

- Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Quintas E, Navia B y Requejo AM: Influencia de la cantidad y tipo de carbohidratos consumidos en la regulación del peso corporal. *Rev Clin Esp*, 1997, 197(9):635-639.
- Rogers L, Resnick MD, Mitchell JE y Blum RW: The relationship between socioeconomic status and eating-disordered behaviours in a community sample of adolescent girls. *Int J Eat Disord*, 1997, 22(1):15-23.
- Weltens DC, Kemper HCG, Post GB y Van-Staveren WA: Relative validity of 16-year recall of calcium intake by a dairy questionnaire in young Dutch adults. *J Nutr*, 1996, 126(11):2848-2850.
- Gibson RS, Donovan UM y Heath AL: Dietary strategies to improve the iron and zinc nutriture of young women following a vegetarian diet. *Plants, Food Human Nutr*, 1997, 51(1):1-16.
- Linusson EEI, Sanjur D y Erickson EC: Validating the 24-hour recall method as a dietary survey tool. *Arch Latinoam Nutr*, 1974, 24:277-294.
- Alcoriza J, De Cos AI, Gómez AM y cols.: Raciones estándar de materias primas y recetas culinarias para uso de encuestas alimentarias. Servicio de E. y Nutrición. *Nutr Clin*, 1990, 10(2). Madrid.
- Andújar Arias MM, Moreiras-Varela O y Gil Extremera F: Tablas de composición de alimentos. Madrid, 1980.
- De la Montana J y López M: Study of the food habits of the university population of the campus of Orense. *Alimentaria*, 1996, 34(278):71-75.
- Ortega RM, Requejo AM, Sánchez-Muñoz, FJ y cols.: Concern about nutrition and its relation to the food habits of a group of young university students from Madrid (Spain). *Z Ernährungswiss*, 1997, 36(1):16-22.
- Schloss I, Kidd MS, Tichelaar HY, Young GO y O'Keefe SJ: Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured west coast fishermen. *S Afr Med J*, 1997, 87(2):152-158.
- Georgiou C, Betts N, Hoos T y Glenn M: Young adult exercisers and non exercisers differ in food attitudes, perceived dietary changes, and food choices. *Int J Sport Nut (USA)*, 1996, 6(4):402-413.

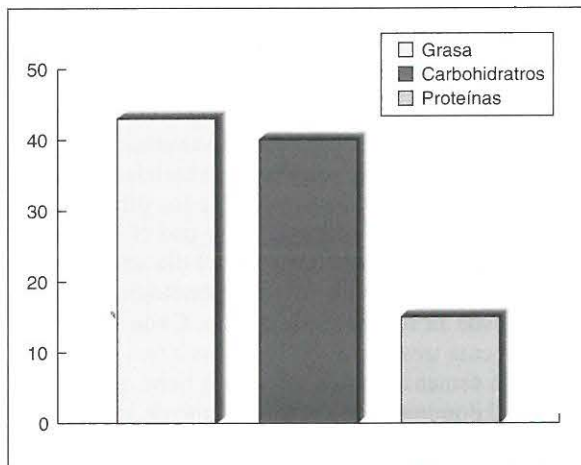


Fig. 1.—Porcentaje de calorías debida a la ingesta de los principios activos.

Original

Ingesta de lípidos en la población universitaria del noroeste de España, evaluación de su perfil hepático y del colesterol sérico

M. González, B. Caride, T. Nóvoa, O. Montero, M.^a A. Lamas y M.^a C. Taboada

Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

Resumen

Con el presente estudio se pretendió caracterizar la dieta de los estudiantes universitarios del norte de España, prestando una atención especial a la ingesta de lípidos y de fibra. Se suministró un cuestionario el "24 hours recall" para estudiar los hábitos dietéticos de una población de estudiantes universitarios. Se analizó también su perfil hepático, así como los niveles de colesterol en suero.

La ingesta media de energía se sitúa en 2.482 ± 984 kcal/persona/día. La ingesta de lípidos resultó ser de un 43,6% de los principios inmediatos, encontrándose un predominio de las grasas saturadas y monoinsaturadas, la ingesta de colesterol resultó ser elevada y el consumo de fibra presentó unos valores bajos. En cuanto al perfil hepático obtenido se encuentra dentro del rango normal.

Los resultados obtenidos podrían considerarse como un riesgo en el futuro, debido a la ingesta inapropiada de algunos componentes de la dieta.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:133-134)

Palabras clave: Grasa. Colesterol. Fibra. "24 hours recall". Función hepática.

Introducción

La elevada incidencia de la arteriosclerosis y el infarto de miocardio en los países industrializados está relacionada con numerosos factores, y uno de los más importantes es la dieta, principalmente en lo que afecta al metabolismo lipídico y a los niveles de colesterol en suero¹⁻³.

Una serie de estudios epidemiológicos realizados en los países desarrollados, revelan que existe una correlación entre la incidencia de la mortalidad debida a las enfermedades cardiovasculares con el consumo de alimentos de origen animal de elevado contenido en

INGESTION OF LIPIDS IN THE UNIVERSITY POPULATION OF THE NORTH EAST OF SPAIN, EVALUATION OF THEIR LIVER PROFILE AND SERUM CHOLESTEROL

Abstract

In the present study we tried to characterise the diet of university students in Northwest Spain, paying particular attention to lipids and fibre intake. We administered a 24 hour recall dietary-habits questionnaire. Saturated and monounsaturated fats predominated, with the intake of polyunsaturated fatty acids being considerably lower. Mean daily cholesterol intake was in most cases in excess of the recommended maximum and mean fibre intake showed a considerable variation among individuals. The obtained hepatic profile is found within normal range. The calories provided by the diet result adapted in half of the studied population approximately, while the fourth part does not cover the recommended quantity. These results could be considered a risk in the future.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:133-134)

Key words: Fat. Cholesterol. Fibre. "24 hours recall". Hepatic function.

ácidos grasos saturados y la concentración de colesterol sérico. También se ha podido observar un incremento de la incidencia del cáncer de colon, asociado con una dieta rica en grasa y pobre en fibra^{4,5}. Por tanto, una nutrición adecuada es esencial para el desarrollo y normal funcionamiento de todos los órganos, reproducción, crecimiento y el fortalecimiento del sistema inmunitario.

Material y métodos

Se caracterizó la dieta de estudiantes universitarios del noroeste de España, presentando una particular atención a su composición lipídica (grasa saturada, monoinsaturada, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales y colesterol) y su ingesta de fibra. Para ello, se realizó una encuesta alimentaria de "24 hours recall" a 107 alumnos de la Universidad de Santiago de Compostela, con el fin de conocer su estado nutricional y así relacionarlo con su estado de salud; por lo

Correspondencia: M. González
Departamento de Fisiología.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Santiago de Compostela.
15706 Santiago de Compostela.

Recibido: 11-XII-1998.

Aceptado: 3-II-1999.

que se evaluó el perfil hepático y el colesterol sérico de los encuestados. La cantidad de cada nutriente se estandariza en gramos, utilizando para ello tablas de composición de los alimentos, raciones estándar y recetas culinarias para uso de encuesta⁶, así como un archivo fotográfico⁸. Los datos bioquímicos (colesterol sérico, GOT (glutamato-oxalacetato-transaminasa), GPT (glutamato-piruvato-transaminasa), proteínas totales, bilirrubina y albúmina) se obtuvieron a partir de muestras de sangre (n = 53) de alumnos encuestados que voluntariamente se prestaron a ello.

Discusión

La ingesta media de energía en el colectivo objeto de estudio se sitúa en 2.482 ± 984 kcal/persona/día. La ingesta lipídica resultó ser de un 43,6% de los principios inmediatos, encontrándose un predominio de grasas saturadas y monoinsaturadas, mientras que la de los ácidos grasos poliinsaturados es significativamente menor. La media del contenido de colesterol en la dieta es de $535,3 \pm 253,5$ mg/día, valores que superan las recomendaciones nutricionales que sitúan el límite en 300 mg/día (Fig. 1).

El nivel medio de colesterol total en suero ($169,7 \pm 32,2$ mg/dl) muestra un valor inferior al considerado como factor de riesgo cardiovascular⁹. Aunque la ingesta media de fibra es de $14,5 \pm 5,7$ g/día, se observaron grandes variaciones interindividuales.

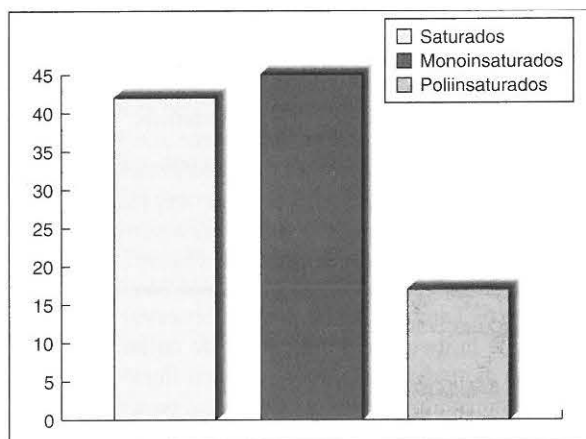


Fig. 1.—Porcentaje de calorías ingeridas debidas a los diferentes ácidos grasos.

Los niveles de colesterol total del suero se encuentran dentro de los recomendados, pero la ingesta de colesterol es elevada lo que se puede considerar como un riesgo en el futuro^{10,11}. Todo lo contrario ocurre con la fibra, cuya ingesta debe incrementarse, ya que en algunas enfermedades degenerativas podría estar implicado un bajo consumo de la misma.

El perfil hepático obtenido se encuentra dentro del

rango normal, lo que nos indica que la población estudiada no presenta síntomas de alteración hepática.

Las calorías aportadas por la dieta resultan ser ade-

Tabla I

Indicadores de la función hepática

	Valor experimental	RDA
GOT (UI/L).....	23,4 ± 4,9	0-37
GPT (UI/L).....	23,8 ± 7,9	0-35
LDH (UI/L).....	245 ± 52,8	230-400
Proteínas-T (g/dl).....	7,9 ± 0,6	6,7-8,3
Bilirrubina-T (g/dl).....	0,7 ± 0,5	0,2-1
Albúmina (g/dl).....	5,5 ± 0,7	3,8-5,1

GOT (glutamato oxalacetato transaminasa),
GPT (glutamato piruvato transaminasa),
LDH (lactato deshidrogenasa).

cuadas en aproximadamente la mitad de la población estudiada, mientras que la cuarta parte no cubre la cantidad recomendada.

Bibliografía

1. Zepheir EM, Ballew C, Mokdad A y cols.: Intake of nutrients related to cardiovascular disease risk among three groups of American Indians: The Strong Heart Dietary Study. *Prev Med*, 1997, 26(4):508-515.
2. Parker DR, González S, Derby CA, Gans KM, Lasater TM y Carleton RA: Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Obes*, 1997, 21(2):103-109.
3. Fitch J, García RE, Moodie DS y Secic M: Influence of cholesterol screening and nutritional counselig in reducing cholesterol levels in children. *Clin Pediatr (USA)*, 1997, 36(5):267-272.
4. Gaard M, Tretli S y Loeken EB: Dietary factors and risk of colon cancer: a prospective study of 50,535 young Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev (UK)*, 1996, 5(6):445-454.
5. Schloss I, Kidd MS, Tichelaar HY, Young GO y O'Keefe SJ: Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured west coast fishermen. *S Afr Med J*, 1997, 87(2):152-158.
6. Andújar Arias MM, Moreiras-Varela O y Gil Extremera F: Tablas de composición de alimentos. Madrid, 1980.
7. Alcoriza J, De Cos AI, Gómez AM y cols.: Raciones estándar de materias primas y recetas culinarias para uso en encuestas alimentarias. Servicio de E. y Nutrición. *Nutr Clin*, 1990, 10(2). Madrid.
8. Jiménez Contreras JF, Lendoiro Otero RM, Meniño Oliveira MJ y cols.: Manual gráfico e contido nutricional de pratos galegos. Ed. Carrefour Galicia. Santiago de Compostela, 1993.
9. McCarron DA, Oparil S, Chait A y cols.: Nutritional management of cardiovascular risk factor. *Arch Internal Med*, 1997, 157(2):169-177.
10. Harats D, Chevion S, Nahir M, Norman Y, Sagee O y Berry EM: Citrus fruit supplementation reduces lipoprotein oxidation in young men ingesting a diet high in saturated fat: presumptive evidence for an interaction between vitamins C and E in vivo. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(2):240-245.
11. García A, Gutiérrez JM, Fernández S, Aparicio J y Menéndez-Patterson A: Dietary intervention in a hypercholesterolemic school-aged population from Northern Spain. *J Physiol Biochem*, 1996, 52(1):49-58.

Nota clínica

Fascitis necrotizante como complicación de gastrostomía endoscópica percutánea

P. Martínez, O. Sánchez-Vilar, M.^a J. Picón, M.^a A. Gonzalo, A. Badía*, A. Arés** y P. Riobó

*Servicios de Endocrinología y Nutrición, * Cirugía Digestiva y ** Neurología. Fundación Díaz. Madrid. España.*

Resumen

La fascitis necrotizante (FN) es una entidad clínica poco común. Describimos un caso asociado a la realización de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

(*Nutr Hosp* 1999; 14:135-137)

Palabras clave: Fascitis necrotizante. Gastronomía.

NECROTIZING FASCIITIS AS A COMPLICATION OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY

Abstract

Necrotizing fasciitis (NF) is a rare clinical entity. We describe a case associated with a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG).

(*Nutr Hosp* 1999; 14:135-137)

Key words: Necrotizing fasciitis. Gastrostomy.

Introducción

Desde su introducción en 1981, la PEG ha alcanzado una gran popularidad, siendo en la actualidad el segundo procedimiento realizado con más frecuencia en pacientes hospitalizados por vía endoscópica alta¹; su morbimortalidad es baja, sin embargo están descritas complicaciones con una elevada mortalidad. La paciente que presentamos desarrolló una FN tras la realización de PEG.

Caso clínico

Mujer de 71 años, trasladada a nuestro centro desde otro hospital a los 20 días de sufrir accidente cerebrovascular isquémico (ACVA) en territorio de la arteria cerebral media izquierda. Entre sus antecedentes personales destacaban diabetes mellitus (DM) tipo 2 de 10 años de evolución, con complicaciones micro y macroangiopáticas (retinopatía simple y ACVA sin secuelas 20 años antes), mal controlada con dosis má-

ximas de glibenclamida y acarbosa, hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, trombosis venosa profunda (TVP) postparto, tromboflebitis de repetición y alergia a antibióticos beta-lactámicos. Tras el ACVA, y antes de su ingreso en nuestro hospital, había tenido ingesta oral muy escasa, neumonía por aspiración y mal control tensional y glucémico, por lo que se inició insulino terapia. Al ingreso presentaba desconexión parcial del medio, que imposibilitaba la alimentación oral, afasia, parálisis facial central derecha y hemiparesia derecha, con reflejo plantar extensor derecho; el resto de la exploración física fue normal, salvo tumefacción de miembro inferior derecho, objetivándose 2 días más tarde trombosis venosa profunda, que fue tratada con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas. En esa fecha se inició igualmente nutrición enteral a débito continuo (NEDC) por sonda nasogástrica (SNG) con fórmula específica para DM (densidad calórica de 0,93 kilocalorías/ml, con 54% del valor calórico total como carbohidratos, 15% proteínas y 31% grasas, además de 15 g/litro de fibra soluble), en dosis progresivas hasta 2.000 cc/24 horas (h), calculando 25 kilocalorías (kcal)/kg de peso (peso estimado 80 kg). El día 30.º de evolución (tras el ACVA) se alcanzó el objetivo calórico; en analítica, proteínas totales 5,4 g/dl, albúmina 2,8 g/dl, prealbúmina 13 mg/dl (normal 10-40) y proteína unida al retinol (PUR) 3,7 mg/dl (normal 3-6), colesterol total 218 mg/dl, LDL-coleste-

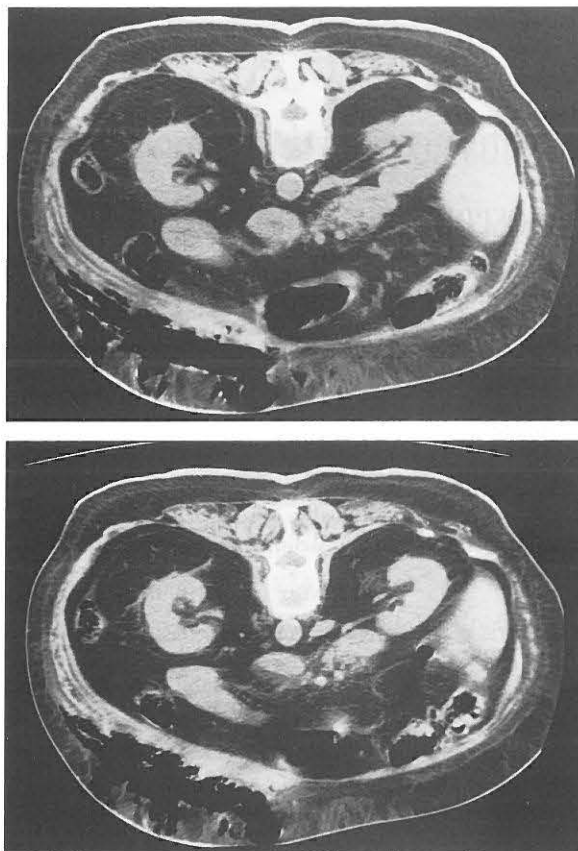
Correspondencia: Pilar Riobó Serván.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. de los Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Recibido: 29-XII-1998.
Aceptado: 30-I-1999.

rol 191 mg/dl, HDL-colesterol 17 mg/dl, triglicéridos 245 mg/dl, normalidad de la función renal y hepática, hemoglobina glicosida 8,9%. Las necesidades de insulina aumentaron de forma progresiva al instaurar soporte nutricional, por lo que se disminuyó el aporte a 1.600 cc/24 h, pese a todo llegó a requerir 1,65 unidades de insulina/kg de peso/día. En el día 43° de evolución se realizó PEG por la técnica de tracción (pull), sin profilaxis antibiótica al ser alérgica a beta-lactámicos. Ese mismo día inició tratamiento con furantoína por SNG al llegar resultado de urocultivo positivo para *Enterococcus* spp. y *Streptococcus agalactiae* grupo B. En las siguientes 48 horas presentó vómitos tras reiniciar NEDC que se resolvieron al administrar la furantoína disuelta en agua. Desde el día siguiente a la realización de la PEG presentó febrícula, con pico febril 5 días más tarde, objetivándose dolor y empastamiento en hipocondrio derecho que no englobaba la PEG, leucocitosis y neutrofilia. Se suspende entonces furantoína y NEDC, iniciando metronidazol y gentamicina intravenosa (i.v.). En el día 51° la tomografía axial computarizada (TC) muestra celulitis enfisematosa (imágenes 1 y 2), sustituyéndose los antibióticos anteriores por clindamicina i.v. para cubrir infección por *Clostridium* y flora mixta aerobia-anaerobia. En los hemocultivos creció *Staphylococcus aureus* meticilina-sensible y flora mixta orofaríngea, que eran sensibles a clindamicina. Se realizó desbridamiento en el día 51°, con nuevas limpiezas de la herida los días 56°, 60° y 65°. El día 53° se inicia nutrición parenteral total (NPT) por vena basilica mediante drum en brazo hemiparético, aportando 14 g de nitrógeno (N), 200 g de D-glucosa (se disminuyeron posteriormente a 160, pues requirió hasta 1,61 unidades de insulina/kg de peso) y 100 g de lípidos-solución de triglicéridos de cadena larga (TCL). En el día 54° reaparece febrícula, y en el 59° pico febril. En el día 65° se suspende clindamicina. La analítica muestra datos de desnutrición, con proteínas 5,4 g/dl, albúmina 1,4 g/dl, prealbúmina 4 mg/dl, PUR 1,9 mg/dl, por lo que se modifica la NPT, reniciándose NEDC. Se inicia vancomicina i.v. el día 66° al cultivarse *Staphylococcus aureus* multi-resistente (SAMR) en líquido de drenaje, retirándose drum al día siguiente, aportando ya por vía enteral 2.400 cc/24 h del producto indicado anteriormente. La vancomicina se suspendió a los 13 días (en ese momento, proteínas totales 5,6 mg/dl, albúmina 2,6 mg/dl y prealbúmina y PUR normales), pero fue necesario reanudarla en el día 81° por nuevo hemocultivo con crecimiento de SAMR, *Serratia marcescens* y flora mixta cutánea, añadiendo además gentamicina y metronidazol. Finalmente, en el día 113° se consideró resuelto el proceso, estando actualmente pendiente de alta.

Discusión

La PEG ha llegado a ser un procedimiento muy empleado en pacientes con dificultad para cubrir sus



Figs. 1 y 2.—TC abdominal que muestra destrucción de los diversos planos de la pared abdominal anterior, con gas en su interior.

requerimientos nutricionales a largo plazo (más de 6 semanas) mediante la ingesta oral normal (trastornos de la deglución por ACVA o enfermedades neurológicas degenerativas, tumores esofágicos, anorexia nerviosa...)¹. Se estima una incidencia de complicaciones leves del 7-13%, como infección del estoma, formación de tejido de granulación en la sonda de PEG, obstrucción o emigración de ésta hacia el intestino delgado; las complicaciones graves aparecen en un 1-4%, e incluyen aspiración, peritonitis, perforación, fístula gastrocutánea, etc.¹; desde 1986, además, se han publicado 8 casos de FN asociada²⁻⁸ (ninguno de ellos en hospitales españoles); éste es un proceso infrecuente que se asocia a traumatismos o heridas abdominales²⁻⁴, con una mortalidad que llega a 70% en algunas series. Se consideran factores de riesgo la edad avanzada, DM, arterioesclerosis y obesidad (reuniendo nuestra paciente todos ellos). En casos de alto riesgo habría que considerar la gastrostomía quirúrgica¹, pero habitualmente son esas condiciones las que también desaconsejan la cirugía. Para evitar complicaciones se recomienda extremar las condiciones de asepsia de la técnica, evitar la tensión excesiva al colocar la sonda^{3,5}, que puede facilitar la necrosis e infección del tejido subyacente, y la profilaxis antibiótica; en ninguno de los casos pu-

blicados (tampoco en el nuestro) se hizo profilaxis, pero no está admitido que ésta reduzca la tasa de infecciones; la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal aconseja hacer profilaxis, pero la paciente era alérgica a los fármacos recomendados (amoxicilina, cefalosporinas y ureidopenicilinas)⁹. Por último, se recomienda prestar atención a los datos clínicos de infección (fiebre, tumefacción, dolor...), considerando que en este caso, como en otros descritos^{4,5}, la zona afectada no englobaba el orificio de la PEG. Las pruebas de imagen pueden confirmar el diagnóstico^{3,4,10}, y debe tratarse precozmente con antibióticos (los gérmenes más comunes son *Streptococcus*, *Staphylococcus*, coliformes y anaerobios) y desbridamiento quirúrgico.

En resumen, la PEG no está exenta de riesgos; es necesario una selección cuidadosa de los pacientes, extremar las precauciones con la técnica quirúrgica y si es posible, y aunque los resultados no sean concluyentes, hacer profilaxis antibiótica. En esta paciente, en la que ya se había presentado una neumonía por aspiración, habiendo transcurrido 6 semanas desde su ACVA que hacían poco probable su recuperación y en un estado en el que no estaba indicada la gastrostomía quirúrgica, siendo además alérgica a beta-lactámicos, consideramos que a pesar de los factores de riesgo la PEG era la mejor opción.

Bibliografía

1. Safadi B, Marks J y Ponsky J: Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 1998, 8:551-568.
2. Person J y Brower R: Necrotizing fasciitis/miositis following percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc*, 1986, 32:309.
3. Cave D, Robinson W y Brotschi E: Necrotizing fasciitis following percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc*, 1986, 32:294-296.
4. Haas D, Dharmaraja P, Morrison J y Potts J: Necrotizing fasciitis following percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc*, 1988; 34:487-488.
5. Martindale R, Witte M, Hodges G, Kelley J, Harris S y Andersen C: Necrotizing fasciitis as a complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *JPEN*, 1987; 11:583-585.
6. Evans D, Bhandarkar D y Taylor T: Necrotizing fasciitis-A rare complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Endosc*, 1995, 27:627.
7. Korula J y Rice H: Necrotizing fasciitis and percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc*, 1987, 33:335-336.
8. Fox V, Scott A, Malas S, Duggan C y Leichtner A: Complications following percutaneous endoscopic gastrostomy and subsequent catheter replacement in children and young adults. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45:64-71.
9. Rey JR, Axon A, Budzinsky A, Kruse A y Nowak A: Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (E.S.G.E.) antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy*, 1998, 30:318-324.
10. Hussain A, Geddes A, Woolfrey S, Massey J y Cos J: The team approach to percutaneous endoscopic gastrostomy feeding. *Br J Hosp Med*, 1995, 54:308-312.

Nota clínica

Manejo nutricional en la enteritis r dica: a propósito de un caso

M. T. Criado, P. De Juana, N. Hillman*, A. Koning*, D. Del Olmo*, C. Vázquez*
y A. García-Alvarez**

*Servicio de Farmacia. * Servicio de Endocrinología y Nutrición. ** Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). España.*

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 46 años de edad, que ingresa en marzo de 1997 por un cuadro de desnutrición mixta severa. Describimos su historia clínica desde el diagnóstico de un carcinoma de endometrio en 1995, tratado con radioterapia, con el fin de determinar la etiología del cuadro de desnutrición tan severo, así como las distintas complicaciones que presentó a lo largo del ingreso que justifican las decisiones tomadas en la selección del soporte nutricional.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:138-141)

Palabras clave: Enteritis r dica. Malnutrición.

Introducción

La radioterapia representa un papel muy importante en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, pero a su vez presenta serios inconvenientes, como la enteritis r dica. El cuadro clínico característico de la enteritis r dica incluye principalmente obstrucción, malabsorpci n y diarrea, que a su vez conducen a distintos grados de desnutrición y a situaciones en las que se requieren intervenciones quirúrgicas. La nutrición parenteral total (NPT) permite corregir en cierta medida la desnutrición e incluso aplazar la cirugía. De cualquier modo, cuando es necesario abordar quirúrgicamente al paciente, es preciso que su estado nutricional sea lo más óptimo posible, y por ello, la selección del soporte nutricional va a ser decisiva.

Exposición del caso

Mujer de 46 años que ingresa en marzo de 1997 con un cuadro de desnutrición mixta severa. Año y

NUTRITIONAL MANAGEMENT RADICAL ENTERITIS: BASED ON A CASE

Abstract

We present a case of a 46-year-old woman who is hospitalized in March of 1997 for a picture of severe mixed malnutrition. We describe the clinical history since the diagnosis of an endometrium carcinoma in 1995, treated with radiation therapy, with the aim of determining the etiology of the severe malnutrition picture, as well as the different complications she presented in the course of her hospitalization that justify the decisions made in the choice of the nutritional support.

(*Nutr Hosp* 1999; 14:138-141)

Key words: Malnutrition. Enteritis.

medio antes fue diagnosticada de un carcinoma de endometrio, del que fue intervenida quirúrgicamente, y también tratada con radioterapia (6.500 rads) durante 25 sesiones. Un año después de dicha intervención precisa ser reintervenida por un cuadro de obstrucción intestinal, realizándose drenaje quirúrgico de un absceso, resección yeyunal con anastomosis yeyuno-c lica (a colon transversal) y dejándose una fístula enterocutánea quirúrgica del ileon y yeyuno distal desfuncionalizado.

El motivo del actual ingreso es la presencia de anorexia, episodios diarreicos, vómitos alimenticios, dolor abdominal y agravamiento de una pérdida progresiva de peso desde la última intervención quirúrgica (5 kg de peso en un mes).

Los datos antropométricos y analíticos al ingreso fueron los siguientes: Peso: 34,6 kg; Talla: 1,56 m; Pliegue Tricipital: 4,5 mm; CB: 15 cm; CMB: 13,4 cm; proteínas totales: 4,9 g/dl; albúmina: 2,6 g/dl; transferrina: 110 mg/dl; prealbúmina: 7,4 mg/dl; linfocitos: 540 mm³; Hgb: 10,9 g/dl; Hcto: 33,1%; VCM: 82,5 fl; HCM: 27,2 Pg; CHCM: 32,9 g/dl; colesterol: 81 mg/dl; Na: 130 mEq/l; K: 3,3 mEq/l; Cl: 86,4 mEq/l.

Ante este estado se inicia la administración de NPT (1.800 kcal/día, 13 g de N, 200 g de H de C y 75 g de lípidos), asociada a una dieta sin residuos, sin lácteos y sin sacarosa, y un suplemento enteral enriquecido en glutamina. A lo largo del primer mes de este soporte nutricional comienza a objetivarse un incremento

Correspondencia: M.^a Teresa Criado Illana.
Servicio de Farmacia.
Hospital Severo Ochoa.
Avda. Orellana, s/n.
28911 Leganés (Madrid).

Recibido: 11-I-1999.
Aceptado: 5-II-1999.

progresivo de parámetros de citólisis y colestasis hepática (AST: 124 μ /L, ALT: 239 μ /L, GGT: 323 μ /L, PA: 1.375 μ /L), por lo que, manteniendo el aporte enteral con glutamina, se reduce el aporte calórico parenteral a 840 kcal/día, y a administrar cíclicamente la NPT (días alternos). A las dos semanas de NP cíclica, se observa cierta mejoría en dichos parámetros (AST: 78 μ /L, ALT: 156 μ /L, LDH: 281 μ /L, GGT: 26 μ /L, FA: 942 μ /L), incrementándose el aporte calórico de la NPT (1.160 kcal/día).

En la séptima semana del ingreso aparece un episodio de sepsis asociado a catéter por *Cándida parapsilopsis*, que cursa con fiebre, leucocitosis y un empeoramiento de los tests bioquímicos de función hepática (AST: 173 μ /L, ALT: 345 μ /L, FA: 2.052 μ /L) y resolviéndose tras retirada del catéter central y tratamiento con anfotericina B.

En junio de 1997, cuatro meses tras el ingreso, ya estabilizada la paciente (afebril, sin antibióticos) y con mejor estado nutricional, (prot. totales: 6,5 g/dl; alb: 3,5 g/dl) se decidió intervenirla quirúrgicamente debido a la presencia de un cuadro oclusivo; se realiza resección intestinal a distintos niveles, quedando aproximadamente tres metros de yeyuno y eliminándose íleon terminal. En el postoperatorio, continúa con NPT (1.500 kca/día) exclusiva durante los primeros siete días, y después asociada a una dieta blanda. Veintidós días después de la intervención, y tras sucesivos episodios de dolor abdominal intenso y vómitos ocasionales, presenta un cuadro de obstrucción colónica que obliga a realizar una colostomía. El soporte nutricional durante este postoperatorio se realiza también con NPT (1.500 kcal/día), que va reduciéndose a medida que aumenta la ingesta oral (dieta de cocina y suplemento oral enriquecido en glutamina); no obstante fue preciso mantener el soporte parenteral hasta cuatro días antes del alta (agosto 1997). La situación clínica era normal exceptuando los parámetros hepáticos (AST: 234 μ /L, ALT: 641 μ /L, FA: 1.944 μ /L).

Discusión

La radioterapia puede producir en intestino delgado lesiones epiteliales, vasculíticas y linfáticas. La severidad de las mismas depende de la dosis total de radiación recibida, la localización y la cantidad de panículo adiposo subcutáneo y la movilidad intestinal. El inicio de la clínica puede ocurrir durante el primer año o demorarse muchos años. Estas lesiones consisten en úlceras, necrosis, estenosis y fístulas que dan lugar a cuadros suboclusivos, de obstrucción completa, hemorragias y/o perforación intestinal, que requieren intervenciones urgentes y resecciones que agravan aún más la situación digestiva y absorptiva intestinal con consecuencias nutricionales muy severas^{1,2}. En el caso de nuestra enferma, la recidiva tumoral fue descartada por ausencia de masa tumoral en TAC y marcadores tumorales negativos (CEA y CA 125). Por otra parte,

la clínica y los hallazgos quirúrgicos apoyan a la enteritis post-radiación como la causa fundamental de su deterioro nutricional, pues, tras un cuadro de diarrea y esteatorrea inicial, comienza al año de la radioterapia con episodios de anorexia (frente a la hiperfagia habitual en el intestino corto "puro"), náuseas, vómitos, cuadros severos suboclusivos (dolor abdominal tipo cólico seguidos de despees diarreicos) y llega a presentar una obstrucción intestinal total en la zona distal, es decir, la más cercana a la zona radiada que obliga a una segunda intervención. La enteritis actínica es una de las causas conocida de síndrome de intestino corto (SIC) en el adulto³; aún con 50% de colon funcionante, no cabe duda de que nuestra paciente, con 3 metros de yeyuno residual radiado y ausencia de íleon, tenía un SIC funcional secundario a radioterapia abdominal; el cuadro malabsortivo tras resección intestinal moderada causa esteatorrea, diarrea y malnutrición a largo plazo. Además la presencia de un asa ciega (asa intestinal de íleon, válvula ileocecal y colon ascendente abocada a piel), donde es muy probable que se produzca un sobrecrecimiento bacteriano, y por tanto malabsorción de grasa, de vitaminas liposolubles y vitamina B₁₂, contribuye a su severa desnutrición.

Dado que al ingreso la paciente presenta un cuadro importante de desnutrición mixta severa, malabsorción intestinal y sobre todo una ingesta oral insuficiente, se procede a la instauración de NPT. La NPT permite mantener una adecuada hidratación y provisión de nutrientes⁴, no obstante, su administración exclusiva durante un período prolongado, puede inducir la aparición de atrofia intestinal, hipoplasia del enterocito y disminución de la actividad enzimática intestinal⁵. A nuestra paciente no podíamos mantenerla exclusivamente con NPT, ya que estaríamos contribuyendo a un mayor deterioro de su ya afectado intestino. Por ello en los períodos en los que el tránsito intestinal era suficiente, se le administraba NE. La NE constituye una alternativa a la NPT, y presenta reconocidas ventajas sobre ésta como menor incidencia de complicaciones mecánicas, efecto trófico directo sobre la mucosa y menor número de complicaciones metabólicas⁶. Sin embargo la NE no constituyó una alternativa para nuestra paciente, por su limitada apetencia por cualquier tipo de preparado vía oral, por su negativa a recibir NE por sonda nasogástrica, y por la presencia de períodos de suboclusión intestinal que invalidaban la vía enteral hasta que no se resolvían. Por ello, se instauró un suministro de nutrientes por vía parenteral de 1.900 kcal/día (13 g de N, 200 g de H de C, y 75 g de lípidos) para iniciar anabolismo, paralelamente se introdujo un suplemento enteral por vía oral, constituido por los alimentos que más le apeteciesen (escasos) y por un preparado oligomérico rico en glutamina (300-600 kcal/día, según tolerancia). La glutamina hoy día se considera un aminoácido condicionalmente esencial en ciertos estados catabólicos y es reconocida como el más importante nutriente

de la mucosa intestinal y otras células de rápida replicación⁷.

Al ingreso, todos los parámetros de función hepática se encontraban dentro de los límites de la normalidad, pero a los 14 días del inicio de la NPT comienzan a alterarse, alcanzando valores típicos de un patrón bioquímico de colestasis y de cierta citólisis: AST: 124 µ/L, ALT: 239 µ/L, GGT: 323 µ/L, FA: 1.375 µ/L, Bil: 1,82 µ/L. Se descartó como posible etiología un origen vírico (serología negativa), así como una obstrucción biliar (ecografía biliar normal); además en ambos casos el incremento de los parámetros bioquímicos hepáticos no llegaba a alcanzar los picos típicos de estas dos situaciones^{8,9}.

El sobrecrecimiento bacteriano, es otro de los factores relacionados con la patogenia de la hepatopatía secundaria a NPT en pacientes sometidos a ayuno^{10,11}. En esta paciente es posible que contribuyese al daño hepático, debido al asa de íleon desfuncionalizada abocada a piel, aunque no fue mantenida a dieta absoluta salvo en los períodos de suboclusión intestinal.

La NPT es una causa frecuente de colestasis (10 al 90% de los pacientes^{12,13}). El grado de lesión es muy variable y se puede encontrar desde esteatosis con grasa periportal o afectación panlobular (similar al de la hepatopatía alcohólica) hasta fibrosis hepática. La afectación hepática en adultos suele ser moderada mientras que en niños puede existir fallo hepático fulminante y muerte. El patrón típico de la hepatopatía asociada a NPT es el de colestasis, con elevaciones séricas de GGT y de FA como indicadores más sensibles y específicos. La concentración de ALT puede incrementarse de 2,4 a 5 veces y la de bilirrubina de 0,25 a 2 veces¹³⁻¹⁵. Los factores implicados en la patogenia de la hepatopatía asociada a NPT son: exceso de energía; desequilibrios en la proporción de macronutrientes (glucosa, grasa); déficit de ácidos grasos esenciales y ciertos aminoácidos (glutamina, taurina y metionina); alteraciones hormonales secundarias al ayuno; sobrecrecimiento bacteriano; producción de hepatotoxinas...^{10,11,15}.

En nuestro caso, las alteraciones de los tests de función hepática pueden considerarse típicas de los asociados a la NPT, tanto por su relación en el tiempo respecto al inicio de la NPT, como por sus características. El estado nutricional previo al tratamiento con NPT es un factor determinante en el riesgo para desarrollar disfunción hepática^{13,16}. Nuestra paciente presentaba una desnutrición mixta severa y muy probablemente este factor estuviera contribuyendo al desarrollo de la hepatopatía. Posteriormente, también durante el episodio de sepsis se objetivó un empeoramiento de los tests bioquímicos de función hepática (incrementos importantes de AST: 173 µ/L, ALT: 345 µ/L y FA: 2.052 µ/L, mientras que la concentración de bilirrubina permanecía normal). En pacientes que reciben NPT, la incidencia de candidemia es de hasta el 16%¹⁷. La alteración más frecuente es el aumento de los niveles de FA que se observa en prácti-

camente el 100% de los pacientes, mientras que el incremento de bilirrubina y transaminasas indican progresión de la enfermedad¹⁸. Podemos, pues, considerar que las causas que han contribuido de forma más importante al daño hepático de la paciente son: el síndrome de asa ciega, la NPT y la sepsis por *Candida* sp.

El manejo de la paciente consistió en: reducir el aporte calórico de la NPT de 1.900 kca/día a 840 kcal/día y administración cíclica de la misma durante dos semanas^{15,19}; mantener un aporte de calorías por vía enteral con suplementos de glutamina (en los períodos en los que presentó tránsito intestinal) para ajustar el aporte calórico a sus requerimientos; descartar otras causas de afectación hepática, y tratar correctamente la sepsis por *Cándida* sp. De este modo se logró mejorar lo suficiente su estado nutricional, sin dejar por ello de ser marasmático, para intervenir quirúrgicamente la obstrucción intestinal que no se resolvía espontáneamente.

En los dos períodos de postoperatorio, se procedió a incrementar el aporte calórico de la NPT a 1.500 kcal/día debido al elevado grado de estrés que supusieron las dos intervenciones a la paciente. Cuando comenzó a presentar tolerancia oral, junto con los alimentos más indicados, se prescribió una dieta enteral rica en glutamina, para así reducir progresivamente el aporte calórico de la NPT.

Al alta se le recomendó hacer pequeñas ingestas sin líquidos cada 3 horas²⁰, pobres en grasas, y la limitación de lactosa y sacarosa según tolerancia, junto con un preparado comercial de 250 kcal dos veces al día y suplementos vitamínicos y minerales.

En las consultas posteriores al alta, la paciente presentó buen estado general, con notable mejoría radiológica y endoscópica de la colitis actínica, así como de los parámetros antropométricos (incremento de 3 kg de peso en los 3 meses siguientes) y bioquímicos.

Bibliografía

1. Beer WF, Fan A y Halsted CH: Clinical and nutritional implications of radiation enteritis. *Am J Clin Nutr*, 1985, 41:85.
2. Welch D: Nutritional consequences of carcinogenesis and radiation therapy. *J Am Diet Assoc*, 1981, 78:467-471.
3. Chan MF y Klein S: Short bowel syndrome. En: Rombeau JL, Rolandelli R (eds.). WB Saunders. 3.ª ed. Philadelphia, 1997; 575.
4. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K y cols.: Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendation for future research directions. *JPEN*, 1997, 21:133-156.
5. Rombeau JL y Lew J: Nutritional metabolic support of the intestine: implications for the critically ill patient. En: Kinney JM, Tucker HN (eds.): Organ metabolism and nutrition: ideas for future critical care. Raven Press. New York, 1994; 197.
6. Cataldi-Betcher EL, Seltzer MH, Slocum BA y Jones KW: Complications occurring during enteral nutrition support: a prospective study. *JPEN*, 1983, 7:546-552.
7. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA y cols.: The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res*, 1990, 48:383-391.
8. Kaplan LM y Isselbacher KJ: *Jaundice*. En: Isselbacher,

- Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper (eds.): *Harrison's principles of internal medicine*. New York, 1994; 226-231.
9. Isselbacher KJ: Bilirubin metabolism and hyperbilirubinemia. En: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper (eds.): *Harrison's principles of internal medicine*. New York, 1994; 1453-1457.
 10. Sax HC y Bower RH: Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN*, 1988, 12:615-618.
 11. Braxton C y Lowry SF: Parenteral nutrition and liver dysfunction. New insight? *JPEN*, 1995, 19:3-4.
 12. Abad La Cruz A, González Huix F, Esteve M, Fernández-Bañares F, Cabré E, Boix J, Acero D, Humbert P y Gassull MA: Liver function tests abnormalities in patients with inflammatory bowel disease receiving artificial nutrition: a prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition. *JPEN*, 1990; 14:618-621.
 13. Leaseburgue LA, Winn NJ y Schloerb PR: Liver test alterations with total parenteral nutrition and nutritional status. *JPEN*, 1992, 16:348-352.
 14. Ang SD y Daly JM: Potential complications and monitoring of patients receiving total parenteral nutrition. En: Rombeau, Caldwell (eds.): *Parenteral nutrition*. Philadelphia, 1986.
 15. Bashir RM y Lipman TO: Hepatobiliary toxicity of total parenteral nutrition in adults. *Gastroenterol Clin North Am*, 1995; 4:1003-1024.
 16. Martínez Tutor MJ, Alfaro Olea A, Brea Corral JM y Castaño Rodríguez AD: Disfunción hepática asociada a nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*, 1993; 1:22-29.
 17. Edwards JE: Candida species. En: Mandell, Douglas, Bennell (eds.): *Principles and practice of infectious diseases*. New York, 1995; 2289-2305.
 18. Odds FC: Disseminated candidosis. En: Odds (ed.): *Candida and candidosis: a review and bibliography*. London, 1988; 206-230.
 19. Beau P, Meyran E, Chassin J y Matuchawsky C: Cyclic parenteral nutrition in hospitalized patients: a 9 years experience. *Clinical Nutrition*, 1994, 13:22-28.
 20. Sturm A, Layer P y Goebell H: Short-bowel syndrome: An update on the therapeutic approach. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32:289-296.