

Revisión

Alimentación y cáncer colorrectal

F. Jorquera Plaza y J. M. Culebras Fernández

Sección de Aparato Digestivo y Servicio de Cirugía. Hospital de León. España.

Resumen

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente después del cáncer de pulmón en los varones y del cáncer de mama en las mujeres. Su prevalencia presenta una amplia variabilidad geográfica lo que sugiere, junto a evidencias epidemiológicas y experimentales, una notable participación de factores ambientales, fundamentalmente dietéticos, en su génesis. No se conoce qué componentes de la dieta influyen de una manera irrefutable en el riesgo de cáncer colorrectal, ni cómo condicionan las diferentes susceptibilidades genéticas de los individuos para ello. Conocemos, no obstante, el efecto protector que comporta el consumo de vegetales y el incremento del riesgo que ejerce el consumo de grasas saturadas y carne roja, sobre todo cuando se asocian a otros factores como dieta hipercalórica, obesidad, vida sedentaria o consumo de alcohol. La fibra, sin embargo, no acaba de demostrar el efecto reductor del riesgo que los estudios epidemiológicos le atribuían, posiblemente porque bajo esta denominación se incluyen sustancias bien distintas. Además, es muy difícil conocer el efecto de un nutriente aislado, ya que éstos están íntimamente enlazados en los alimentos. Hay que tener en cuenta también que muchas sustancias, como las plantas, contienen, junto a los nutrientes habituales, multitud de componentes con efectos desconocidos y que indudablemente influye el modo en que los alimentos son cocinados o consumidos. Una vida saludable con respecto al riesgo de padecer cáncer colorrectal debe incluir un consumo abundante de verduras, hortalizas y cereales completos, limitar el consumo de calorías sin que las grasas excedan del 30%, consumir pescado y pollo en vez de carne roja, evitar el alcohol y realizar ejercicio físico de modo regular.

(Nutr Hosp 2000, 15:3-12)

Palabras clave: Alimentación. Cáncer colorrectal. Dieta. Fibra.

Correspondencia: Francisco Jorquera Plaza.
Sección de Aparato Digestivo. Hospital de León.
Altos de Nava, s/n.
24071 León.
Correo electrónico: fjorquera@servitel.es

Recibido: 6-VII-1999.
Aceptado: 20-X-1999.

NUTRITION AND COLORECTAL CANCER

Abstract

Colorectal cancer is the most common tumor behind lung cancer in men and breast cancer in women. Its prevalence shows a wide geographic variability, which, along with epidemiological and experimental evidence, suggests a considerable participation of environmental factors, mainly dietary in its cause. It is not known which dietary components have an undisputed influence on the risk of colorectal cancer, nor how they condition the different genetic susceptibilities of the individuals. However, we do know of the protective action that consuming vegetables has, and the increased risk associated with saturated fats and red meats, especially when associated with other factors like a hypocaloric diet, obesity, sedentary life, or the use of alcohol. Fiber, however, has not proven the risk reducing properties that were attributed to it by epidemiological studies, possibly because this term encompassed several very different substances. Moreover, it is very difficult to know the effect of an isolated nutrient as these are intimately entwined in the foods. It should be kept in mind that many substances, like plants, as well as the usual nutrients, contain a large number of components with unknown effects and that the manner in which the foods are prepared or eaten, no doubt are of influence. A healthy lifestyle with regard to the risk of colorectal cancer, should no doubt include the consumption of large amounts of vegetables and whole cereals, a limit of the caloric intake with fats not exceeding 30%, to eat fish and chicken rather than red meat, to avoid alcohol, and to regularly partake of physical exercise.

(Nutr Hosp 2000, 15:3-12)

Key words: Nutrition. Colorectal cancer. Diet. Fiber.

Introducción

Menos del 5% de los tumores colorrectales tienen una fuerte carga genética: los relacionados con la poliposis adenomatosa familiar y con el cáncer de colon hereditario no polipósico. La gran mayoría son esporádicos y siguen la secuencia adenoma-carcinoma, en el curso de la cual se acumulan mutaciones en los oncogenes y en los genes supresores. Las causas del

cáncer colorrectal no han sido identificadas completamente pero hay hallazgos, en estudios epidemiológicos^{1,3}, experimentales^{4,6} y genéticos^{7,8} que sugieren que la génesis del cáncer de colon es el producto de complejas interacciones entre la susceptibilidad genética de cada individuo y carcinógenos, promotores e inhibidores. Las evidencias epidemiológicas involucran a factores ambientales, fundamentalmente dietéticos, en la patogenia del carcinoma colorrectal. La delección del gen *p53* en el cromosoma 17, por ejemplo, es común en los tumores colorrectales izquierdos, que son los que más se han relacionado con factores ambientales, mientras que esa delección es mucho menos frecuente en los carcinomas que afectan al colon derecho y al transversal⁹. Se considera que la dieta y otros factores ambientales pueden tener responsabilidad en el 85-90% de todos los casos, existiendo un estudio que otorga hasta un 30% del riesgo atribuible para padecer cáncer de colon a factores dietéticos¹⁰. No obstante, la larga duración de la carcinogénesis (entre 10 y 20 años en el caso del cáncer colorrectal) hace que la investigación acerca de la influencia de los factores genéticos o ambientales en la patogenia del cáncer colorrectal sea extremadamente difícil.

La incidencia de cáncer colorrectal presenta una amplia variabilidad geográfica, oscilando unas 20 veces a lo largo del mundo^{11,12}. Las mayores incidencias (25-35 por 100.000 habitantes) han sido descritas en Norteamérica, norte y oeste de Europa y Australia, mientras que las menores (1-3 por 100.000 habitantes) lo han sido en la India. Algunos movimientos migratorios sugieren que estas diferencias pueden ser explicadas por cambios en la dieta y en otros factores ambientales. Así, estudios de primera y segunda generación de japoneses inmigrantes en Hawai muestran unas tasas de mortalidad por cáncer de colon similares a las americanas, que son 2,5 veces superiores¹³. También se realizó un estudio en inmigrantes chinos de EE.UU. en el que se pudo apreciar un incremento del riesgo de cáncer colorrectal con la vida sedentaria y la dieta rica en grasas saturadas¹⁴.

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón en hombres y del cáncer de mama en mujeres. En EE.UU. se documentan alrededor de 152.000 nuevos casos de cáncer colorrectal, con 57.000 muertes al año por esta enfermedad¹⁵. En España, en 1994, el cáncer colorrectal supuso el 11,46% de todos los tumores malignos, con 10.000 muertos por esta causa y una tasa de mortalidad bruta de 25,8 por 100.000 habitantes. Se calcula que en nuestro país, en 1992, se perdieron 9.085 años de vida por cáncer colorrectal, con una media de 13 años de vida perdidos por cada individuo afectado¹⁶.

Breve historia

La asociación entre cáncer de colon y dieta ha sido observada en múltiples investigaciones^{17,18}. Burkitt¹⁸

apreció que, en comparación con el mundo desarrollado, donde el cáncer de colon es el segundo más prevalente, en África, sin embargo, es poco frecuente. La dieta en los países subdesarrollados tiende a ser rica en vegetales, frutas, carbohidratos y fibra, en contraste con la que caracteriza a los países occidentales que es rica en grasas y pobre en fibra.

La historia del control y prevención del cáncer está caracterizada por el retraso entre la adquisición de nuevos conocimientos y su aplicación universal. De ello hay tres ejemplos significativos: el primero se refiere al test de Papanicolaou que, perfeccionado en 1943, no fue utilizado extensamente en la práctica clínica hasta el inicio de los años 70¹⁹. Otro ejemplo es la mamografía, que como prueba de *screening* se probó como válida a finales de los años 50, mientras que su uso rutinario no se promovió hasta 1985, cuando fue recomendada en el programa de detección del cáncer de mama de la American Cancer Society²⁰. En cuanto al tabaco, ya en 1964, desde diferentes estamentos médicos, se advertía acerca de su fuerte asociación con el cáncer, aunque no fue hasta finales de los 80 cuando se emplearon múltiples estrategias para el control del hábito tabáquico^{21,22}. El mismo retraso comentado anteriormente se advierte cuando se habla de dieta y prevención del cáncer, ya que el primer estudio que relaciona dieta y cáncer apareció en 1913. En los años 50 se comenzaron a describir asociaciones más concretas pero, hasta ahora, no se han llevado a cabo estrategias o recomendaciones claras por las organizaciones sanitarias sobre el tipo de dietas más aconsejables para disminuir la incidencia de algunos cánceres en los que hay evidencias de su relación con la alimentación (tabla I)²³.

En 1964, la Organización Mundial de la Salud preconizaba que la mayoría de los cánceres humanos podían ser potencialmente prevenibles²³. A finales de los 70, Wynder y Got estimaban que la proporción de cánceres atribuibles a la dieta estaba alrededor del 40% en hombres y del 60% en mujeres, lo que para Doll y Peto hacía responsable a la alimentación de un 35% de las muertes por cáncer²³. En 1982, la Academia Nacional de Ciencias americana daba por hecho que los cánceres de la mayoría de las localizaciones estaban relacionados con la dieta²⁴. En 1989, la misma academia hacía notar cómo en los países mediterráneos, en donde se consumía una dieta recomendada a los americanos desde el punto de vista sanitario, las tasas de cánceres relacionados con la misma eran la mitad que en los Estados Unidos²⁵. En 1985, el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. fue el primero en relacionar cambios dietéticos específicos con posibles cambios en incidencia y mortalidad por cáncer. Sugería que el 35% de todos los cánceres podrían ser prevenidos con una dieta en la que las calorías en forma de grasa no superase el 30%, la fibra supusiese unos 20-30 gramos diarios y se consumiesen frutas y vegetales en abundancia. De llevarse a cabo estas

Tabla I
Relaciones supuestas entre dieta y cáncer

<i>Componentes</i>	<i>Riesgo</i>	<i>Posibles mecanismos</i>	<i>Tipos de cáncer</i>
<i>Grasa</i>	Aumenta	Puede afectar a la membrana celular y su fluidez, síntesis de prostaglandinas, receptores hormonales o producción de radicales libres mediante su peroxidación.	Colon, mama, recto, endometrio.
<i>Peso corporal y calorías</i>	Aumenta	El tejido graso puede almacenar carcinógenos. El exceso de energía puede incrementar la multiplicación celular. El metabolismo de hormonas en el tejido adiposo puede contribuir a la formación y crecimiento de tumores.	Colon, mama, próstata, endometrio, cérvix, riñón, tiroides.
<i>Fibra</i>	Disminuye	Acorta el tiempo de tránsito intestinal y puede contribuir a diluir o modificar los ácidos biliares y otros procarcinógenos en las heces.	Colon.
<i>Frutas y vegetales</i>	Disminuye	A través de varias vitaminas, minerales y otras sustancias de origen vegetal se puede promover el crecimiento del tejido epitelial. Desactivan carcinógenos, bloqueando la formación o neutralizando los radicales libres de oxígeno o peróxidos lipídicos. Inhiben los estados de iniciación o promoción. Revierten cambios cancerosos.	Pulmón, colon, mama, próstata, vejiga, cavidad oral, cérvix, estómago.
<i>Alcohol</i>	Aumenta	Actúa sinérgicamente con el tabaco para cánceres de cavidad oral, laringe y esófago. De modo independiente contribuye a la desnutrición. En relación con la desnutrición puede alterar la respuesta inmune.	Pulmón (con tabaco), mama, recto, cavidad oral, esófago.
<i>Comidas picantes, saladas, ahumadas o preparadas a la brasa</i>	Aumenta	Carcinógenos o precarcinógenos en los alimentos, algunos asociados con las altas temperaturas del cocinado. En el caso de la sal la afectación es de la mucosa gástrica, favoreciendo su atrofia y posteriormente la aparición de displasia.	Estómago, esófago.

recomendaciones se pensaba que en 15 años la mortalidad por cáncer podría descender un 8%²⁶.

De todas formas, hay que tener presente que la patogenia del cáncer colorrectal es multicausal, y en ella son tan importantes los factores genéticos predisponentes como los ambientales promotores y moduladores. Esto es importante subrayarlo porque es probable que al hablar de riesgo atribuible algunos autores estén sobrevalorando la influencia exclusiva de la dieta sobre la incidencia del cáncer colorrectal.

Fibra dietética

Dentro del término fibra dietética se engloban diferentes sustancias que tienen en común formar parte del esqueleto de las células vegetales, cuya estructura resiste a la digestión de las enzimas humanas. Incluye polisacáridos como celulosa, hemicelulosa, pectina, gomas o mucílagos y sustancias de origen no polisacárido como la lignina. Se encuentra en verduras, hortalizas, frutas, cereales, semillas y legumbres. Algunas como pectinas, gomas, mucílagos y ciertas hemicelulosas son hidrosolubles, mientras que otras como celulosas, ligninas y muchas hemicelulosas no lo son.

El potencial efecto protector de la fibra se ha atribuido a la reducción en la concentración de sustancias potencialmente carcinogénicas mediante el incremento del bolo fecal y el acortamiento del tiempo de tránsito intestinal. Mediante la dilución o la ligazón de los ácidos biliares primarios se impediría su conversión en ácidos biliares secundarios, que han sido reconocidos como potenciales carcinógenos en el colon²⁷. La fermentación de la fibra por las bacterias colónicas permite tanto la acidificación del pH colónico como la producción de ácidos grasos de cadena corta del tipo del butirato. Este pH bajo en el colon inhibe la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios. La fermentación colónica de la fibra libera calcio de la misma que puede ligarse a los ácidos biliares. Crecientes evidencias experimentales muestran que los ácidos grasos de cadena corta, y en especial el butirato, pueden tener un efecto de control sobre la proliferación de los colonocitos, induciendo apoptosis o influenciando el ciclo de progresión celular^{28, 29}.

La hipótesis de la fibra la propuso Denis Burkitt en 1969 al encontrar tasas bajas de cáncer colorrectal en africanos no urbanos que consumían dietas ricas en fibra³⁰. Sin embargo, tanto los estudios en animales co-

mo los realizados en humanos no son concluyentes, en parte por no ser comparables, al diferir en el diseño^{31, 32}. Dos meta-análisis de estudios caso-control encontraron una significativa reducción del cáncer colorrectal con el incremento del consumo de dieta con fibra^{32, 33}; sin embargo, estudios de cohortes no la encuentran^{34, 35}. Un estudio prospectivo reciente, llevado a cabo en casi 90.000 mujeres que fueron seguidas durante 16 años, no mostró ningún efecto protector con el consumo de fibra³⁶. Los cereales completos, a diferencia de los refinados, parecen tener un efecto positivo contra el cáncer de colon, achacándose esto a su contenido en fibra y almidones^{37, 38}. De todos modos, la disparidad de resultados en los diferentes estudios hace necesario seguir investigando en esta línea³⁹. Caygill y cols.⁴⁰, utilizando datos de la FAO entre 1961 y 1966, encuentran correlación entre la mortalidad por cáncer colorrectal y de mama y la ingesta de cereales y vegetales 20 años atrás. Sin embargo, no la encuentran cuando la vía de ingesta de fibra es la fruta o féculas de raíces como la patata, la remolacha o el boniato. Quizá la disparidad de resultados que se obtienen con la fibra, como sugieren algunos autores⁴⁰, se deba a que dentro de este término se engloban demasiadas sustancias, cada una de ellas con diferentes efectos. En ratas, por ejemplo, el salvado de trigo⁴¹ y no la peptina⁴², protege contra el efecto de inductores del cáncer colorrectal.

Grasa

Hay estudios epidemiológicos que encuentran asociación entre el consumo de grasa y la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal^{43, 44}, aunque los estudios caso-control aportan información equívoca acerca de esta asociación^{14, 45, 46}. El consenso de la OMS, que evaluó el papel de la nutrición en el cáncer colorrectal⁴⁷, concluyó que, aunque el consumo de grasa esté probablemente asociado con el riesgo de padecer cáncer colorrectal, no hay datos suficientes para identificar el papel que desempeñan tanto la grasa total como los diferentes tipos de la misma. Tanto estudios experimentales como humanos subrayan que el tipo de grasa puede ser importante, sobre todo en lo que concierne al cociente n-3/n-6 o $(n-9 + n-3)/n-6$, ya que se piensa que la dieta con grasa rica en n-6 puede incrementar la concentración de cocarcinógenos como los ácidos biliares secundarios en el colon²⁷. Ya había sido descrito previamente que la grasa en la dieta favorece la liberación de ácidos biliares primarios, que con el concurso de la flora colónica se transforman en ácidos biliares secundarios⁴⁸. Los ácidos grasos, particularmente en su forma ionizada, han demostrado, a nivel experimental, irritar el colon y desencadenar una respuesta inflamatoria local⁴⁹. Estos ácidos grasos incrementan la incorporación de timidina tritiada al DNA del epitelio colónico⁵⁰ e inducen la actividad ornitina decarboxilasa⁵¹. El aceite de pescado, sin embargo, parece tener un efecto protector, ya que dismi-

nuye la progresión a tumor en roedores tratados con carcinógenos⁵², decrece la proliferación celular en mucosa rectal en humanos⁵³ y parece proteger contra el efecto promotor de carcinogénesis colorrectal y de mama de la grasa animal⁵⁴.

El consumo de huevos, ricos en diversas sustancias bioactivas como el colesterol, ha mostrado, en algunos estudios, un incremento del riesgo de cáncer colorrectal. Quince estudios, entre estudios de cohortes y estudios caso-control, han evaluado dicha asociación⁵⁵. De once, nueve encuentran una asociación positiva, aunque sólo en tres la asociación es estadísticamente significativa. Seis de ocho que evalúan el riesgo de cáncer de recto encuentran también una asociación positiva, siendo estadísticamente significativa esta asociación en dos de ellos⁵⁵.

Ingesta proteica

La ingesta de altas cantidades de carne incrementa el amonio fecal y la concentración de compuestos N-nitrosos, que se consideran oncogénicos⁵⁶. A pesar de ello, no hay evidencias de una asociación clara entre la ingesta proteica y el cáncer colorrectal, existiendo estudios caso-control que muestran asociación^{57, 58}, mientras que otros no la encuentran^{46, 59}. En ningún estudio de cohortes existe asociación alguna^{34, 35}, aunque en el estudio de Willet se aprecia un mayor riesgo con el consumo de proteína animal contenida en la carne roja y una disminución del riesgo con el consumo de proteína de carne blanca, proteína vegetal o de pescado³⁴. Cuando se examina la relación entre el consumo de carne y el cáncer colorrectal se observa que la mayoría de los estudios caso-control (22 de 29) encuentran una asociación positiva, mientras que sólo 2 de los 5 estudios de cohortes la observan⁶⁰. Esta relación, cuando se analiza, se establece sobre todo con la carne roja^{34, 60}. Algo curioso al consultar la literatura sobre la influencia de la carne en el cáncer de colon son las diferencias existentes entre EE.UU. y Europa. En la revisión de Boutron y cols.⁶¹, 9 de 15 estudios caso-control descubren relación entre el consumo de carne y el cáncer colorrectal, pero ninguno de los que la detectan son estudios europeos. La falta de asociación sugerida al principio en Europa fue corroborada posteriormente en Italia⁶², Francia⁶³, Holanda⁶⁴, Noruega⁶⁵ y Gran Bretaña⁶⁶. Esto podría deberse a un menor consumo de carne en países europeos que en EE.UU., como ocurre en Gran Bretaña, pero en Francia o España no es así. Además, en Gran Bretaña el consumo de carne ha descendido un 25% en los últimos 30 años, a pesar de lo cual ha aumentado notablemente la incidencia de cáncer colorrectal⁶⁷. La razón de que en Europa, y sobre todo en países mediterráneos como España, exista un elevado consumo de carne roja sin las cifras de incidencia de cáncer colorrectal de EE.UU., podría explicarse por el mayor consumo de alimentos protectores como frutas, verduras, hortalizas, aceite de oliva y cereales.

Posiblemente, el poder protector de estos alimentos supera el mayor riesgo que supone el consumo de carne⁶⁷.

Vegetales

Hay fuertes evidencias epidemiológicas acerca del efecto protector de los vegetales frente al cáncer colorrectal⁶⁸. Este efecto también se ha comprobado en estudios caso-control para verduras y hortalizas, extendiéndose el efecto protector a las frutas⁶⁹. En un estudio caso-control desarrollado en Uruguay se encontró una reducción del riesgo de cáncer colorrectal con la ingesta de frutas, verduras y hortalizas, otorgando la mayor protección al consumo de plátanos⁷⁰. Las frutas y los vegetales, debido a su compleja estructura, tienen multitud de sustancias potencialmente anticarcinógenas como fibra, vitamina C, vitamina E, carotenos, folatos, flavonoides, selenio, indoles, fructo-oligosacáridos, isotiocianatos, etc. por lo que es difícil saber cuál o cuáles componentes tienen más responsabilidad en su efecto protector^{71, 72}. Posiblemente, los vegetales que más protección han mostrado contra el cáncer colorrectal han sido las crucíferas. Éstas son un grupo de vegetales que incluyen coles, berzas, brécol, coliflores, rábanos, nabos, colinabos que contienen anticarcinógenos potenciales como indoles, isotiocianatos o glucobrassicina⁷³, y que han mostrado tanto a nivel experimental⁷⁴ como clínico^{61, 75} su potencial preventivo. El efecto protector de frutas y vegetales se ha apreciado en pacientes con mayor riesgo de cáncer colorrectal como los que padecen colitis ulcerosa, se les han extirpado pólipos o han sido intervenido de cáncer colorrectal previamente⁷⁶. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que el bajo consumo de determinadas vitaminas de efecto fundamentalmente antioxidante, podría incrementar el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Sin embargo, los estudios caso-control que han investigado el papel de las vitaminas A, C, E y los β -carotenos en el cáncer colorrectal han reflejado resultados contradictorios, aunque en general los resultados coinciden con el estudio de Ocké y cols.⁷⁷, que analizan la ingesta media de vitaminas antioxidantes y la mortalidad por diferentes cánceres en 16 cohortes de 7 países. Estos autores encuentran, tras 25 años de seguimiento, una fuerte e inversa relación entre la ingesta de vitamina C y la mortalidad por cáncer de estómago, pero ninguna asociación con el cáncer colorrectal. Esto coincide con evidencias epidemiológicas que sugieren que la fruta protege más contra el cáncer de estómago que contra el cáncer colorrectal^{40, 78}. En un estudio randomizado ni los β -carotenos ni la combinación de vitaminas C y E redujeron la proporción de recurrencia de adenomas colónicos⁷⁹. Otra vitamina, aunque no antioxidante, el ácido fólico, se considera un agente protector potencial gracias a su efecto de metilación del DNA que interviene en los estadios precoces de la carcinogénesis^{80, 81}.

Calcio

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que las personas que toman menos calcio padecen más cáncer de colon⁸². Otros estudios han encontrado también una asociación inversa entre el calcio, la vitamina D y el consumo de leche con la mortalidad por cáncer colorrectal^{82, 83}. Hay tres estudios que muestran una relación inversa entre la vitamina D y el cáncer colorrectal⁸⁴⁻⁸⁶ mientras que otro no encuentra resultados similares⁸⁷. Se pensaba que el efecto protector del calcio lo podía realizar ligándose a cocarcinógenos como los ácidos biliares secundarios⁸⁸. Sin embargo, estudios epidemiológicos más recientes y muchos de los estudios caso-control y de los estudios de cohortes encuentran una ausencia de relación entre el consumo de calcio y el riesgo de carcinoma colorrectal⁸⁹.

Otros minerales

Hay estudios que otorgan al selenio, oligoelemento que participa en la actividad enzimática detoxificadora del hígado, un papel protector^{90, 91}. Esto se puede apoyar en estudios experimentales que encuentran una reducción de formación de criptas aberrantes en la mucosa intestinal con la administración de selenio, posiblemente al reducir las aminas aromáticas, que son potenciales carcinógenos⁹².

Se han encontrado evidencias de que el aumento del hierro de depósito se podía acompañar de un aumento del riesgo de carcinoma colorrectal. Un estudio cohorte que controló 14.000 personas durante 15 años encontró datos que sugerían que la exposición luminal a mayores cantidades de hierro aumentaba el riesgo para tumores proximales, mientras que el aumento del hierro sérico se asociaba a un incremento del riesgo de tumores más distales⁹³. En un reciente estudio caso-control no se encontraron datos que apoyasen lo anterior, pero sí se vio que la exposición luminal a elevadas cantidades de hierro, sobre todo cuando se asocia a una dieta rica en grasa, aumenta el riesgo⁹⁴.

Alcohol

Hay datos epidemiológicos que indican que el consumo de alcohol, incluso en cantidades discretas, incrementa el riesgo tanto de adenomas como de cáncer colorrectal. La asociación parece mucho más consistente para la cerveza y el cáncer de recto⁴⁷. En la mitad de los 34 estudios caso-control realizados se ha encontrado un elevado riesgo entre consumo de alcohol y cáncer colorrectal, con mucha frecuencia asociando bebedores de cerveza y cáncer de recto. De los 17 estudios de cohortes, en 6 no se aprecia asociación, en 5 esta asociación existe con el cáncer de recto y en los otros 6 con ambos, colon y recto. Es conveniente subrayar que incluso el consumo de cantidades bajas (10-40 g/d), especialmente en forma de cerveza, incrementa entre 1,5 y 5,6 veces el riesgo de cáncer de

recto y, en menor frecuencia, el cáncer de colon en ambos sexos^{95, 96}. No se conocen los mecanismos por los que el consumo de alcohol puede incrementar el riesgo de cáncer colorrectal.

Mutágenos alimentarios

Sugimura y Sato postularon que las aminos heterocíclicas, potentes mutágenos presentes en los alimentos cocinados, tenían responsabilidad en el cáncer de colon⁹⁷, lo que se veía apoyado por estudios en animales^{98, 99}. Un estudio caso-control mostró una *odds ratio* de 2,7 para el cáncer de colon y de 6 para el cáncer de recto entre los consumidores habituales de carne cocinada a la brasa a altas temperaturas¹⁰⁰; carne que cocinada de este modo es rica en aminos heterocíclicas.

Balance energético

Es difícil separar la ingesta calórica del consumo de grasa. Hay dos estudios de cohortes que no encuentran ninguna asociación entre la misma y el cáncer colorrectal^{34, 35}, mientras que hay estudios caso-control que aprecian que la ingesta calórica elevada se comporta como un factor de riesgo independiente para el cáncer colorrectal^{57, 58, 87}. La ingesta calórica excesiva en los pacientes con cáncer colorrectal parece asociarse con una vida sedentaria¹⁰¹, habiendo factores como la obesidad que también parecen incrementar el riesgo^{58, 102, 103}. En un estudio observacional longitudinal los individuos con un índice de masa corporal por encima del percentil 75 durante la adolescencia, tenían un incremento sustancial del riesgo de cáncer colorrectal en la edad adulta¹⁰⁴. Un estudio caso-control reciente pone de manifiesto cómo una mayor ingesta calórica total, ajustada a la actividad física, incrementa el riesgo de cáncer de colon, independientemente del origen de las calorías¹⁰⁵. Las personas que consumen una dieta alta en calorías pero rica también en fibra y calcio tienen un riesgo menor de cáncer de colon que las que consumen las mismas calorías pero con menos fibra y calcio. Una hipótesis unificadora ha sido propuesta recientemente para intentar explicar por qué diversos factores como la obesidad, el sedentarismo, el alcohol y una dieta típicamente occidental se han asociado al cáncer colorrectal^{106, 107} y también a cáncer de mama^{106, 108}. Esta hipótesis implica al hiperinsulinismo como nexo común, teniendo en cuenta, además, que la hiperinsulinemia puede estimular el crecimiento de tumores colorrectales y que estudios prospectivos recientes muestran un incremento significativo del riesgo de cáncer colorrectal en las personas que padecen diabetes mellitus¹⁰⁹.

Cocinado de los alimentos

Existen fuertes evidencias experimentales de que sustancias químicas derivadas del cocinado a altas temperaturas son carcinógenas en roedores¹¹⁰. A los

consumidores de carne cocinada a la brasa que, como hemos comentado anteriormente, puede proporcionar aminos heterocíclicos, se les ha encontrado un riesgo mayor de padecer cáncer colorrectal⁹⁴. Los alimentos ricos en grasas inducen mayor cantidad de aminos heterocíclicos de las proteínas de la carne y de otros promotores, debido a que el cocinado en grasa produce temperaturas mucho más altas que el cocinado en agua¹¹¹. En algunos estudios, esta mayor susceptibilidad se ha relacionado con poseer un fenotipo de acetilador rápido^{112, 113}.

Perspectivas

Aunque existen marcadas evidencias epidemiológicas que relacionan los hábitos dietéticos con el cáncer colorrectal, resulta muy difícil demostrar qué nutrientes o qué grupos de alimentos tienen mayor responsabilidad en este suceso. Las razones de esto son múltiples. Por un lado, el largo curso de la carcinogénesis, que suele necesitar más de 20 años, hace muy difícil relacionar hábitos alimenticios mantenidos tanto tiempo atrás con los tumores aparecidos en el momento del estudio. Se han elaborado para ello complejos cuestionarios dietéticos que incluyen multitud de parámetros y que dificultan la comparación de los resultados de la mayoría de los estudios al haber sido realizados con una metodología diferente. Hay que tener en cuenta, también, que estos cuestionarios adolecen de precisión y especificidad. Además, es muy difícil valorar el efecto de un nutriente aislado, ya que éstos están íntimamente enlazados en los alimentos en los que se encuentran¹¹⁴. Hay que tener en cuenta también que la presencia o ausencia de asociación con el cáncer colorrectal en una población dada puede deberse, en parte al menos, al modo en que los alimentos son cocinados o consumidos. También se echa de menos en la mayoría de los estudios el tener en cuenta las características físicas de los alimentos que, sin duda, son importantes en la respuesta fisiológica. Además de los nutrientes habituales, muchos alimentos, sobre todo en el caso de los vegetales, contienen multitud de sustancias que han demostrado en estudios *in vitro* y en estudios en animales potentes efectos que son difícilmente medibles en las dietas humanas⁶⁹.

Pero al margen de las dificultades en demostrar responsabilidades concretas, nadie cuestiona hoy en día el incremento del riesgo que suponen para el cáncer colorrectal dietas hipercalóricas, ricas en grasas o carnes rojas y pobres en vegetales y hortalizas, riesgo que sin duda se incrementa más si lo anterior se acompaña de una vida sedentaria, obesidad, o de ambas. No obstante, las recomendaciones para disminuir el riesgo (tabla II)⁴⁷ todavía son demasiado generales. Además, han de aplicarse sobre toda la población, dado que desconocemos qué parte de ella es genéticamente más susceptible y a qué niveles interaccionan genes y ambiente. Un interesante trabajo ponía de ma-

Tabla II**Recomendaciones dietéticas para reducir la incidencia de cáncer colorrectal**

Consumo elevado de vegetales y cereales completos, formando ambos una parte importante de la dieta.
 Consumo de pescado y pollo preferible al de carne roja.
 El consumo de alcohol no debe exceder de 20 g al día.
 Realizar ejercicio físico de forma regular y evitar el consumo de excesivas calorías

nifiesto cómo los tumores colorrectales que mostraban una sobreexpresión de la proteína p53 tenían una relación inversa con el consumo de vegetales como el repollo, mientras que los que no tenían una sobreexpresión de la proteína p53 tenían una relación directa con el consumo de carne roja¹¹⁵.

Hay pues mucho camino por andar, siendo necesario seguir investigando y buscando a nivel molecular los efectos que diferentes factores dietéticos ejercen sobre la secuencia adeno-carcinoma. Como el tiempo de carcinogénesis es muy largo, puede ser útil investigar los cambios en personas con susceptibilidad ya conocida para padecer cáncer colorrectal como son aquéllos a los que se les ha extirpado pólipos previamente. La determinación en los adenomas extirpados de la actividad de la proteincinasa C puede orientarnos hacia aquéllos con más riesgo de desarrollar cáncer¹¹⁶. Es también importante valorar los cambios producidos por diferentes dietas o nutrientes en biomarcadores intermedios que pueden sugerir una disregulación en el epitelio colónico como la incorporación de timidina tritiada o de bromodeoxiuridina¹¹⁷, o bien, cuantificar criptas aberrantes y microadenomas bajo distintas condiciones dietéticas^{118, 119}.

Avanzar en este sentido o abrir nuevos caminos requiere la participación de todos sin excepción. Epidemiólogos, clínicos, nutricionistas e investigadores básicos son, por tanto, fundamentales. Mientras tanto, una dieta rica en vegetales y cereales completos, una limitación de la ingesta calórica con las grasas reducidas al 30%, evitando el consumo de carne roja y alcohol y una actividad física continuada, son recomendaciones que, de seguirse, pueden tener un impacto importante tanto en la incidencia como en la mortalidad relacionada con cáncer colorrectal. Como comentaban Sanz y cols.¹²⁰ en una excelente revisión sobre la epidemiología del cáncer colorrectal, este tumor es un claro ejemplo de la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales en materia de investigación neoplásica. Por ello, además de fomentar la formación desde la escuela en los hábitos físico-dietético saludables comentados anteriormente, es preciso mentalizar a todos aquellos con responsabilidad en investigación para profundizar en este exclusivo modelo que supone el cáncer colorrectal.

Recientemente, estudios en animales^{121, 122} y en humanos^{123, 124} han mostrado que el uso regular de AI-

NES o salicilatos puede reducir tanto el número de pólipos colorrectales como el riesgo de padecer cáncer colorrectal hasta en un 40%^{125, 126}. El mecanismo por el cual esto ocurre no se conoce, aunque se especula con que la inhibición de la ciclooxigenasa-2 desvía el metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de nuevos eicosanoides del tipo de la 15-epi-LXB4¹²⁷. Estos eicosanoides tienen un efecto antiproliferativo potente, capaz de inhibir hasta en un 80% el crecimiento de una línea tumoral de células epiteliales¹²⁷. Podría suceder que dietas selectivas, con una composición determinada de grasa, provoquen efectos similares sobre el metabolismo del ácido araquidónico que salicilatos y AINES, de modo similar a cómo el aceite de pescado ejerce control sobre la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal¹²⁸⁻¹³¹.

Referencias

1. Correa P y Haenszel W: The epidemiology of large bowel cancer. En: Klein G, Weinhouse S (eds.): *Advances in cancer research*. New York: Academic Press, 1978: 26-41.
2. Burkitt DP: Fiber in the etiology of colorectal cancer. En: Winawer S, Schottenfeld D, Sherlock P (ed.): *Colorectal cancer: prevention, epidemiology and screening*. New York: Raven, 1980: 13-18.
3. Wynder EL y Reddy BS: Dietary fat and fiber and colon cancer. *Semin Oncol*, 1983, 10:264-272.
4. Freeman HJ, Spiller GA y Kim YS: A double blind study on the effect of purified cellulose dietary fiber on 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colonic neoplasia. *Cancer Res*, 1978, 38:2912.
5. Reddy BS, Engle A, Katsifis y cols.: Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res*, 1989, 49:4629-4635.
6. Reddy BS: Dietary fiber and colon carcinogenesis: a critical review. En: Vahouny GV, Kritchevsky D (eds.): *Dietary fiber in health and disease*. New York: Plenum, 1982: 265-286.
7. Willet W: The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature*, 1989, 338:389-394.
8. Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop DT y cols.: Common inheritance of susceptibility in colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. *N Engl J Med*, 1988, 319:533-537.
9. Bufill JA: Colorectal cancer. Evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*, 1990, 113:779-788.
10. Doll R y Peto R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 66:1191-1308.
11. American Cancer Society. *Cancer Facts and figures 1992*. Atlanta, GA (USA): ACS, 1992.
12. Muir C, Waterhouse J, Mack T y cols.: *Cancer incidence in five continents*. Vol 5. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer*, 1987; IARC Sci. Pub. n.º 88.
13. Haenzel W, Berg JW, Segi M y cols.: Large bowel cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst*, 1973, 51:1756-1779.
14. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M y cols.: Diet, physical activity and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82:915-926.
15. Mandel JS, Bond JH, Church TR y cols., for de Minnesota Colon Cancer Control Study. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *NE J Med*, 1993, 328:1365-1371.
16. Tárraga PJ: Diagnóstico precoz del cancer colorrectal: criba-

- dos poblacionales. En: Herreras JM, Mate J, Moreno R, Pérez J (eds.): *Gastro* 99. Ed. Acción Médica, SA. 1999: 115-120.
17. Wynder EL y Shigematsu T: Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 1967, 20:152-156.
 18. Burkitt DP: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 1971, 28:3-13.
 19. Breslow L, Agran L, Breslow DM y cols.: Cancer control: implications from its history. *J Natl Cancer Inst*, 1977, 59 (2 suppl):671-686.
 20. California cancer facts and figures. Oakland: *American Cancer Society*, 1992.
 21. National Cancer institute. Strategies to control tobacco use in the United States: a blueprint for public health action in the 1990s. Smoking and tobacco control monograph 1, Bethesda: US Department of Health and Human Services, 1991; *NIH publication* no 92-3316:33.
 22. US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's report on nutrition and health. Washington, DC: US Government Printing Office, 1988; *DHHS (PHS) publication* no 88-520210: 4-6, 177-247.
 23. Bal DG y Foerster SB: Dietary strategies for cancer prevention. *Cancer supplement*, 1993, 72:1005-1010.
 24. National Research Council, Committee on diet, nutrition and cancer, Assembly of life sciences. *Diet, nutrition, and cancer*. Washington, DC: National Academy Press, 1982.
 25. National Research Council, Committee on diet and health, food and nutrition board, Commission on life sciences. *Diet and health: implications for reducing chronic disease risk*. Washington, DC: National Academy Press, 1989: 12-8, 54-62, 593-613, 669-690, 701-703.
 26. Cancer control objectives for de nation: 1985-2000. *NCI monograph* 2. Bethesda: US Department of Health and Human Services, 1986: 4-5, 9, 20-22.
 27. Nagengast FM, Grubben MJAL y Van Munster IP: Role of bile acids in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer*, 1995, 31A:1067-1070.
 28. Hague A, Manning AM, Hanlon KA y cols.: Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large bowel cancer. *Int J Cancer*, 1993, 55:498-505.
 29. Scheppach W, Bartram HP y Richter F: Role of short-chain fatty acids in the prevention of colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 1995, 31A:1077-1080.
 30. Burkitt DP: Related disease, related cause? *Lancet*, 1969, II:1229-1231.
 31. Trock BJ, Lanza E y Greenwald P: High fiber diet and colon cancer: a critical review. *Prog Clin Biol Res*, 1990, 346:145-157.
 32. Trock BJ, Lanza E y Greenwald P: Dietary fiber, vegetables and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82:650-651.
 33. Howe GR, Benito E, Castelletto R y cols.: Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84:1887-1896.
 34. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA y cols.: Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Eng J Med*, 1990, 323:1664-1672.
 35. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ y cols.: Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*, 1994, 54:2390-2397.
 36. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA y cols.: Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med*, 1999, 21:169-176.
 37. La Vecchia C, Negri E, Decarli A y cols.: A case-control study of diet and colorectal cancer in Northern Italy. *Int J Cancer*, 1988, 41:492-498.
 38. Hill MJ: Cereals, cereal fibre and colorectal cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Eur J Cancer Prev*, 1997, 6:219-225.
 39. Jacobs DR, Slavin J y Marquart L: Whole grain intake and cancer: a review of the literature. *Nutr Cancer*, 1995, 24:221-229.
 40. Caygill CPJ, Charlett A y Hill MJ: Relationship between the intake of high-fibre foods and energy and the risk of cancer of the large bowel and breast. *Eur J Cancer Prev*, 1998, 7 (suppl 2):S11-S17.
 41. Barbolt TA y Abraham R: The effect of bran on dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1978, 157:656-659.
 42. Freeman HJ, Spiller GA y Kim YS: A double-blind study on the effects of differing purified cellulose and pectin fiber diets on 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colonic neoplasia. *Cancer Res*, 1980, 40:2661-2665.
 43. Armstrong B y Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975, 15:617-631.
 44. Rose DP, Boyar AP y Wynder EL: International comparisons of mortality rates for cancer of the breast ovary, prostate and colon, and per capita food consumption. *Cancer*, 1986, 58:2363-2371.
 45. Graham S, Marshall J, Haughey B y cols.: Dietary epidemiology of cancer of the colon in Western New York. *Am J Epidemiol*, 1988, 128:490-503.
 46. Tuyns AJ, Haelteman M y Kaaks R: Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer*, 1987, 10:181-196.
 47. Scheppach W, Bingham S, Boutron-Ruault MC y cols.: WHO Consensus statement on the role of nutrition in colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*, 1999, 8:57-62.
 48. Wargovich MJ, Baer AR, Hu PJ y Sumiyoshi H: Dietary factors and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 1988, 17:727-745.
 49. Wargovich MJ, Eng VS y Newmark HL: Calcium inhibits the damaging effects and compensatory proliferative effects of fatty acids on colon epithelium. *Cancer Lett*, 1984, 23:253-257.
 50. Bird RP, Schneider R, Stamp D y cols.: Effect of dietary calcium and cholic acid on the proliferative indices of murine colonic epithelium. *Carcinogenesis*, 1986, 7:1657-1661.
 51. Bull AW, Nigro ND y Marnett LJ: Structural requirements for stimulation of colonic cell proliferation by oxidized fatty acids. *Cancer Res*, 1988, 48:1771-1776.
 52. Minoura T, Takata T, Sakaguchi M y cols.: Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res*, 1988, 48:4790-4794.
 53. Bartram HP, Gostner A, Scheppach W y cols.: Effects of fish oil on rectal cell proliferation, mucosal fatty acids and PGE2-release in healthy subjects. *Gastroenterology*, 1993, 105:1317-1322.
 54. Caygill CP, Charlett A y Hill MJ: Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer*, 1996, 74:159-164.
 55. Steinmetz KA y Potter JD: Egg consumption and cancer of the colon and rectum. *Eur J Cancer Prev*, 1994, 3:237-245.
 56. Bingham S: Meat, starch and non-starch polysaccharides, are epidemiological and experimental findings consistent with acquired genetic alterations in sporadic colorectal cancer? *Cancer Lett*, 1997, 114:25-34.
 57. Potter JD y McMichael AJ: Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*, 1986, 76:557-569.
 58. Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Steineck G y cols.: Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study. *Int J Cancer*, 1990, 46:832-838.
 59. Kune S, Kune GM y Watson F: Case-control study of dietary etiologic factors: the Melbourne colorectal cancer study. *Nutr Cancer*, 1987, 9:21-42.
 60. Parnaud G y Corpet DE: Colorectal cancer: controversial role of meat consumption. *Bull Cancer*, 1997, 84:899-911.
 61. Boutron MC, Wilpart M y Faivre J: Diet and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*, 1991, 1 (suppl 2):1320.
 62. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C y cols.: Food groups and risk of colorectal cancer in Northern Italy. *Int J Cancer*, 1997, 72:56-61.

63. Faivre J, Boutron MC, Senesse P y cols.: Environmental and familial risk factors in relation to the colorectal adenoma-carcinoma sequence: results of a case-control study in Brugundy (France). *Eur J Cancer Prev*, 1997, 6:127-131.
64. Goldbohm RA, Van den Brand P, Van Veer PA y cols.: A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res*, 1994, 54:718-723.
65. Gaard M, Tretli S y Loken EB: Dietary factors and risk of colon cancer; a prospective study of 50.535 young Norwegian men and woman. *Eur J Cancer Prev*, 1996, 5:445-454.
66. HALS Study 1997. Personal communication by Dr M Whitchelow.
67. Hill MJ: Meat and colorectal cancer: What does the evidence show? *Eur J Cancer Prev*, 1997, 6:415-417.
68. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM y cols.: Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Ins*, 1992, 84:1491-1500.
69. Steinmetz KA y Potter JD: Vegetables, fruit and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control*, 1991, 2:427-442.
70. Deneo-Pellegrini HD, De Stefani E y Ronco A: Vegetables, fruits, and risk of colorectal cancer: a case-control Study from Uruguay. *Nutr Cancer*, 1996, 25:297-303.
71. Wargovich MJ: Diallyl sulfide: a flavor compound of garlic (*Allium sativum*) inhibits dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Carcinogenesis*, 1987, 8:847-851.
72. Steinmetz KA y Potter JD: Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc*, 1996, 96:1027-1039.
73. Wattenberg LW: Inhibition of carcinogenesis by minor nutrient constituents of the diet. *Proc Nutr Soc*, 1990, 49:173-183.
74. Michnovicz JJ y Bradlow HL: Induction of estradiol metabolism by dietary indole 3-carbinol in humans. *JNCI*, 1990, 82:947-949.
75. Kune S: An epidemiological study of colorectal cancers. *Diss Abstr Int (Sci)*, 1986, 47:566-567.
76. Matthew JA, Fellows IW, Prior A y cols.: Habitual intake of fruits and vegetables amongst patients at increased risk of colorectal neoplasia. *Cancer Letters*, 1997, 114:255-258.
77. Ocké MC, Kromhout D, Menotti A y cols.: Average intake of anti-oxidant (pro) vitamins and subsequent cancer mortality in the 16 cohorts of the seven countries study. *Int J Cancer*, 1995, 61:480-484.
78. Tuyns AJ, Kaaks R y Haelterman M: Colorectal cancer and the consumption of foods: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer*, 1988, 11:189-204.
79. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD y cols.: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1994, 331:141-147.
80. Cravo M, Mason JB y Dyal Y: Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in DMH-treated rats. *Gastroenterology*, 1991, 100:A356.
81. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E y cols.: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 1997, 57:1098-1102.
82. Sorenson A, Slattery M y Ford M: Calcium and colon cancer a review. *Nutr Cancer*, 1988; 11:135-145.
83. Emerson JC y Weihs NS: Colorectal cancer and solar radiation. *Cancer causes Control*, 1992, 3:95-99.
84. Garland C, Barrett-Connor E, Ross AH y cols.: Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19 year prospective study in men. *Lancet*, 1985, 1:307-309.
85. Garland CF, Garland FC, Shaw EK y cols.: Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer. Eight-year prospective study. *Lancet*, 1989, 2:1176-1178.
86. Pritchard RS, Baron JA y Gerhardsson de Verdier M: Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, 5:897-900.
87. Peters RK, Pike MC, Garabrant D y Mack TM: Diet and colon cancer in Los Angeles country, California. *Cancer Causes Control*, 1992, 3:457-473.
88. Newmark HL, Wargovich MJ y Bruce WR: Colon cancer and dietary fat, phosphate and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 72:1323-1325.
89. Bergsma-Kadijk JA, Van't Veer P, Kampman E y Burema J: Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology*, 1996, 7:590-597.
90. Schrauzer GN, White DA y Schneider CJ: Cancer mortality correlation studies: III. Statistical association with dietary selenium intakes. *Bioinorg Chem*, 1977, 7:23-34.
91. Garland M, Morris JS y Stampfer MJ: Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87:497-505.
92. Feng Y, Finley JW, Davis CD y cols.: Dietary selenium reduces the formation of aberrant crypts in rats administered 3,2-dimethyl-4-aminobiphenyl. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 157:36-42.
93. Wurzelmann JL, Silver A, Schreinemachers DM y cols.: Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, 5:503-507.
94. Kato Y, Dnistrian AM, Schwartz M y cols.: Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Int J Cancer*, 1999, 80:693-698.
95. Seitz HK, Simanowski UA y Osswald B: Gastrointestinal carcinogenesis: ethanol as a risk factor. *Eur J Cancer Prev*, 1992, 1 (suppl 3):5-18.
96. Kune GA y Vitetta L: Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer*, 1992, 18:97-111.
97. Sugimura T y Sato S: Mutagens-carcinogens in foods. *Cancer Res*, 1983, 43:2415s-2421s.
98. Nagao M y Sugimura T: Carcinogenesis factors in food with relevance to colon cancer developments. *Mutation Res*, 1993, 290:43-51.
99. Ohgaki H, Hasegawa H, Kato T y cols.: Carcinogenicities in mice and rats of IQ, MeIQ, and MeIQx. En: Hayashi Y, Nagao M, Sugimura T y cols. (eds.): *Diet, Nutrition and Cancer*. Tokio, 1986. Sci Soc Press: 97-105.
100. Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Peters RK y cols.: Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer*, 1991, 49:520-525.
101. Slattery ML, Potter J, Caan B y cols.: Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. *Cancer Res*, 1997, 57:75-80.
102. West DW, Slattery ML y Robinson LM: Dietary intake and colon cancer: sex and anatomic site-specific associations. *Am J Epidemiol*, 1989, 130:883-894.
103. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB y cols.: Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Int Med*, 1995, 122: 327-334.
104. Must A, Jacques PF, Dallal GE y cols.: Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study. *N Engl J Med*, 1992, 327:1350-1355.
105. Slattery ML, Caan BJ, Potter JD y cols.: Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol*, 1997, 145:199-210.
106. Shike M: Diet and lifestyle in the prevention of colorectal cancer: an overview. *Am J Med*, 1999, 106 (1A):11S-15S.
107. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN y cols.: Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 1997, 57:4787-4794.
108. Stoll BA: Association between breast and colorectal cancers. *Br J Surg*, 1998, 85:1468-1472.
109. Kim YI: Diet, lifestyle, and colorectal cancer: is hyperinsulinemia the missing link? *Ntr Rev*, 1998, 56:275-279.
110. Weisburger JH: Heterocyclic amines in cooked foods: possible human carcinogens. *Cancer Res*, 1993, 53:2422-2442.
111. Corpet D, Stamp D, Medline A y cols.: Promotion of colonic microadenoma growth in mice and rats fed cooked sugar or cooked casein and fat. *Cancer Res*, 1990, 50:6955-6958.
112. Roberts-Thompson IC, Ryan P, Khoo KK y cols.: Diet, acetylator phenotype and risk of colorectal neoplasia. *Lancet*, 1996, 347:1372-1374.
113. Welfare MR, Cooper J, Bassendine MF y Daly AK: Rela-

- tionship between acetylator status, smoking and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England. *Carcinogenesis*, 1997, 18:1351-1354.
114. Winn RJ y Levin B: Chemoprevention of colon cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1989, 3:65-73.
 115. Freedman AN, Michalek AM, Marshall JR, Mettlin CJ y cols.: Familial and nutritional risk factors for p53 overexpression in colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996; 5:285-291.
 116. Kopp R, Noelke B, Sauter G y cols.: Altered protein Kinase C activity in biopsies of human colonic adenomas and carcinomas. *Cancer Res*, 1991, 51:205-210.
 117. Isbell G, Hu PJ, Bauer A y cols.: Calcium modulation of mucosal proliferation in patients with sporadic adenoma or colon cancer. *Gastroenterology*, 1989, 96:A228.
 118. Carpet DE, Stamp D, Medline A y cols.: Promotion of colonic microadenoma growth in mice and rats fed cooked sugar or cooked casein in a fat. *Cancer Res*, 1990, 50:6955-6958.
 119. Roncucci L, Stamp D, Medline A y cols.: Identification and quantification of aberrant crypt foci and micro-adenomas in the human colon. *Human Pathol*, 1991, 22:287-294.
 120. Sanz JM, Ruiz JM y Alfaro J: Epidemiologia del cancer colorectal. *Med Clin*, 1992, 98:706-714.
 121. Dubois RN, Radhika A, Reddy BS y Entingh AJ: Increased cyclooxygenase -2 levels in carcinogen induced rat colonic tumors. *Gastroenterology*, 1996, 110:1259-1262.
 122. Williams CS, Luongo C, Radhika A y cols.: Elevated cyclooxygenase-2 levels in Min mouse adenomas. *Gastroenterology*, 1996, 111:518-523.
 123. Rigau J, Pique JM, Rubio E y cols.: Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis. *Ann Intern Med*, 1991, 115:952-954.
 124. Shuth O, Mettlin C y Petrelli NJ: Aspirin use, cancer and polyps of the large bowel. *Cancer*, 1993, 72:1171-1177.
 125. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE y cols.: Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res*, 1993, 53:1322-1327.
 126. Giovanucci E, Egan K, Hunter D y cols.: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*, 1995, 333:609-614.
 127. Claria J, Lee M y Sherhan CN: Aspirin-triggered lipoxins (15-epi LX) are generated by the human lung adenocarcinoma cell line (A 549)-neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation. *Mol Med*, 1996, 2:583-596.
 128. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, Burakoff R, Deschryver-keckemeti K, Gramlich TL y Becker W: Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1992, 116:609-614.
 129. Aslan A y Triadafilopoulos G: Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87:432-437.
 130. Hawthorne AB, Daneshmend TK y Hawkey CJ: Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomized controlled trial. *Gut*, 1992, 33:922-928.
 131. Belluzi A, Brignola C y Campieri M: New fish oil derivative for preventing clinical relapses in Crohn's disease: a double blind placebo controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 1995, 108:A781.

Original

Influencia de dos emulsiones grasas con distinta composición de triglicéridos sobre el metabolismo lipídico del paciente séptico

M.^a P. Chacón Castro*, G. Jiménez Sesé*, J. Salvadó Salvát**, P. Sabín Urquía***, C. Pascual Mostaza* y M. Planas Vilà****

* Servicio de Bioquímica. ** Servicio de Cuidados-Intensivos. *** Servicio de Farmacia. **** Unitat de Suport Nutricional. Hospital General Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. España

Resumen

Objetivo: Valorar en el paciente séptico ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI), los efectos sobre el metabolismo lipídico intravascular, de dos emulsiones grasas con idéntica concentración lipídica y distinta composición de triglicéridos, administradas como parte de la nutrición parenteral total (NPT). Una emulsión está compuesta por triglicéridos de cadena larga LCT (Intralipid® al 20%) (Grupo I) y la otra por una mezcla de triglicéridos de cadena media y larga MCT/LCT (1:1) (Lipofundina® al 20%) (grupo II).

Ambito: Hospital General Universitario Vall d'Hebrón. Unidad de cuidados intensivos, laboratorio de Bioquímica, unitat de suport nutricional y servicio de Farmacia.

Pacientes: Se han estudiado 12 pacientes sépticos que requerían NPT, los cuales, de manera aleatoria, han recibido durante 5 días una de las dos emulsiones lipídicas. Antes de iniciar la NPT y al finalizar la misma, se les practicó una extracción de sangre en la que se analizaron los componentes de las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL aisladas por ultracentrifugación y los parámetros básicos lipídicos y nutricionales.

Resultados: El análisis estadístico basal muestra que si bien los dos grupos no son comparables, la composición de las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL difiere en relación a los valores de referencia. A los 5 días de la NPT, el comportamiento metabólico de los dos grupos es distinto, el grupo I disminuye sus con-

INFLUENCE OF TWO FATTY EMULSIONS WITH A DIFFERENT TRIGLYCERIDE COMPOSITION ON THE LIPID METABOLISM OF THE SEPTICEMIC PATIENT

Abstract

Objective: To assess the effects on the intravascular lipid mechanism of fatty emulsions with an identical lipid concentration and a different triglyceride composition administered as part of the total parenteral nutrition (TPN) in septicemic patients hospitalized in the intensive care unit (ICU). One emulsion will be made up of long chain triglycerides, LCT (20% Intralipid®) (group I) and the other will be made up by a mixture of medium and long chain triglycerides, MCT/LCT (1:1) (20% Lipofundina®) (group II).

Area: Vall d'Hebron General University Hospital. Intensive care unit, Biochemistry laboratory, nutritional support unit, and Department of Pharmacy.

Patients: 12 septicemic patients who required TPN were studied, and these patients were randomly given one of the two lipid emulsions for a five day period. Prior to initiating the TPN and before ending it, blood samples were drawn for the analysis of the lipoprotein components VLDL, LDL, and HDL isolated by ultracentrifugation, and the basic lipid and nutritional parameters.

Results: The baseline statistical analysis shows that even though both groups are not comparable, the composition of the VLDL, LDL, and HDL lipoproteins differs from the reference values. After five days of TPN, the metabolic behavior of the groups is different, in group I the concentrations of reactive C protein (RCP) decreased as did the HDL phospholipids, while group II presented an increase in the plasma triglyceride levels, the VLDL cholesterol, the LDL triglycerides, and the HDL proteins.

Correspondencia: M.^a Pilar Chacón Castro.
Hospital General Universitario Vall d'Hebrón.
Laboratorio de Bioquímica. Unidad de Lípidos.
Paseo Vall d'Hebrón, 119.
08035 Barcelona.

Recibido: 2-IX-1999.
Aceptado: 3-X-1999.

centraciones de proteína C reactiva (PCR) y fosfolípidos de las HDL, mientras que el grupo II presenta un incremento en los valores de triglicéridos plasmáticos, colesterol de las VLDL, triglicéridos de las LDL, y proteínas de las HDL.

Conclusiones: Los pacientes sépticos presentan un patrón de lipoproteínas alterado que tiende a normalizarse después de 5 días de recibir emulsiones lipídicas.

(Nutr Hosp 2000, 15:13-17)

Palabras clave: *Lipoproteínas. Paciente séptico. Proteínas. Triglicéridos.*

Introducción

En los últimos años se ha empezado a utilizar en pacientes que reciben NPT, además del Intralipid® al 20%, ya usado desde los años 60, otra emulsión lipídica, la Lipofundina® al 20%. Teóricamente, esta última por la composición de sus ácidos grasos, supondría una mayor y más rápida disponibilidad energética¹. No obstante, aunque la cantidad de lípidos aportada por ambas soluciones es la misma, con la emulsión de Lipofundina® se suministra 1,4 veces más moléculas de triglicéridos que con la emulsión de Intralipid®, debido al menor peso molecular de la primera.

En este estudio prospectivo, aleatorio, abierto y paralelo se trata de evaluar los efectos sobre el metabolismo lipídico intravascular, de dos emulsiones grasas administradas como parte de la NPT, en pacientes sépticos ingresados en la UCI^{2,3}. Ambas soluciones aportan la misma cantidad de lípidos pero se diferencian en el patrón de ácidos grasos⁴. Una emulsión está compuesta exclusivamente de triglicéridos de cadena larga (LCT) Intralipid® y la otra una mezcla conteniendo (1:1) de triglicéridos de cadena media y de cadena larga (MCT/LCT) Lipofundina®. Las dos emulsiones contienen un 20% de lípidos y representan el 40% de las kilocalorías no proteicas de la NPT.

Esta concentración lipídica de las emulsiones, superior a la previamente existente al 10%, sigue presentando una mayor relación fosfolípidos/triglicéridos que la del quilomicrón natural (0,06 frente a 0,04). La composición lipídica de la emulsión grasa es un factor que influye en el aclaramiento plasmático de la misma^{5,6}. Si bien la presencia de fosfolípidos que se añaden como emulsificantes, aporta estabilidad, la clase de fosfolípidos y en especial la relación fosfolípidos/triglicéridos de una emulsión influyen en su proceso metabólico. La relación existente entre la concentración de fosfolípidos y triglicéridos en las emulsiones en estudio es, teóricamente semejante, pero la capacidad de aclaramiento de ambas emulsiones puede no serlo.

El presente trabajo clínico pretende comparar el metabolismo lipídico con especial referencia a la carga lipídica total e individualizada de las lipoproteínas,

Conclusions: Septicemic patients present an altered lipoprotein pattern that tends to normalize after 5 days of lipid emulsions administration.

(Nutr Hosp 2000, 15:13-17)

Key words: *Lipoproteins. Septicemic patient. Proteins. Triglycerides.*

en pacientes sépticos críticos a los que se les administra la emulsión Lipofundina al 20% o la emulsión Intralipid al 20% como parte del aporte calórico de la NPT durante 5 días.

Material y métodos

Pacientes. Se han incluido en el estudio 12 pacientes ingresados en la UCI por cuadro de sepsis y que requerían NPT. De manera aleatoria se les administró una de las dos emulsiones lipídicas. El grupo I (n = 6) recibió la emulsión lipídica Intralipid® al 20%, mientras que el grupo II (n = 6) fue tratado con la emulsión lipídica Lipofundina® al 20%. A su ingreso en UCI se cuantificó el Apache II y se valoraron los días de estancia y la mortalidad en UCI.

Criterios de inclusión: pacientes sépticos, adultos, ingresados en la UCI con necesidad de recibir NPT según los protocolos del hospital.

Criterios de exclusión: insuficiencia renal y hepática, dislipemia, diabetes insulino dependiente, haber recibido nutrición parenteral o tratamiento con Propofol® durante la semana previa a la inclusión y el estar incluidos en otro estudio.

Nutrición. La NPT, aportando 30,5 kcal/kg de peso/día, se administró de manera continua durante 5 días. El aporte calórico no proteico fue distribuido en un 60% en forma de hidratos de carbono y en un 40% en forma de lípidos. El aporte nitrogenado fue de 0,25 g/kg peso/día con una fórmula de aminoácidos de estrés. Se incluyó también el aporte diario de oligoelementos, vitaminas y electrolitos necesarios a cada paciente.

Controles analíticos. Basalmente, antes de iniciar la NPT y después de 5 días de administración de la misma se les practicó una extracción de sangre. La extracción de sangre se realizó en un tubo Vacutainer® sin anticoagulante y una vez en el laboratorio se centrifugó a 3.000 rpm durante 15 minutos. Una alícuota de suero se congeló, rápidamente, a -20 °C, para la determinación de ácidos grasos libres (NEFAS). Otra alícuota refrigerada a 4 °C se utilizó para el resto de las determinaciones.

Para la separación de lipoproteínas séricas al suero

se le añadió una solución conservante⁷ y se aislaron mediante ultracentrifugación secuencial⁸ en una ultracentrífuga Beckman L8M (Beckman Instruments Inc.) con un rotor TFT 45,6 de ángulo fijo. Sucesivamente se recogieron tres fracciones: la primera a una densidad < 1.006 g/ml que contiene las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL, otra a densidad < 1.063 g/ml que contiene las lipoproteínas de baja densidad, LDL, y otra a una densidad < 1.021 g/ml que contiene las lipoproteínas de alta densidad, HDL. El colesterol⁹,¹⁰ y los triglicéridos séricos y de las lipoproteínas se cuantificaron por métodos enzimáticos, CHOD-PAP y GPO-PAP, en un Hitachi 917 (Boehringer Mannheim, Mannheim Germany). Los fosfolípidos séricos y de las lipoproteínas, los NEFAS y el colesterol libre (COD-PAP) se midieron por métodos enzimáticos y suministrados los reactivos por Wako Chemicals GmbH (Germany). El colesterol esterificado se calculó porcentualmente a partir del colesterol total y del colesterol libre. La albúmina y las proteínas totales se determinaron mediante un método BCG y Biuret respectivamente, en un Hitachi 917 con reactivos Boehringer Mannheim (Germany). La prealbúmina se cuantificó por inmunonefelometría en un nefelómetro Array System de Beckman (Germany). La PCR por inmunturbidimetría en un Cobas Integra de Roche Diagnostics.

El tratamiento estadístico aplicado fue la t de Student, y se realizó mediante el programa estadístico SPSS. Se consideró significativo un resultado cuando la $p < 0,05$.

Discusión

A su ingreso en la UCI, el grupo I presentó un valor medio de Apache II de 21 ± 5 , mientras que en el grupo II era de 24 ± 3 . Los días de estancia media en la UCI fueron de $17 \pm 10,7$ y $14 \pm 7,9$ respectivamente,

y fallecieron 1 paciente del grupo I y 5 del grupo II. Esta diferencia en la mortalidad no fue estadísticamente significativa, debido probablemente al pequeño tamaño de la muestra.

En la tabla I se presentan los resultados basales de los parámetros lipídicos y proteicos séricos en los dos grupos de pacientes estudiados. Se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en las concentraciones séricas de colesterol total (113 ± 13 mg/dl para el grupo I y de 66 ± 28 mg/dl para el grupo II, $p < 0,01$), colesterol libre (63 ± 20 mg/dl para el grupo I y $35,5 \pm 16$ mg/dl para el grupo II, $p < 0,05$), y prealbúmina ($11 \pm 2,6$ mg/dl para el grupo I y $5 \pm 2,1$ para el grupo II, $p < 0,001$). El resto de parámetros valorados no presentan diferencias significativas.

La figura 1 muestra la composición porcentual de los valores de referencia de las lipoproteínas y de los valores basales de las mismas en los dos grupos de pacientes sépticos estudiados. Las concentraciones del colesterol de las LDL son inferiores en los dos grupos de pacientes sépticos respecto a los valores de referencia. Tanto los triglicéridos de las LDL y HDL como los fosfolípidos de todas las lipoproteínas VLDL, LDL, y HDL son mucho más elevados en los pacientes sépticos que los valores de referencia.

En la tabla II se presentan los valores basales de los componentes de las lipoproteínas en los dos grupos estudiados y los cambios evolutivos después de 5 días de NPT. Se observan diferencias significativas basales entre los dos grupos en el colesterol de las VLDL (en el grupo I es de 27 ± 17 mg/dl y en el grupo II de $8,6 \pm 8,0$ mg/dl, $p < 0,05$) y en los fosfolípidos de las HDL (en el grupo I es de 89 ± 15 mg/dl y en el grupo II de 40 ± 22 mg/dl, $p < 0,001$).

Respecto a las modificaciones posnutrición, observamos en el grupo II un incremento significativo en el colesterol de las VLDL (de $8,6 \pm 8,0$ mg/dl a 20 ± 9 mg/dl, $p < 0,05$), en los triglicéridos de las LDL (de

Tabla I
Concentraciones séricas basales y postemulsión, de los parámetros lipídicos y proteicos analizados expresados en forma de valor medio y desviación estándar

	Grupo I (LCT)		Grupo II (MCT/LCT)	
	Basal	Post	Basal	Post
Colesterol total (mg/dl)	$113 \pm 13^{**}$	$96 \pm 26,4$	$66 \pm 28^{**}$	81 ± 28
Colesterol libre (mg/dl)	$63 \pm 20^*$	$59 \pm 26,1$	$35,5 \pm 16^*$	$52 \pm 8,5$
Colesterol esterificado %	46 ± 15	44 ± 15	50 ± 10	52 ± 5
Triglicéridos (mg/dl)	178 ± 66	203 ± 93	$136 \pm 100\#$	$260 \pm 90\#$
Fosfolípidos (mg/dl)	20 ± 38	210 ± 46	156 ± 50	185 ± 57
NEFAS (mmol/l)	$0,91 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,6$	$0,657 \pm 0,3$	$0,85 \pm 0,4$
Proteínas (g/dl)	$5,4 \pm 0,4$	$5,8 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,5$	$5,3 \pm 0,8$
Albúmina (g/dl)	$2,8 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,7$
Prealbúmina (mg/dl)	$11 \pm 2,6^{***}$	$11 \pm 4,8$	$5 \pm 2,1^{***}$	$9,3 \pm 3$
Proteína C reactiva (mg/dl)	$32,6 \pm 13\#$	$16,3 \pm 15\#$	$20,6 \pm 12$	$17,3 \pm 11$

Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo I y el grupo II: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; el resto de parámetros no presentan diferencias significativas. Entre los valores basales y post # $< 0,05$.

Tabla II

Componentes de las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL aisladas por ultracentrifugación secuencial. Resultados basales y postemulsión lipídica en los dos grupos. Expresados como valor medio y desviación estándar y en mg/dl

		VLDL		LDL		HDL	
		Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
Colesterol	Basal	27 ± 17*	8,6 ± 8,0**	41 ± 16	26 ± 21	29 ± 9,2	13 ± 12
	Post-NTP	18 ± 11	20 ± 9 [#]	59 ± 27,5	39 ± 13	19,5 ± 7	14 ± 10
Triglicéridos	Basal	116 ± 75	70 ± 83,3	47 ± 16	47 ± 27 [#]	18 ± 8,2	12,5 ± 7,2
	Post-NTP	77 ± 40,7	138 ± 61	82 ± 69	71 ± 23 [#]	15,5 ± 9,5	22 ± 18
Fosfolípidos	Basal	62 ± 30	41 ± 31,5	62 ± 25	52 ± 42,6	89 ± 15***	40 ± 22**
	Post-NTP	48 ± 26	74 ± 32	82 ± 49	77 ± 30,6	59 ± 15 [#]	43,5 ± 22
Proteínas	Basal	0,99 ± 0,47	0,7 ± 0,19	1,19 ± 0,29	0,79 ± 0,59	1,4 ± 0,47	0,91 ± 0,31 [#]
	Post-NTP	0,87 ± 0,44	1,17 ± 0,39	1,33 ± 0,62	1,17 ± 0,35	1,57 ± 0,58	1,16 ± 1,1 [#]

Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo I y el II: * p < 0,05; ** p < 0,001.
Diferencias entre las determinaciones basal y post # p < 0,05; ## p < 0,01.

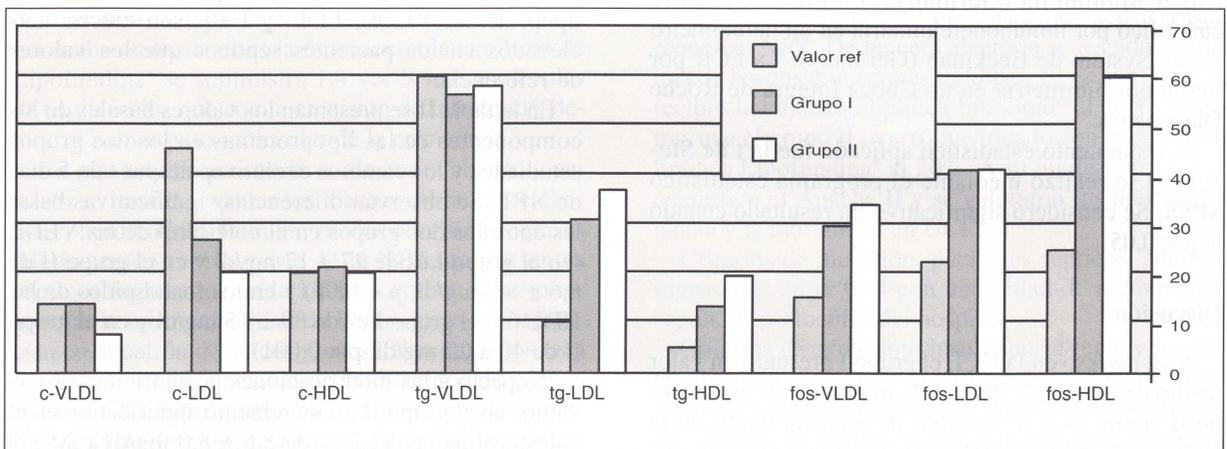


Fig. 1.—Se representan en forma porcentual los valores de referencia, los basales del grupo I y los basales del grupo II. Abreviaturas: Valor ref, valores de referencia; c, colesterol; tg, triglicéridos; fos, fosfolípidos.

47 ± 27 mg/dl a 71 ± 23 mg/dl, p < 0,05) y las proteínas de las HDL (de 0,91 ± mg/dl a 1,16 ± 1,1 mg/dl, p < 0,01); mientras que en el grupo I desciende significativamente los fosfolípidos de las HDL (de 89 ± 15 mg/dl a 59 ± 15 mg/dl, p < 0,01).

En el presente estudio se valora la concentración de varios componentes lipídicos y proteicos de pacientes sépticos ingresados en una UCI y su modificación con el uso de emulsiones lipídicas administradas con la NPT. A pesar de las complicaciones que comporta el uso de la NPT, la utilización de la misma en los pacientes sépticos en situación crítica con imposibilidad de ser nutridos por vía enteral u oral, está perfectamente justificado no sólo por mejorar el estado nutricional sino también por previsiblemente favorecer una mejor evolución clínica.

Si bien los dos grupos de enfermos críticos estudiados cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, los grupos resultaron no ser comparables por sus diferencias en valores bioquímicos y de componentes de lipoproteínas. Ello quizás se explica por el pequeño número de la muestra y por la gravedad de los pacientes incluidos, lo que se refleja en los valores de Apache II al ingreso en la UCI y que justifica tanto la elevada mortalidad como la prolongada estancia en UCI de los que sobreviven.

Al tratarse de grupos básicamente no comparables, tiene interés valorar cuál es la situación lipídica, y más en concreto de las lipoproteínas, de los pacientes sépticos respecto a los valores de referencia y su posible modificación al recibir distintas emulsiones lipídicas^{11,12}. Así, observamos que los pacientes sépticos

presentan una composición de las lipoproteínas muy alterada con relación a los valores de referencia. La disminución en los valores de colesterol de las LDL podría ser un reflejo de la desnutrición que rápidamente desarrollan los pacientes críticamente enfermos¹³. Por su parte los elevados valores de triglicéridos de las LDL y HDL y de fosfolípidos de las VLDL, LDL y HDL quizás sugerirían la inhibición de la acción de la lipoproteinlipasa observada ante situaciones de incremento en la producción del tumor necrosis factor como ocurre en la sepsis¹⁴.

Las emulsiones lipídicas constituidas por MCT son en principio una fuente de energía mayor que las compuestas por MCT/LCT¹⁵⁻¹⁷ debido a su más rápido aprovechamiento y mejor oxidación. No obstante, por su composición, la emulsión MCT/LCT comporta más carga de triglicéridos que puede contribuir a un menor aclaramiento de los mismos¹⁸⁻²⁰. De hecho, los valores plasmáticos de triglicéridos incrementan de manera significativa en el grupo II.

Cuando lo que se estudia es la evolución de las fracciones de las lipoproteínas después de 5 días de NPT con dos tipos de emulsiones distintas, observamos en cada grupo cambios que sin llegar a conseguirlo (quizás por los pocos días de tratamiento) tienden a normalizar el patrón de las mismas. Así, vemos que aquellos valores que estaban más incrementados respecto a los valores de referencia (fosfolípidos de las HDL en el grupo I y triglicéridos de las LDL en el grupo II), disminuyen de manera significativa, mientras que los valores que presentaban los límites más inferiores respecto a los de referencia (colesterol de las VLDL y proteínas de las HDL en el grupo II), incrementan de manera significativa. Parece pues que la administración de emulsiones lipídicas en pacientes sépticos críticamente enfermos tiende a normalizar el patrón de sus fracciones sin que pueda descartarse como causa de estos cambios una evolución satisfactoria del cuadro séptico. Expresión de esta buena evolución, más concretamente expresión de menor agresión podría ser la disminución (significativa en el grupo I y tendencia en el grupo II) de los valores de proteína C reactiva.

A partir de nuestros resultados podemos concluir que las emulsiones lipídicas al 20%, bien sea compuestas exclusivamente de triglicéridos de cadena larga o mezcla de triglicéridos de cadena media/cadena larga, en el curso de la NPT en pacientes sépticos graves, pueden ser utilizadas sin que se produzcan alteraciones importantes en los lípidos séricos.

Referencias

1. Planas M: Fórmulas lipídicas en nutrición parenteral. El farmacéutico. *Hospitales*, 1992, 35:28-35.
2. Planas M: Artificial nutrition support in intensive care units in Spain. *Intensive Care Med*, 1995, 21:842-846.
3. Planas M, Farriol M, Porta I, Martínez J, Schwartz S y Padró JB: Parenteral Nutrition in surgical sepsis. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1989, 4:40-44.
4. Planas M, Farriol M, Porta I, de Latorre FJ, Padró JB y Schwartz S: Metabolic effects of long chain triglycerides and medium chain triglycerides/long chain triglycerides in septic patients. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1992, 6:69-74.
5. Carpentier YA: Intravascular metabolism of fat emulsions: The Arvid Wretling Lecture, Espen 1988. *Clin Nutr*, 1989, 8:115-125.
6. Richelle M, Rubin M, Kulapongse S, Deckelbaum RJ, Elwyn DH y Carpentier YA: Plasma lipoprotein pattern during long-term home parenteral nutrition with two lipid emulsions.
7. Bachorik PS, Albers JJ, Ellferson RD, Kane JP y Wood PQ: Collection of blood samples for lipoprotein analysis. *Clin Chem*, 1982, 28:1375-1378.
8. Havel RJ, Eder HA y Bragdon JH: The distribution and chemical composition of centrifugally separated lipoprotein in human serum. *J Clin Invest*, 1955, 34:1345-1353.
9. National Cholesterol Education Program Working group on lipoprotein measurement. Recommendations on lipoprotein measurement (NHI publication n.º 95-3044). Bethesda, MD: National Institutes of Health, september 1995.
10. Laboratory standardization pannel. Recommendation for improving cholesterol measurement. National Institutes of Health Publication n.º 90-2964, 1-64. Washington DC: US Government Printing Office, 1990.
11. Iriyama K y Carpentier YA: Clinical significance of transfer of apolipoproteins between triacylglycerol-rich particles in lipid emulsions and plasma lipoproteins. *Nutrition*, 1994, 3:252-254.
12. Richelle M, Deckelbaum RJ, Vanweyenberg V y Carpentier YA: Lipoprotein metabolism during and after a 6-h infusion of MCT/LCT vs LCT emulsion in man. *Clin Nutr*, 1997, 16:119-123.
13. Chiolerio R, Revelly J-P y Tappy L: Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition*, 1997, 13 (suppl):45S-51S.
14. Spitzer JJ, Bagby GJ, Meeszaros K y Lang CH: Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in sepsis. *JPEN*, 1988, 12 (suppl):53S-58S.
15. Hailer S, Jauch K-W y Wolfrans G: Influence of different fat emulsions with 10 or 20% MCT/LCT or LCT on lipoproteins in plasma of patients after abdominal surgery. *Ann Nutr Metab*, 1998, 42:170-180.
16. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP y Kvetan V: Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition*, 1996, 12:231-238.
17. Adolph M: Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Am Nutr Metab*, 1999, 43:1-13.
18. Carpentier YA, Simoens C, Siderova V, el Nakadi I, Vanweyenberg V, Eggerickx D y Deckelbaum RJ: Recent developments in lipid emulsions: relevance to intensive care. *Nutrition*, 1997, 13 (suppl 9):73S-78S.
19. Hailer S, Jauch KW y Wolfram G: Influence of different fat emulsions with 10 or 20% MCT/LCT or LCT on lipoproteins in plasma of patients after abdominal surgery. *Am Nutr Metab*, 1998, 42:170-180.
20. Richelle M, Carpentier YA y Deckelbaum RJ: Long- and medium-chain triacylglycerols in neutral lipid-exchange processes with human plasma low-density lipoproteins. *Biochemistry*, 1994, 26:2872-2878.

Original

Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral: vía nasointestinal frente a vía parenteral

G. Piñeiro Corrales, R. Olivera Fernández y M. López-Gil Otero

Servicio de Farmacia. Hospital Provincial. Pontevedra. España

Resumen

La administración de medicamentos por sonda nasointestinal-enterostomía constituye una alternativa a la vía parenteral, por ser más cómoda, menos agresiva para el paciente y más económica. El objetivo de este estudio fue potenciar la vía nasointestinal frente a la parenteral y cuantificar la repercusión económica. Para ello se ha realizado un estudio prospectivo de las prescripciones del 100% de los pacientes con nutrición enteral por sonda durante un período de seis meses. Se enviaron notas informativas al clínico para aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión establecidos y por tanto eran candidatos al cambio de vía de administración. De los 542 medicamentos susceptibles de cambio, 217 fueron desviados a sonda nasointestinal. El mayor grado de aceptación al cambio fue para la digoxina, seguida de ranitidina y furosemida. Aunque el ahorro económico durante el período de estudio fue de 1.401.095 ptas., consideramos que la principal ventaja del cambio de vía no es la económica sino la derivada de un mayor grado de satisfacción para el paciente, además de facilitar el alta domiciliaria con nutrición enteral domiciliaria.

(Nutr Hosp 2000, 15:18-20)

Palabras clave: Administración de medicamentos. Intervención farmacéutica. Sonda nasointestinal. Terapia secuencial.

Introducción

Como consecuencia de las numerosas consultas recibidas en el Servicio de Farmacia acerca de la administración de medicamentos por vía nasointestinal, así como las referentes a la aparición de diarrea en pacientes con nutrición enteral (NE), el Servicio de Farmacia, en el año 1991, realizó una encuesta al personal de enfermería sobre el modo de administración de medicamentos a pacientes con NE a través de sonda nasointestinal (SNE) (nasogástrica, nasoduodenal, naso-

Correspondencia: Guadalupe Piñeiro Corrales.
Servicio de Farmacia. Hospital Provincial.
Dr. Loureiro Crespo, s/n.
36001 Pontevedra.

Recibido: 27-VII-1999.
Aceptado: 12-X-1999.

ADMINISTRATION OF MEDICATION IN PATIENTS WITH ENTERAL NUTRITION: NASOENTERAL ROUTE VERSUS PARENTERAL ROUTE

Abstract

The administration of medications through a nasointestinal tube or enterostomy is an alternative to the parenteral route, as this is more comfortable, less aggressive for the patient, and cheaper. The objective of this study was to potentiate the nasointestinal route versus the parenteral route and to quantify the economic repercussions. For this we carried out a prospective study of the prescriptions in 100% of the patients with enteral nutrition through a tube over a six month period. Informative notes were sent to the clinicians for those patients who met the established inclusion criteria and who were candidates for changing the route of administration. Of the 542 medications susceptible to the change, 217 were changed to the nasointestinal route. The economic savings during this period were 1,401,095 pesetas, and we consider the main advantage of the change in method is not economical, but rather the greater degree of satisfaction that the patient derives from this, as well as making a release from hospital with at home enteral nutrition easier.

(Nutr Hosp 2000, 15:18-20)

Key words: Administration of medications. Pharmaceutical intervention. Nasoenteric tube. Sequential therapy.

yeyunal). Su análisis puso en evidencia determinadas prácticas incorrectas y se comprobó que en estos pacientes, por el mero hecho de estar recibiendo NE, se producía una desviación del 50% de las prescripciones hacia la vía parenteral. Esto podría deberse por una parte a que la administración de medicamentos por SNE no está exenta de complicaciones: ineficacia del tratamiento, obstrucción de la sonda, distrés gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, distensión...), etc. y por otra a que el clínico recurre a la vía parenteral para asegurar la eficacia del tratamiento.

Para promover la utilización de la vía SNE frente a la parenteral el Servicio de Farmacia estableció un programa de centralización de mezclas extemporáneas de medicamentos (jeringas monodosis individualizadas) para administración por SNE, considerando las características físico-químicas y galénicas de las distintas for-

mas farmacéuticas y el lugar de acceso (estómago, intestino delgado). La finalidad de este programa fue: unificar criterios en cuanto a técnica de administración, disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de la administración por SNE y asegurar la eficacia del tratamiento. Una vez establecido dicho programa decidimos realizar un estudio que nos permitiera:

- Potenciar la utilización de la vía nasointestinal frente a la parenteral por ser más segura y cómoda para el paciente, ya que no requiere personal especializado y facilita la posterior administración de medicamentos en el domicilio.

- Cuantificar la repercusión económica asociada al cambio de vía.

Método

Se ha realizado un estudio prospectivo de las prescripciones del 100% de los pacientes con NE ingresados en las unidades clínicas con sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU) de un hospital general de 350 camas. La duración del estudio fue de 6 meses: julio-diciembre de 1998.

Nuestro servicio de farmacia dispone de un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU) informatizado para el 80% de las salas de hospitalización. Diariamente, el farmacéutico revisa y valida la hoja farmacoterapéutica de cada paciente en la que el médico prescribe el tratamiento farmacológico y el soporte nutricional. Esto le permite reconocer y evaluar las posibles interacciones medicamento-nutriente y comunicar al clínico mediante nota informativa (anexo I) los medicamentos pautados para administración endovenosa susceptibles de cambio a vía nasointestinal.

Se sugirió el cambio de vía de administración cuando se cumplían las siguientes condiciones:

- Pacientes con nutrición enteral.
- Situación clínica estable.
- Tratamiento farmacológico indicativo de buena tolerancia oral.
- Ausencia de posibles interacciones con otros fármacos prescritos.

En caso de aceptación del cambio de vía, el Servicio de Farmacia procedía a la elaboración de mezclas extemporáneas de medicamentos en jeringas monodosis para administración por VNE según metódicas previamente establecidas.

Las intervenciones realizadas, así como el ahorro asociado al cambio de vía (sin contabilizar recursos humanos ni material invertido en su preparación y administración) se registraron y evaluaron mediante hoja de cálculo.

Resultados

Durante el período de estudio se enviaron 89 notificaciones, que supondrían 542 medicamentos susceptibles de cambio, siendo 217 los medicamentos que fueron desviados a SNE. En la figura 1 se observa el porcentaje de tratamientos modificados a SNE según tipo de medicamento. En la figura 2 se observa que el

Anexo I

Nota informativa enviada al clínico

H. Provincial de Pontevedra

De: Servicio de Farmacia

A: Dr

El paciente ingresado en la cama está recibiendo nutrición enteral.

En el Servicio de Farmacia se preparan los medicamentos en jeringas monodosis para su administración por sonda.

Considere la posibilidad de administrar por sonda nasointestinal los siguientes medicamentos:

-
-
-
-

Fecha y firma:

medicamento con mayor grado de aceptación al cambio fue digoxina, seguida de ranitidina y furosemida.

Para la administración de medicamentos por SNE se utilizaron mayoritariamente formas farmacéuticas orales. En la tabla I, se puede observar la diferencia económica del coste tratamiento/día con formas farmacéuticas orales frente a parenterales.

En la tabla II se muestra el ahorro económico, por grupo terapéutico, conseguido durante el período de estudio. Si bien el grupo de mayor repercusión económica fue el de los antibióticos, los demás grupos también son importantes por tratarse de tratamientos crónicos.

Discusión

La mayoría de las publicaciones referentes a la administración de medicamentos por SNE¹⁻⁵ se refieren a recomendaciones de administración y guías con aquellas formas farmacéuticas que deben o no deben utilizarse (fórmulas retard, sublinguales, con recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina blanda) en función de las propiedades galénicas y fisicoquímicas de las mismas. Sin embargo, no se consideran las posibles modificaciones (solubilidad en función de pH del medio, osmolaridad, interacciones...) que pueden tener lugar hasta la completa absorción del medicamento. Dado que el único método para comprobar dicha absorción es la

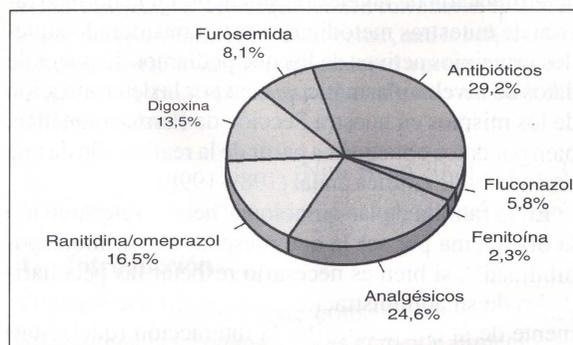


Fig. 1.—Tratamientos modificados a SNE.

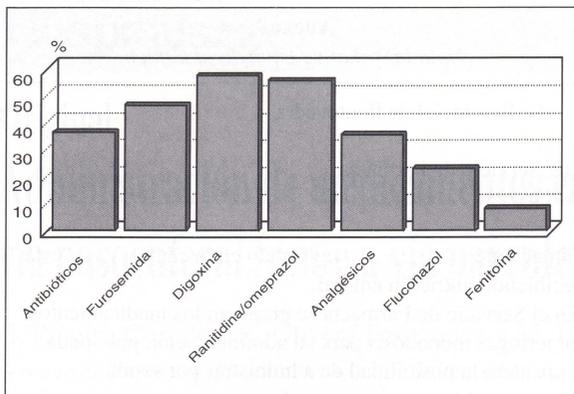


Fig. 2.—Aceptación de cambio a vía nasointestinal.

Tabla I
Comparación coste tratamiento/día según vía de administración

Medicamento	Coste tto./día oral	Coste tto./día parenteral
Cefuroxima	456	1.410
Ofloxacina	214	4.752
Clindamicina	68	1.692
Furosemida	10	63
Digoxina	5	18
Ranitidina	57	39
Omeprazol	211	1.278
Parecetamol	8	123
Tramadol	33	127
Ketorolaco	42	160
Fenitoína	3	777
Fluconazol	550	882

Tabla II
Ahorro económico conseguido durante el período de estudio

Medicamento IV	Ahorro (ptas.)
Antibióticos	1.130.330
Furosemida	9.030
Digoxina	2.275
Ranitidina/Omeprazol	91.575
Analgésicos	104.280
Fluconazol	49.800
Fenitoína	11.655

determinación de niveles plasmáticos, en la normalización de muestras metódicas hemos considerado aquellos principios activos de los que podíamos disponer de datos de niveles plasmáticos, bien por la determinación de los mismos en nuestra Sección de Farmacocinética, bien por datos obtenidos a partir de la realización de una revisión bibliográfica anual (1989-1998).

En la familia de las quinolonas hemos seleccionado la ofloxacina por ser la que presenta mayor biodisponibilidad⁶⁻⁸, si bien es necesario respetar las peculiaridades de su administración: debe realizarse separadamente de la NE para evitar la interacción (quelación) con los cationes presentes en la nutrición.

Dentro del grupo de antiulcerosos, hemos seleccio-

nado la ranitidina como principio activo de referencia, puesto que el omeprazol no debe triturarse (se comercializa en cápsulas que contienen gránulos de recubrimiento entérico). Cuando a un paciente se le prescribía omeprazol por SNE, se contactaba con el clínico para su posible sustitución por ranitidina. La absorción de la ranitidina por SNE queda demostrada en el trabajo de Williams y cols.⁹ en el que no se observaron modificaciones en la absorción de una solución de ranitidina tras su administración por SNE o vía oral. Si la sustitución de omeprazol por ranitidina no fuese posible, se preparaba una solución de omeprazol en bicarbonato sódico al 8,4%¹⁰.

Esta dinámica la hicimos extensiva a otros medicamentos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital.

Durante el período de estudio no se detectó ningún efecto adverso asociado a este tipo de administración. Los únicos cambios a la vía parenteral fueron debidos a empeoramiento de la situación clínica del paciente.

En el cálculo del ahorro económico durante el período de estudio (1.401.095 ptas.) no se han contabilizado los costes indirectos asociados a la vía parenteral (equipos de perfusión y tiempo invertido en la administración).

Consideramos que la principal ventaja del cambio de vía parenteral a SNE es el mayor grado de satisfacción del paciente ya que facilita el alta domiciliaria con NE ambulatoria. Sin embargo, el ahorro económico derivado de este estudio nos sirvió para justificar en términos económicos esta actividad adicional del Servicio de Farmacia.

Referencias

- Hidalgo FJ, Delgado E, García Marco D, De Juana P y Bermejo T: Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. *Farm Hosp*, 1995, 19:251-258.
- Mitchell JF y Pawlicki KS: Oral solid dosage forms that should not be crushed. *Hosp Fam*, 1994, 29:668-670.
- Ortega de la Cruz C, Fernández LC, Damas M y García E: Compatibilidad físico-química de medicamentos con nutrición enteral. *Nutr Hosp*, 1993, 8:105-108.
- Edes T, Walk BE y Austin JL: Diarrhea in tube-fed patients: Feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med*, 1990, 88:91-93.
- Pérez C, Martínez MA y Jiménez NV: Administración concomitante de medicamentos con nutrición artificial: Aspectos prácticos. *Nutr Hosp*, 1990, 5:217-224.
- Deppermann K: Fluoroquinolones: interaction profile during enteral absorption. *Drugs*, 1993; 45 (suppl 3):65-72.
- Healy DP, Brodbeck MC y Clendening CE: Ciprofloxacin absorption is impaired in patients giving enteral feedings orally and via gastrostomy and jejunostomy tubes. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40:6-10.
- Druckenbrod RW y Healy D: In vitro delivery of crushed ciprofloxacin through a feeding tube. *Ann Pharmacother*, 1992; 26(4):494-5.
- Williams MF, Dukes GE, Heizer W, Han Y-H, Hermann DJ, Lampkin T y Hak L: Influence of gastrointestinal site of drug delivery on the absorption characteristics of ranitidine. *Pharm Research*, 1992, 9:1190-1194.
- Andrews MC, Kenneth L y Eastham J: Omeprazole and lansoprazole suspensions for nasogastric administration. *Am J Health-Syst Pharm*, 1999, 56(1):81

Original

Evaluación de la tolerancia gastrointestinal de una nueva fórmula de alimentación infantil (Similac®) en niños sanos

B. Gil-Alberdi, M. N. Rodríguez y L. Usan

Departamento Médico. Abbott Laboratories, S.A. Madrid. España.

Resumen

Es de consenso pediátrico que la leche materna es el mejor alimento para el recién nacido, pero cuando ello resulta imposible se recurre a la alimentación artificial. Es objetivo principal de las fórmulas infantiles conseguir una tolerancia gastrointestinal semejante a la leche materna. En este sentido se realizó este estudio observacional, prospectivo y multicéntrico con el objeto de evaluar la tolerancia gastrointestinal de Similac®, tomando como referencia la leche materna y otras fórmulas del mercado. El estudio incluye 2 visitas al pediatra, un diario en que los padres recogían durante 2 semanas parámetros de función gastrointestinal y un cuestionario final para evaluar el grado de satisfacción. Se consiguió información de 6.617 casos evaluables, 82,2% alimentados con Similac® (S), 8,8% con leche materna (LM) y 9% con otras fórmulas (OF). El análisis de los datos mostró que el porcentaje de niños con signos de intolerancia gastrointestinal se redujo en más de la mitad con S respecto a OF (5,6% S, 5% LM y 14,1% OF). El color y la consistencia de las heces se asoció significativamente con el grupo de alimentación y en ambos casos S presentó una mayor similitud al patrón obtenido con LM respecto al grupo OF. El 18,6% de los niños con OF presentaron heces duras, este porcentaje se redujo a menos de la mitad con S (6,2%). El grupo S presentó el mayor porcentaje para ausencia de regurgitaciones y ninguna aerofagia y el menor porcentaje para tres o más regurgitaciones y aerofagia severa. Los encuestados consideran que S es más fácil de reconstituir, gusta más y sienta mejor que OF utilizadas. Similac® consiguió una mayor similitud a la tolerancia gastrointestinal de la leche materna que otras fórmulas de alimentación.

(Nutr Hosp 2000, 15:21-31)

Palabras clave: Fórmulas infantiles. Tolerancia gastrointestinal.

Correspondencia: Nelly Rodríguez.
Dpto. Médico. Abbott Laboratories, S.A.
Josefa Valcárcel, 48
28027 Madrid.

Recibido: 26-VII-1999.
Aceptado: 15-XI-1999.

Agradecimientos: Damos las gracias a todos los pediatras participantes por su colaboración en la realización de este estudio.

EVALUATION OF THE GASTROINTESTINAL TOLERANCE OF A NEW INFANT NUTRITION FORMULA (SIMILAC®) IN HEALTHY CHILDREN

Abstract

There is a pediatric consensus that maternal milk is the best food for the new born, but when this is impossible, one turns to artificial nutrition. The main objective of infant formulae is to achieve a gastrointestinal tolerance that is similar to maternal milk. With this in mind, we carried out an observational, prospective, and multicentric study with the objective of evaluating the gastrointestinal tolerance of Similac®, taking maternal milk and other formulae on the market as reference. The study included 2 pediatric visits, a diary in which the parents recorded the gastrointestinal parameters, and a final questionnaire to evaluate the degree of satisfaction. Information was obtained from 6,617 evaluable cases, 82.2% fed with Similac® (S), 8.8% with maternal milk (MM) and 9% with other formulae (OF). The analysis of the data showed that the percentage of children with signs of gastrointestinal intolerance, was reduced to more than half when using S compared to OF (5.6% S, 5% LM, and 14.1% OF). The color and consistency of the feces was significantly associated with the formula group, and in both cases S showed a greater similarity to the pattern obtained with MM compared to the OF group. 18.6% of the children with OF presented hard feces, and this percentage was reduced to at least half with S (6.2%). The S group showed a greater percentage of lack of regurgitations and no aerophagia and the lowest percentage for three or more regurgitations and severe aerophagia. Those questioned considered that S was easier to reconstitute up, is liked better, and is better tolerated than the OF used. Similac® achieved a greater similarity in gastrointestinal tolerance to that of maternal milk than other formulae did.

(Nutr Hosp 2000, 15:21-31)

Key words: Infant formulae. Gastrointestinal tolerance.

1. Introducción

En la actualidad existe consenso en pediatría al afirmar que la leche materna es el mejor alimento para el recién nacido. De igual modo se acepta que en de-

terminadas circunstancias, cuando no es posible la lactancia materna, se recurra a una alternativa segura y eficaz como es la alimentación artificial con fórmulas infantiles.

En el desarrollo de estas leches infantiles, los científicos siguen investigando para conseguir una tolerancia gastrointestinal semejante a la observada con leche materna¹⁻³. Con este fin, se ha estudiado la incidencia y frecuencia de determinados signos como indicativos de una óptima tolerancia gastrointestinal en el lactante^{4,5}.

Este segundo estudio epidemiológico nacional aporta nuevos datos sobre la tolerancia gastrointestinal de Similac®, una nueva fórmula de alimentación infantil, en el lactante sano. Para enriquecer los resultados obtenidos, se evaluó además la tolerancia gastrointestinal en otros dos grupos de población: lactantes alimentados con leche materna, como referencia del óptimo a conseguir, y lactantes alimentados con otras fórmulas infantiles comercializadas.

2. Objetivo

Evaluar la tolerancia gastrointestinal de Similac®, tomando como referencia la leche materna y otras fórmulas existentes actualmente en el mercado.

3. Material y métodos

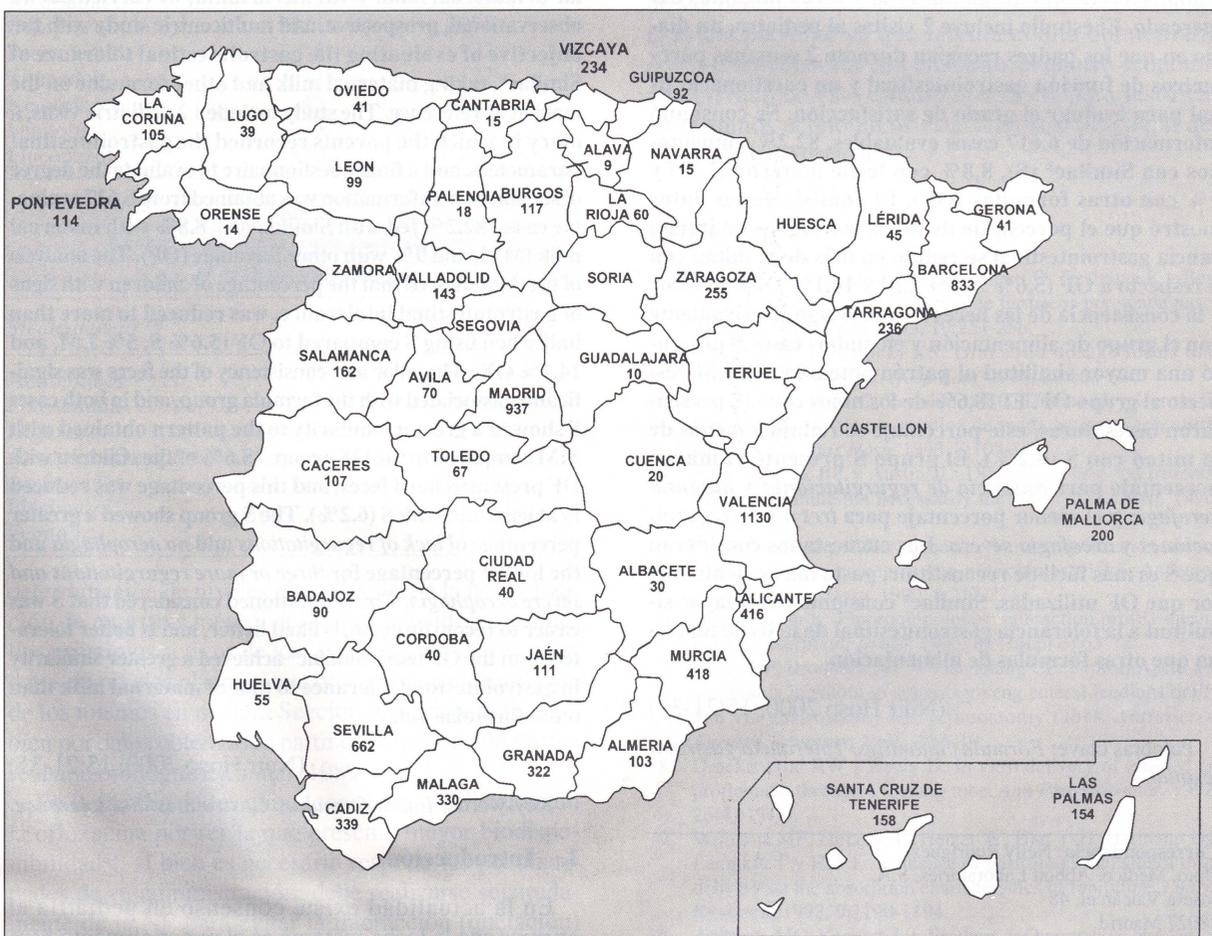
3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, comparativo, prospectivo y multicéntrico a nivel nacional.

3.2. Población del estudio

Esta encuesta se realizó con los datos recogidos por 863 pediatras distribuidos por todo el territorio nacional.

Para la realización de este estudio, se le pidió a cada pediatra que nos proporcionara datos sobre 10 casos, de los cuales 8 de ellos estarían tomando en ese momento Similac®, 1 de ellos estaría siendo alimentado con leche materna y otro alimentado con cualquier otra fórmula de alimentación infantil que existiera en ese momento en el mercado. El médico escogió cada caso siguiendo su criterio habitual, teniendo en cuenta el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión y exclusión:



Mapa nacional y distribución de los casos por provincias.

3.2.1. Criterios de inclusión

— Lactantes de ambos sexos, mayores de 14 días y menores de 4 meses de edad, que acudan a la consulta de Pediatría.

— Tolerar una fórmula adaptada a leche de vaca o bien, no tener antecedentes familiares de intolerancia a leche de vaca.

Compromiso de los padres a alimentar a su bebé exclusivamente con una sola fórmula comercial o leche materna durante las dos semanas que dura el estudio.

— Compromiso de los padres a aportar la información que requiere el estudio.

3.2.2. Criterios de exclusión

— Lactantes que demuestran evidencia de enfermedad cardíaca, respiratoria, gastrointestinal, hematólogica o metabólica.

Se registraron un total de 8.496 casos, de los cuales se desecharon 1.879 casos (22,1%) por al menos una de las siguientes razones.

— En el 17,2% de los casos el lactante tomaba, además de leche materna, una fórmula de alimentación artificial.

— En el 10,4% de los casos no se definió el grupo de alimentación al que pertenecía el lactante.

— En el 3,2% de los casos no se especificó la edad o ésta fue superior a 150 días.

Como se deduce de estos resultados, existieron casos invalidados por más de una de estas causas, por ejemplo lactantes con edad incorrecta y además con alimentación mixta.

Los 6.617 casos considerados como válidos se distribuyeron en los siguientes grupos de alimentación:

El 82,2% fue alimentado con Similac®, el 8,8% recibió lactancia materna y el 9% fue alimentado con otras fórmulas comerciales.

Grupo de alimentación	N	%
Similac®	5.442	82,2
Leche materna	580	8,8
Otras fórmulas	595	9
Total	6.617	100

3.3. Desarrollo del estudio

Una vez determinado por el pediatra el cumplimiento de los criterios de selección establecidos en el estudio, y los padres del niño aceptaron colaborar, se recogieron los datos descritos en la primera visita (ver anexo I). A continuación, se entregó a los padres un cuestionario para que recogieran diariamente ciertos parámetros sobre la función gastrointestinal de su hijo

durante las siguientes dos semanas (ver anexo II).

Diariamente y durante dos semanas, el padre o la madre del niño anotó datos sobre el patrón de heces del niño (frecuencia, olor y consistencia) junto con la incidencia de regurgitaciones y gases.

En la siguiente consulta, el pediatra volvió a entrevistas a la madre o padre del niño recogiendo los datos descritos en la visita 2 (anexo I). Además revisó junto con los padres el cuestionario realizado sobre función gastrointestinal, haciendo a su vez un promedio semanal de estos datos.

A continuación, el pediatra entregó un cuestionario a los padres para evaluar el grado de satisfacción con la alimentación utilizada, el cual se completó en la propia consulta de pediatría.

La información recogida en este estudio fue procesada posteriormente para analizar los resultados obtenidos y extraer una serie de conclusiones.

3.4. Análisis estadístico

3.4.1. Base de datos

La base de datos de este estudio fue diseñada por Horus Hardware, S.A., mediante el programa RSIG-MA, con el cual se han realizado los cálculos que se reflejan en este estudio. Esta base es equivalente al Formulario de Recogida de Datos utilizado tanto por los padres del niño como por el pediatra.

3.4.2. Análisis estadístico

Las variables numéricas se han contrastado mediante un análisis de la varianza, efectuándose la prueba de Newman-Keuls para la comparación múltiple de los valores entre los diferentes grupos de alimentación.

Para contrastar si existe evolución significativa dentro de cada grupo en los niveles de las variables numéricas, se ha realizado una comparación de medias pareadas.

La asociación entre los rasgos cualitativos y los grupos de estudio se ha contrastado mediante la prueba de χ^2 .

Cuando se contrastaron variables ordinales, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, y para las comparaciones por parejas la prueba de Mann-Whitney. Para el análisis de evolución de variables ordinales, en cada grupo, se empleó la prueba de Wilcoxon.

Para determinar la concordancia entre los cuestionarios cumplimentados por los padres y el cumplimentado por el pediatra, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson cuando se trataba de variables numéricas y el de Spearman para variables ordinales.

A lo largo del documento en todos los contrastes se expresa la diferencia observada entre el grupo alimentado como Similac® y el grupo de otras fórmulas y, entre paréntesis, el intervalo de confianza del 95% de la diferencia.

4. Resultados

4.1. Análisis descriptivo de la muestra

En la tabla II se detallan las características de la muestra estudiada.

4.2. Verificación de la homogeneidad de los grupos

Hay que resaltar que debido al gran efectivo de muestra estudiado, pequeñas diferencias pueden resultar estadísticamente significativas, pero ello no quiere decir obviamente, que tengan relevancia clínica.

Tabla II
Estadística descriptiva de la muestra

Edad media	42,8 días
Proporción niños	52%
Proporción niñas	48%
Edad gestacional media	39,3 semanas
Peso al nacer medio	3,2 kg
Altura media 1.ª visita	54,3 cm
Peso medio 1.ª visita	4,4 kg

La edad media de la población estudiada ha resultado ser estadísticamente inferior en el grupo de leche materna, lo cual es lógico si se tiene en cuenta que cuanto menor es la edad del niño mayor es la proporción de lactantes alimentados con leche materna. Este hecho conlleva que la talla y el peso de la primera visita sean también estadísticamente inferiores en el

grupo de leche materna frente a los otros dos grupos.

Un 23,2% de los niños participantes en el estudio tomaba alguna medicación, siendo inferior en el grupo de leche materna (18,4%) frente a los otros dos grupos (23,3% en Similac® y 26,6% en otras fórmulas).

Con respecto al tipo de alimentación recibida antes de iniciar el estudio, el 34,98% de los niños eran alimentados con leche materna, el 51,15% recibía lactancia artificial y el 13,86% lactancia mixta.

Se observó intolerancia a la alimentación previa a la incorporación al estudio en el 15,22% de los niños alimentados con leche materna, el 37,21% de los niños alimentados con lactancia artificial y el 31,38% de los niños alimentados con lactancia mixta. Distribuidos los datos por grupo de alimentación, se observa que el 31,84% de los niños que luego serían alimentados con Similac® sufrieron algún tipo de intolerancia con anterioridad frente al 19,50% del grupo de otras fórmulas.

Se ha verificado la concordancia existente entre el cuestionario cumplimentado por los padres y el cumplimentado por el pediatra llegando en todos los casos a un coeficiente de correlación $r \geq 0,9$.

4.3. Tolerancia gastrointestinal

Las principales causas de intolerancia gastrointestinal alegadas por los padres fueron:

- Estreñimiento.
- Aerofagia.
- Regurgitaciones.

Tabla III
Homogeneidad de los grupos

Grupo	Edad media (días)*	Sexo	Edad gestacional media (semanas)	Peso al nacer medio (kg)
Similac®	43,7	varón 52,2% mujer 47,9%	39,3	3,2
Leche materna	33,0	varón 50,3% mujer 49,7%	39,4	3,3
Otras fórmulas	44,7	varón 51,1% mujer 48,9%	39,3	3,3

Grupo	Altura media 1.ª visita (cm)*	Peso medio 1.ª visita (kg)*	Medicación si*	Intolerancia a la alimentación anterior por grupo
Similac®	54,4	4,4	23,3%	31,8%
Leche materna	53,7	4,2	18,5%	5,9%
Otras fórmulas	53,3	4,4	26,6%	19,5%

* No existe homogeneidad entre los grupos de alimentación.

Tal y como se muestra en la figura 1, tan sólo el 5,6% de los niños alimentados con Similac® y el 5% de los niños alimentados con leche materna presentaron algún signo de intolerancia gastrointestinal frente al 14,1% de los niños alimentados con otras fórmulas infantiles. Intervalo de confianza de la diferencia otras fórmulas/Similac (OF/S): 8,5 (6-11).

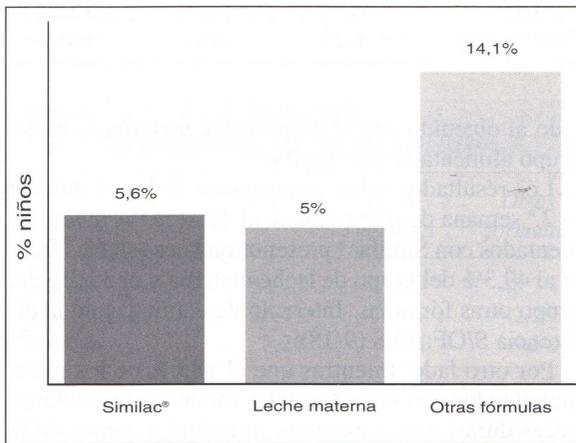


Fig. 1.—Intolerancia gastrointestinal por grupo de alimentación ($p < 0,001$).

El porcentaje de niños con signos de intolerancia gastrointestinal se redujo en más de la mitad con Similac® con respecto al grupo de niños alimentados con otras fórmulas.

4.3.1. Número de deposiciones/día

Con el propósito de realizar una valoración sobre el patrón de heces del niño en relación a su alimentación, el cuestionario incluía una serie de preguntas sobre la frecuencia, color y consistencia de las deposiciones.

En la tabla IV se recogen los resultados del número de deposiciones diarias por grupo de alimentación.

Aunque se observa una mayor aproximación del número de deposiciones medio de Similac® al grupo

Tabla IV
Número de deposiciones diarias por grupo de alimentación ($p < 0,05$)

Grupo de alimentación	Media	
	1.ª semana	2.ª semana
Similac®	2,1	2,0
Leche materna	3,6	3,3
Otras fórmulas	2,0	1,9

de leche materna, tanto en la primera semana como en la segunda, no parece que este hecho vaya a tener una relevancia clínica importante.

4.3.2. Color habitual de las heces

Tanto en la primera como en la segunda semana se encuentra asociación significativa entre esta variable y el grupo de alimentación. Sin embargo, no parece que haya evolución significativa desde la primera a la segunda semana.

Al comparar los resultados para esta variable durante la primera semana, se observa que el porcentaje de niños con heces amarillas fue del 60,2% en el grupo Similac® frente al 47,7% en el grupo alimentado con otras fórmulas. El grupo de leche materna tuvo un 85,4% de heces amarillas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 12,5 (8-17).

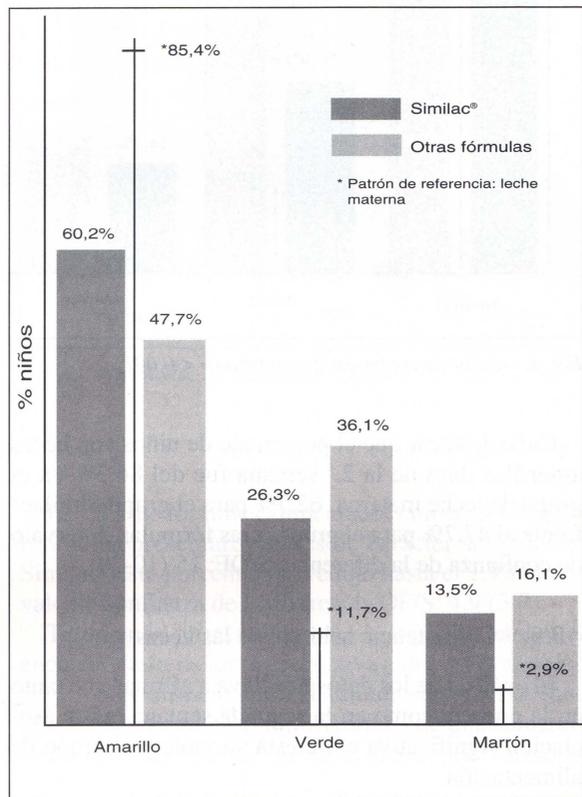


Fig. 2.—Color de las heces: 1.ª semana ($p < 0,001$).

Las cifras para heces verdes fueron 11,7% para el grupo de leche materna, 26,3% para el grupo Similac® y 36,1% para el grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia OF/S: 9,8 (6-14).

El porcentaje de niños con heces marrones fue del 2,9% para el grupo de leche materna, 13,5% en el grupo de Similac® y del 16,1% en el grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia OF/S: 2,6 (1-6).

Al igual que con los datos de la primera semana, tomando como patrón de referencia el grupo de leche materna, el color de las heces con Similac® presenta una mayor similitud a las obtenidas con leche materna con respecto al grupo de otras fórmulas.

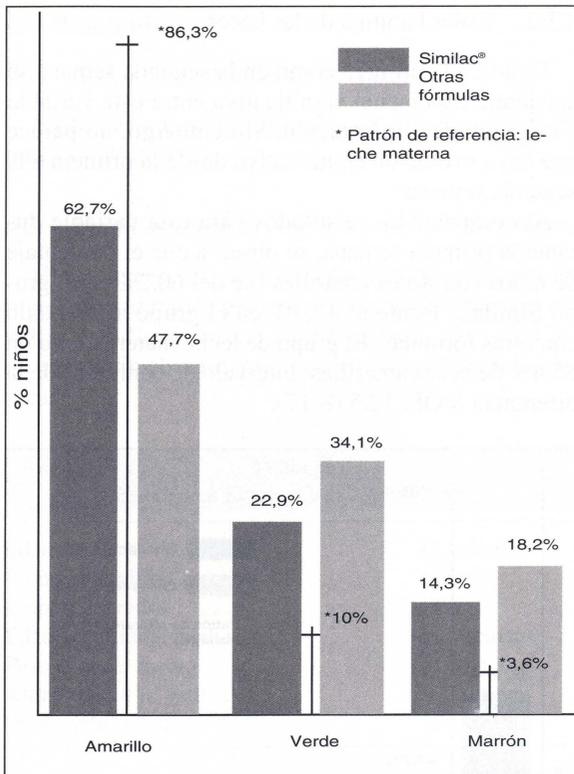


Fig. 3.—Color de las heces: 2.ª semana ($p < 0,001$).

Cabe destacar que el porcentaje de niños con heces amarillas durante la 2.ª semana fue del 86,3% en el grupo de leche materna, 62,7% para el grupo Similac® frente al 47,7% para el grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 15 (10-20).

4.3.3. Consistencia habitual de las heces

El análisis de los datos nos lleva a afirmar que tanto en la primera como en la segunda semana existe asociación significativa entre esta variable y el grupo de alimentación.

En las tablas V y VI se detallan los datos recopilados durante la 1.ª y 2.ª semana.

	Similac®	Leche materna	Otras fórmulas
Acuosa	9,4%	46,2%	9,2%
Suave	47,9%	46,8%	32,4%
Formada	33,8%	6,6%	39,8%
Dura	8,9%	0,4%	18,5%

Tal y como se desprende de los resultados, se observa que el patrón de consistencia de heces más pare-

	Similac®	Leche materna	Otras fórmulas
Acuosa	6,1%	38,6%	6,0%
Suave	49%	49,3%	35,2%
Formada	38,7%	11,1%	40,2%
Dura	6,2%	1%	18,6%

cido al obtenido con el grupo leche materna es el del grupo alimentado con Similac®.

Los resultados sobre consistencia de heces durante la 2.ª semana demuestran que el 49% de los niños alimentados con Similac® presentaron heces suaves frente al 49,3% del grupo de leche materna y el 35,2% del grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 13,8 (9-18).

Por otro lado, mientras que el 18,6% de los niños alimentados con otras fórmulas presentaron heces duras, este porcentaje se redujo a menos de la mitad con Similac® (6,2%). Intervalo de confianza de la diferencia OF/S: 12,4 (9-16) (fig. 4).

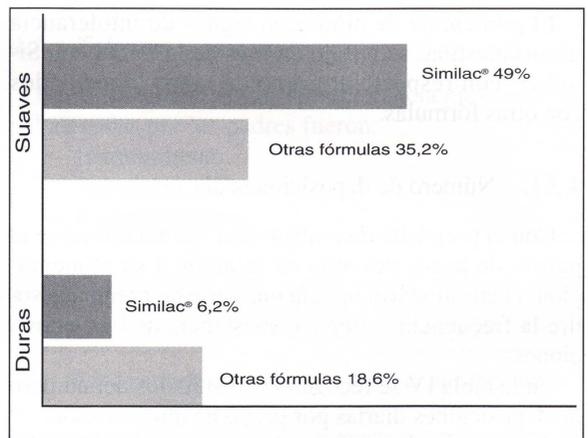


Fig. 4.—Consistencia comparativa de las heces Similac® frente a otras fórmulas.

4.3.4. Regurgitaciones

Otra variable indicativa del grado de tolerancia gastrointestinal es la incidencia de las regurgitaciones y su relación con la alimentación.

Los resultados globales obtenidos han documentado que la frecuencia de regurgitaciones es significativamente inferior en el grupo alimentado con Similac® cuando se compara con el grupo de otras fórmulas (tablas VII y VIII).

El 58,4% de los niños alimentados con Similac® presentaron durante la 2.ª semana ausencia de regurgitaciones y el 36,4% presentó una o dos regurgitaciones

Tabla VII
Regurgitaciones: 1.^a semana ($p < 0,05$)

	Similac®	Leche materna	Otras fórmulas
Ninguna	49,3%	47,7%	44,7%
No más de dos	41,3%	42,5%	42,2%
Tres o más	9,4%	9,8%	13,1%

Tabla VIII
Regurgitaciones: 2.^a semana ($p < 0,001$)

	Similac®	Leche materna	Otras fórmulas
Ninguna	58,4%	48,6%	48,3%
No más de dos	36,4%	43,0%	42,2%
Tres o más	5,2%	8,3%	9,5%

nes frente al 48,3% y 42,2% respectivamente en el grupo de otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia ausencia de regurgitaciones S/OF: 10,1 (6-15). Intervalo de confianza de la diferencia una o dos regurgitaciones OF/S: 5,8 (1-10).

En resumen, se encuentra una asociación significativa entre esta variable y el grupo de alimentación en las dos semanas que dura el estudio, de tal forma que la alimentación con Similac® supone un cambio a mejor en la incidencia de regurgitaciones con respecto a la alimentación con otras fórmulas.

4.3.5. Aerofagia

Los resultados sobre la incidencia de gases en el lactante son muy significativos. El 49% de los niños alimentados con Similac® no presentó ningún problema de aerofagia durante la 2.^a semana frente al 30,1% del grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 18,9 (15-23).

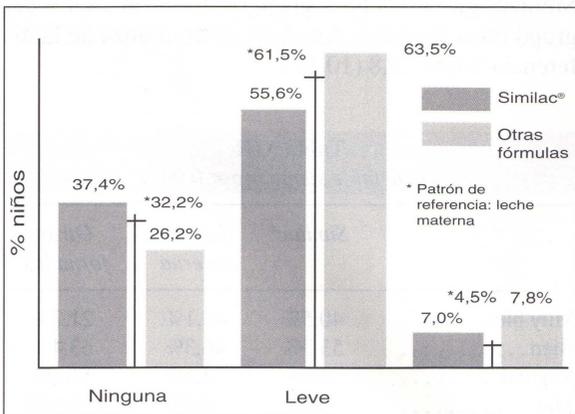


Fig. 5.—Aerofagia: 1.^a semana ($p < 0,001$).

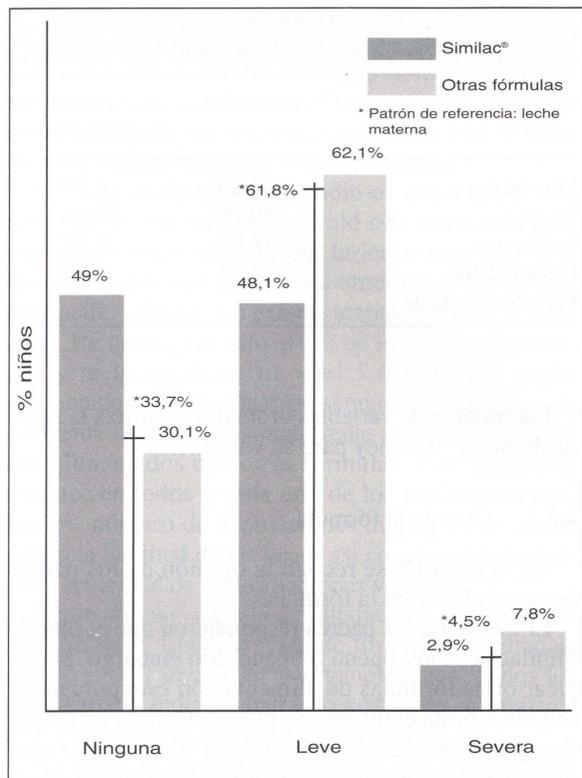


Fig. 6.—Aerofagia: 2.^a semana ($p < 0,001$).

El 7,8% de los niños alimentados con otras fórmulas infantiles presentaron gases de carácter severo. Con Similac® este porcentaje se redujo hasta el 2,9%. Intervalo de confianza de la diferencia OF/S: 4,9 (3-7).

Tanto en la primera como en la segunda semana se encuentra asociación significativa entre esta variable y el grupo de alimentación. También se aprecian cambios estadísticamente significativos de una semana a otra a favor de Similac® frente al grupo otras fórmulas.

4.4. Grado de satisfacción con la fórmula

El cuestionario fue cumplimentado en un 54,3% por el padre, en un 37,8% por la madre y en un 7,9% por otras personas.

El grado de satisfacción se refiere a las fórmulas infantiles estudiadas aunque estos datos se analizan teniendo como referencia el grupo de leche materna, cuando esto sea posible.

Los diferentes parámetros que se evalúan para determinar el grado de satisfacción con la fórmula son:

- Olor.
- Consistencia.
- ¿Cómo se reconstituye en agua?
- ¿Parece gustarle?
- ¿Qué tal le sienta?
- ¿Ha tenido algún problema?

Tabla IX
Olor de la fórmula ($p < 0,001$)

	Similac®	Otras fórmulas
Muy bueno	20,8%	9,7%
Bueno	59,1%	59,8%
Indiferente	18,6%	26,7%
Desagradable	1,5%	3,8%
Muy desagradable	—	—

Por tratarse de variables ordinales se utiliza la prueba de Mann-Whitney para su valoración.

4.4.1. Olor de la fórmula

En la tabla IX se recoge la opinión de los padres respecto al olor de la fórmula.

El 79,9% de los padres respondieron que el olor de Similac® es muy bueno o bueno. Sin embargo, al emplear otras fórmulas de alimentación este porcentaje se redujo hasta el 69,5%. Se puede afirmar que los padres han considerado que Similac® tiene mejor olor que las otras fórmulas estudiadas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 10,4 (6-15).

4.4.2. Consistencia de la fórmula

Los padres valoraron la consistencia de la fórmula calificándola como muy clara, clara, normal, espesa o muy espesa.

Tabla X
Consistencia de la fórmula ($p < 0,001$)

	Similac®	Otras fórmulas
Muy clara	4,8%	3,5%
Clara	25,6%	21%
Normal	66,7%	68,4%
Espesa	2,7%	6,4%
Muy espesa	0,1	0,7%

La tabla X resume los resultados para esta variable. Si se considera la clasificación completa se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre Similac® y otras fórmulas, pero si únicamente se tiene en cuenta la proporción de casos con consistencia normal, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de alimentación.

Los resultados de consistencia de las fórmulas fueron adecuados en todos los grupos de alimentación.

Tabla XI
¿Cómo se reconstituye en agua? ($p < 0,001$)

	Similac®	Otras fórmulas
Muy bien	37,2%	17,2%
Bien	58,1%	65,9%
A veces bien	4,3%	15,2%
Mal	0,4%	1,6%
Muy mal	—	—

4.4.3. ¿Cómo se reconstituye en agua?

Tal y como se observa en la tabla XI, el 37,2% de los padres opinan que Similac® se reconstituye muy bien en agua. Este porcentaje se redujo hasta el 17,2% en el grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 20 (16-24).

Tabla XII
¿Parece gustarle? ($p < 0,001$)

	Similac®	Leche materna	Otras fórmulas
Mucho	38,2%	50,5%	24,4%
Bastante	57,1%	44%	66,6%
Poco	4,0%	5,5%	8,6%
Muy poco	0,4%	—	0,4%
Nada	0,3%	—	—

Los encuestados consideran que Similac® se reconstituye mejor que otras fórmulas utilizadas.

4.4.4. ¿Parece gustarle?

La observación de los resultados expuestos en la tabla XII para esta variable conduce a la afirmación de que el 38,2% de los padres encuestados opinan que Similac® gusta mucho a sus hijos, frente al 24,4% del grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 13,8 (10-18).

Tabla XIII
¿Qué tal le sienta? ($p < 0,001$)

	Similac®	Leche materna	Otras fórmulas
Muy bien	40,5%	48,1%	21,2%
Bien	53,7%	46,3%	63,4%
Regular	4,9%	4,6%	14,3%
Mal	0,8%	0,9%	0,9%
Muy mal	0,1%	—	0,2%

Otra observación que se desprende de los resultados es que el porcentaje de niños del grupo otras fórmulas que, según sus padres, les gusta poco su alimentación es del 8,6% mientras que este porcentaje se reduce a la mitad en el grupo alimentado con Similac® (4%). Intervalo de confianza de la diferencia OF/S: 4,6 (2-7).

4.4.5. ¿Oué tal le sienta?

El porcentaje de niños a los que les sienta muy bien o bien la lactancia materna o la alimentación con Similac® según los padres es del 94% aproximadamente para ambos grupos. Este porcentaje descendió hasta el 84,6% en el grupo alimentado con otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 9,6 (6-13).

Tan sólo el 4,9% de los padres de los niños alimentados con Similac®, frente al 14,3% de los niños alimentados con otras fórmulas, afirmaron que la fórmula les sienta regular. Intervalo de confianza de la diferencia OF/S: 9,4 (6-13).

4.4.6. ¿Ha tenido algún problema con la alimentación?

El porcentaje de niños sin problemas fue del 88,8% en el grupo de Similac®, del 88,3% en el grupo leche materna y del 75,6% en el grupo otras fórmulas. Intervalo de confianza de la diferencia S/OF: 13,2 (9-17).

La proporción de niños con algún problema es superior en el grupo otras fórmulas (24,4%) respecto a la de los otros grupos (11,2% en Similac®, 11,7% en leche materna). Intervalo de confianza de la diferencia OF/S: 13,2 (9-17).

Tabla XIV			
<i>¿Ha tenido algún problema con la alimentación?</i>			
<i>(p < 0,001)</i>			
	<i>Similac®</i>	<i>Leche materna</i>	<i>Otras fórmulas</i>
No	88,8%	88,3%	75,6%
Sí	11,2%	11,7%	24,4%

5. Conclusiones

En este estudio se ha evaluado la tolerancia gastrointestinal de Similac® en el lactante sano, tomando como referencia los resultados obtenidos con la leche materna y otras fórmulas comercializadas.

La conclusión de este estudio es que Similac® ha conseguido una mayor similialed a la tolerancia gastrointestinal demostrada por la leche materna en el lactante sano, con respecto a otras fórmulas de alimentación infantil que existen actualmente en el mercado. De hecho, tan sólo el 5% de los niños alimentados con leche materna y el 5,6% de los niños alimentados con Similac® presentaron algún signo de intolerancia gastrointestinal, frente al 14,1% de los niños alimentados con otras fórmulas. Esta mejora se produce en todos y cada uno de los parámetros evaluados: número de deposiciones diario, color y consistencia habitual de las heces así como en la incidencia y severidad de regurgitaciones y gases.

Existe un mayor grado de satisfacción de los padres con Similac®, frente al resto de fórmulas estudiadas, debido a sus características organolépticas. Todos los parámetros estudiados han sido favorables a Similac®: olor, consistencia, reconstitución en agua, etc.

Por tanto, la alimentación infantil con Similac®, como alternativa a la leche materna cuando ésta no es posible, mejora la tolerancia gastrointestinal del lactante obteniendo un óptimo grado de satisfacción con la fórmula.

Referencias

1. Nadasdi M: Tolerance of a Milk-Based Formula by Infants. *Clinical Therapeutics*, 1992, 14:242-246.
2. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J y Lucas AL: The Relationship between Stool Hardness and Stool Composition in Breast- and Formula-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 20:81-90.
3. Bradley CK, Hillman L, Sherman AR, Leedly D y Cordano A: Evaluation of Two Iron-Fortified, Milk-Based Formulas during Infancy. *Pediatrics*, 1993; 91:908-914.
4. Hyams J, Treem WR, Etienne NL, Weinerman H, MacGilpin D, Hine P, Choy K y Burke G: Effect of Infant Formula on Stool Characteristics of Young Infants. *Pediatrics*, 1995: 50-54.
5. Weaver LT, Ewing G y Taylor LC: The Bowel Habit of Milk-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988, 7:568-571

Anexo I
Formulario para el pediatra

Número del sujeto:
Iniciales del sujeto:

VISITA 1

Fecha: _____ / _____ / _____

Identificación del bebé

Fecha de nacimiento: _____ / _____ / _____

Edad gestacional (semanas): _____

Sexo: _____ _ Hombre _____ _ Mujer _____

Peso al nacer: _____ kg

Altura actual: _____ cm.

Peso actual: _____ kg

¿Está recibiendo el bebé algún tipo de medicación?

Medicación

Razón

¿Qué alimentación está recibiendo el niño actualmente?

_ Leche materna _____ _ Fórmula. Especificar _____ _ Ambas. Especificar _____

¿Tiene el paciente algún síntoma de intolerancia a su alimentación actual?

¿Qué alimentación recibirá el niño a partir de este momento?

_ Leche materna _____ _ Fórmula. Especificar _____

VISITA 2

Fecha: _____ / _____ / _____

Altura actual: _____ cm

Peso actual: _____ kg

¿Durante cuántos días ha recibido el niño la fórmula? _____ días

¿Ha tenido el niño algún tipo de intolerancia a su alimentación actual? _____

Función gastrointestinal

1.^a semana. Del día _____ / _____ / _____ al día _____ / _____ / _____

N.º de deposiciones/día: _____

Color habitual de las heces: _____ _ Amarillo _ Verde _ Marrón

Consistencia habitual de las heces: _____ _ Acuosa _ Suave _ Formada _ Dura

Regurgitaciones: _____ _ Ninguna _ No más de 2 regurgitaciones/día _____ _ Tres o más episodios/día

Gases: _____ _ Ninguno _ Leve _ Severo

Grado de satisfacción de la fórmula

Contestado por: _____ _ Madre _____ _ Padre _____ _ Otros

1. ¿Cómo describiría el olor de la fórmula? _____ _ Muy bueno _____ _ Bueno _____ _ Indiferente _____ _ Desagradable _____ _ Muy desagradable

2. ¿Cómo describiría la consistencia de la fórmula? _____ _ Muy clara _____ _ Clara _____ _ Normal _____ _ Espesa _____ _ Muy espesa

3. ¿Cómo se reconstituye en agua? _____ _ Muy bien _____ _ Bien _____ _ A veces bien _____ _ Mal _____ _ Muy mal

4. ¿Parece gustarle la fórmula a su hijo? _____ _ Mucho _____ _ Bastante _____ _ Poco _____ _ Muy poco _____ _ Nada

5. ¿Qué tal le sienta la fórmula a su hijo? _____ _ Muy bien _____ _ Bien _____ _ Regular _____ _ Mal _____ _ Muy mal

6. ¿Ha tenido su hijo algún problema mientras recibía esta dieta? _____ _ No _____ _ Sí (escriba cuáles) _____

7. ¿Qué le gusta más de la fórmula? _____

8. ¿Qué le gusta menos de la fórmula? _____

NUMERO DEL SUJETO:
INICIALES DEL SUJETO:

Normas para la madre/padre

Su pediatra le ha entregado este cuadernillo para que usted recoja diariamente cierta información sobre su hijo durante un período de tiempo de 2 semanas.

Esta información está relacionada con la tolerancia que su hijo tiene a su alimentación, concretamente en cuanto al patrón de heces de su hijo (frecuencia, color y consistencia), incidencia de regurgitaciones y gases. Marque sólo una de las casillas para cada uno de los conceptos evaluados. Si cree que hay más de una marque la principal. Por favor, tenga en cuenta las siguientes definiciones para realizar la evaluación:

Consistencia de heces:

Acuosa: heces esparcidas en el pañal y mezcladas con agua.

Suave: heces esparcidas en el pañal y pastosas.

Formada: heces con forma en el pañal pero húmedas.

Dura: heces bien formadas conteniendo poco agua.

Incidencia de gases:

Ninguno: ausente o mínimo.

Leve: tiene gases varias veces al día.

Severo: tienes gases frecuentemente durante el día.

Una vez completado el cuadernillo, por favor entrégueselo a su pediatra en la próxima consulta.

En ese momento, su pediatra le pedirá que rellene un cuestionario para conocer su opinión al respecto.

Esperamos que esta información nos ayude a evaluar, y en caso necesario mejorar, la tolerancia de nuevas fórmulas de alimentación infantil en el futuro.

Le agradecemos de antemano su colaboración. Gracias.

Semana 1

Alimentado con: _____

Día 1 Día: _____

N.º de deposiciones/día: _____

Color de heces: *Amarillo* *Verde* *Marrón*

Consistencia de las heces: *Acuosa* *Suave* *Formada* *Dura*

Incidencia de regurgitaciones: *Ninguna* *No más de 2 al día* *Tres o más al día*

Incidencia de gases: *Ninguno* *Leve* *Severo*

Original

Status de zinc en una población española seleccionada.

Análisis multivariante

B. de Mateo Silleras, A. Pérez García* y A. Miján de la Torre

Unidad de Investigación y Servicio de Medicina Interna (Nutrición). Hospital General Yagüe, y * C. S. García Lorca, Burgos. España.

Resumen

No existen estudios previos sobre la determinación del status de zinc en la población adulta española sana. El objetivo de este estudio fue obtener los niveles de zinc en suero y cabello en esta población para poder determinar el status nutricional normal de zinc, evaluando la influencia sobre estos valores de determinados factores, como edad, sexo, tipo de residencia, índice de masa corporal (BMI), color de pelo o ingesta reciente (contenidos de zinc y fibra de la dieta). Mediante muestreo aleatorio simple se seleccionaron 186 donantes de sangre de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y 65 años. Los resultados fueron analizados mediante técnicas de estadística uni- y multivariante. La concentración media de zinc en suero fue de 97,22 µg/dl (IC 95%: 95,1 – 99,4); los niveles medios de zinc en cabello fueron de 163,86 µg/g (IC 95%: 157,8 – 169,9). El zinc sérico se asoció individualmente con el tipo de residencia y con los contenidos de zinc y fibra de la dieta. El zinc en cabello se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal y color del pelo. Mediante análisis multivariante se obtuvieron modelos predictivos de regresión múltiple para el zinc en suero: $y = 109,69 - 1,39 (\text{zinc dieta}) - 4,63 (\text{sexo}) - 0,65 (\text{fibra dieta})$, para el suero, e $y = 199,34 + 26,62 (\text{sexo}) - 2,08 (\text{BMI}) - 0,47 (\text{edad})$ para el zinc en cabello. La concentración sérica de zinc disminuye la medida que decrece el zinc y la fibra de la dieta y con el sexo femenino. El zinc en cabello aumenta con el sexo femenino y se reduce con la edad y el BMI.

(Nutr Hosp 2000, 15:33-42)

Palabras clave: *Análisis multivariante. Status nutricional. Zinc. Zinc en cabello. Zinc sérico*

Correspondencia: Alberto Miján de la Torre.
Servicio de Medicina Interna (Nutrición).
Hospital General Yagüe.
Avda. del Cid, 96.
09005 Burgos.
Correo electrónico: mijan@bio.hgy.es

Recibido: 29-IX-1999.
Aceptado: 15-X-1999.

ZINC STATUS IN A SELECTED SPANISH POPULATION. MULTIVARIANT ANALYSIS

Abstract

There are no previous studies on the zinc status in the healthy, adult, Spanish population. The objective of this study was to obtain the levels of zinc in the serum and hair of this population to determine the normal nutritional status of zinc, and evaluating the influence of certain factors like age, sex, type of residence, body mass index (BMI) hair color, or recent food intake (zinc and fiber contents of the diet) on this status. Using a simple randomized sampling, 186 blood donors of both sexes with ages comprised between 18 and 65 years, were selected. The results were analyzed using uni- and multi-variate statistical techniques. The average concentration of zinc in serum was 97.22 µg/dl (95% CI: 95.1 – 99.4); the average zinc level in hair was 163.86 µg/g (95% CI: 157.8 – 169.9). The serum zinc was individually associated with the type of residence and the zinc and fiber contents of the diet. The zinc in hair was associated with sex, age, body mass index, and hair color. Using a multivariate analysis, predictive models of multiple regression were obtained for the serum zinc: $y = 109.69 - 1.39 (\text{dietary zinc}) - 4.63 (\text{sex}) - 0.65 (\text{dietary fiber})$, for the zinc in the serum, and $y = 199.34 + 26.62 (\text{sex}) - 2.08 (\text{BMI}) - 0.47 (\text{age})$ for the zinc in the hair. The serum concentration decreases as the dietary zinc and fiber decreases and women have lower levels. The zinc in hair is increased in women and is reduced with increasing age and BMI.

(Nutr Hosp 2000, 15:33-42)

Key words: *Multivariate analysis. Nutritional status. Zinc. Zinc in hair. Serum zinc level.*

Introducción

El zinc (Zn) es un elemento fundamental para el organismo. Se conocen multitud de funciones diferentes en las que participa este micronutriente. El Zn es necesario para el funcionamiento de más de 120 enzimas implicadas en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, en la síntesis y degradación

de ácidos nucleicos y en el transporte de CO_2 . El Zn tiene un importante papel en la estabilización, estructura y función de las membranas celulares, y puede afectar a la unión de proteínas a la membrana celular. Actúa en los mecanismos de desintoxicación del alcohol etílico y en la supresión de radicales libres. La dependencia del Zn en el control de la expresión génica se debe a que forma parte de los dedos de Zn de los factores de transcripción. Es también necesario para la estabilización estructural del ADN, ARN y ribosomas. También participa en crecimiento celular, maduración sexual, fertilidad y reproducción, inmunidad, apoptosis, peroxidación lipídica, visión nocturna, sentido del gusto y apetito¹.

Los signos de la deficiencia de Zn son el resultado de la reducción de una o más de sus funciones biológicas¹. La deficiencia de Zn también lleva asociados cambios bioquímicos, como un descenso en la síntesis de albúmina, disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica, incremento de urea y amoníaco séricos, reducción de la respuesta a insulina, descenso de la actividad de las disacaridasas intestinales y alteración de las prostaglandinas. Determinadas hormonas también se ven afectadas por el status de Zn, como la hormona de crecimiento, gonadotropinas, hormonas sexuales, hormonas tiroideas, corticosteroides e insulina.

Existen determinadas situaciones de riesgo de deficiencia de Zn, como aquellas en las que la absorción está reducida, o se incrementan las pérdidas o aumentan las necesidades debido a situaciones de crecimiento o reproducción, particularmente si la ingesta de Zn en la dieta es baja. Se han observado niveles séricos de Zn reducidos en la enfermedad inflamatoria intestinal², en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis³, en enfermos quirúrgicos⁴, en cáncer de pulmón⁵, en alcoholismo y cirrosis alcohólica⁶, en pacientes con SIDA⁷, en trastornos de la conducta alimentaria^{8,9}, en individuos sometidos a nutrición parenteral^{10,11}, en diabetes^{12,13} y en niños con síndrome de Down¹⁴. Existe una controversia en cuanto al status en ancianos¹⁵⁻¹⁷. En estudios realizados con mujeres embarazadas se ha visto que los niveles séricos¹⁸ y del cabello¹⁹ de Zn se van reduciendo a medida que avanza la gestación.

Existen varios métodos para la determinación de Zn, pero el que más se utiliza como técnica Gold Standard es la espectrofotometría de absorción atómica. Como método de rutina para la valoración del status nutricional de Zn se suele emplear la concentración sérica del Zn. Sin embargo, esta técnica se utiliza cada vez menos como único indicador del status nutricional de Zn, porque, además de ser un parámetro afectado por la ingesta diaria, no refleja pequeños déficits de Zn, ya que la homeostasis del Zn hace que se restablezcan sus niveles séricos basales. Esto no ocurre cuando la deficiencia de Zn es grave, puesto que la homeostasis de Zn no puede ser restablecida sin utilizar parte del pool intercambiable de Zn, lo que reduciría sus niveles plasmáticos^{1,20}. De modo que la deter-

minación de Zn en suero permitiría detectar un déficit grave de Zn, pero no una deficiencia leve. Además, condiciones metabólicas no relativas al status de Zn, como estrés metabólico, infección y factores hormonales, causan una reducción de los niveles plasmáticos de Zn^{1,20,21}. La concentración de Zn en plasma también fluctúa a lo largo del día con un ritmo circadiano, debido casi exclusivamente a la ingesta de alimentos diaria^{21,22}.

Por otra parte, el contenido de micronutrientes en cabello, como el Zn, se utiliza cada vez más como indicador del status nutricional, metabolismo o exposición a metales pesados^{16,23,24}, ya que este valor se correlaciona con las reservas corporales de dichos metales²⁵. El contenido de micronutrientes en cabello depende de varios factores, como nutrición, ambiente (factores climáticos, geográficos, geoquímicos, etc.), raza, salud, edad, sexo y crecimiento del cabello^{24,28}. La variabilidad de estos factores durante largos períodos de tiempo conduce a fluctuaciones en el contenido de elementos traza en cabello²⁸, reflejando la historia nutricional y ambiental del organismo²⁵. Los niveles de Zn en cabello pueden disminuir en leves estados de deficiencia de Zn, pero tienden a mantenerse normales en déficits graves debido a que el crecimiento del cabello se detiene.

El objetivo de este estudio es obtener los niveles de Zn en suero y cabello en la población adulta española sana, para poder determinar el status nutricional normal de Zn a partir de estos dos indicadores. También se ha evaluado la influencia en estos niveles de determinados factores, como ingesta reciente (contenido de Zn y fibra de la dieta), edad, sexo, índice de masa corporal (BMI), residencia y otros. Estudiando la relación de estos factores con los niveles de Zn séricos y del cabello se puede obtener un modelo final en el que se corrijan las fluctuaciones debidas a estos factores ajenos al status nutricional real de Zn.

Materiales y métodos

La población estudiada fue los donantes de sangre del Hospital General Yagüe de Burgos, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple. El tamaño muestral calculado para las determinaciones de las concentraciones de Zn en suero y cabello (Z_{α} bilateral = 0,05 y precisión = 5%) fue de 125 y 170 sujetos respectivamente. Así, el tamaño muestral final elegido fue de 187 sujetos (170 + 10%, por las posibles pérdidas o abandonos que se pudieran producir). Para la determinación sérica de Zn a los sujetos se les extrajo sangre venosa en posición de decúbito. Los individuos podían llegar en ayunas o habiendo ingerido algún tipo de alimento (desayuno, comida o merienda). Todos los sujetos fueron pesados en la misma balanza y medidos en el mismo estadiómetro vertical.

Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer de 5 ml sin anticoagulante y con gel (SST

Gel and Clot Activator). Se centrifugaron a continuación a 3.000 rpm durante 10 min para obtener el suero. Las muestras de suero se prepararon en tubos de vidrio libre de Zn lavados varias veces con agua desionizada. Se tomaron 500 µl del suero obtenido y se añadieron 2 ml de agua desionizada. Los tubos se agitaron convenientemente para obtener una mezcla homogénea.

Las muestras de cabello (aproximadamente 500 mg, 2-5 cm de longitud) se obtienen cortando fragmentos distales de la región occipital. El cabello se lava con 150 ml de Triton X-100 (Pharmacia) al 1% con agitación durante media hora. A continuación se filtra y se lava varias veces con agua desionizada. Se deja secar en una estufa a 110 °C durante toda la noche. Se pesa el cabello seco y seguidamente se carboniza en una placa calefactora a 300 °C, hasta que toda la muestra quede negra y dejen de salir vapores blancos. Posteriormente se introducen las muestras en una mufla y se va subiendo la temperatura hasta 600 °C. Se deja a esta temperatura toda la noche, hasta que se obtengan cenizas blancas. Las cenizas se disuelven con 1 ml de una mezcla 1:1 de HNO₃ al 60% (Panreac) y agua desionizada y se lleva a 5 ml con agua desionizada. De esa muestra preparada se cogen 2 ml y se llevan a un volumen final de 100 ml. Todo el material utilizado en la preparación de las muestras ha sido previamente lavado varias veces con agua desionizada.

El contenido de Zn se determinó por espectrofotometría de absorción atómica (EAA) utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer 3110. Las condiciones del análisis fueron las siguientes: longitud de onda 213,9 nm, ancho de banda 0,7 nm, corriente de la lámpara 15 mA, llama aire/acetileno. La calibración del instrumento se obtuvo utilizando soluciones estándar de concentración conocida preparadas por dilución con agua desionizada de soluciones de 1.000 ppm (Panreac). El rango de concentración fue de 0,0-0,5 mg/l (coeficiente de correlación de la curva de calibración: 1,00; coeficiente de variación: 1-2%).

Mediante cuestionarios individuales se recogieron los datos: sexo (hombre o mujer), edad (en años), lugar de residencia (urbana o rural) y color de pelo (1: rubios o pelirrojos, 2: castaños, 3: morenos y 4: canosos). Se calculó el índice de masa corporal o BMI a partir del peso y la talla (kg/m²). También se registró si los sujetos se habían teñido o rizado el pelo, y con qué productos. Se realizó una encuesta dietética reciente de recuerdo en la que se recogió la ingesta de las últimas doce horas. Los contenidos de Zn y fibra de la dieta se calcularon utilizando tablas de composición de alimentos^{29, 30}. Ningún sujeto había tomado complejos vitamínicos o alguna medicación que contuviera Zn.

Análisis estadístico

La distribución normal o no de las variables fue comprobada mediante el test de Kolmogorov-Smir-

nov. En función de ello se aplicaron métodos paramétricos o no paramétricos.

Para comparar más de dos variables se aplicó el test del Anova y, si éste resultara positivo, el test de contrastes a posteriori de Scheffé para comparar las variables dos a dos. Para un análisis aislado de dos variables se empleó la t de Student con la corrección de Levene o la U de Mann-Whitney o, en caso de variables numéricas, la regresión simple. Para los modelos finales se utilizó el análisis multivariante con regresión múltiple (método stepwise).

Los valores se expresan según su distribución como media ± desviación estándar o intervalo de confianza al 95%, o bien como mediana y percentiles (p₅-p₉₅). La significación estadística se alcanzó con una p < 0,05. Fue utilizado el paquete estadístico SPSS/PC (versión 6.0.1).

Resultados

1. Población

La población final fue de 186 sujetos, 135 hombres (72,58%) y 51 mujeres (27,42%), con una edad media de 34 años (IC 95%: 33-36), rango: 18-65 años; la distribución demográfica de la población fue de 147 habitantes de zona urbana (79,03%) y 39 de población rural (20,97%) (ver tabla I). Sólo tres muestras de cabello y una de suero fueron desechadas por problemas técnicos.

2. Concentración de Zn en suero y cabello

La concentración media de Zn en suero en la población fue de 97,22 µg/dl (IC 95%: 95,1-99,4), teniendo el 95% de la población estudiada valores comprendidos entre 78,4 y 127,8 µg/dl. Los niveles medios de

Tabla I
Características demográficas y epidemiológicas de la población

Variables	Resultados
Edad (años)	34
\bar{x} (rango)	(18-65)
Sexo	72,58 H;
(%)	27,42 M
BMI (kg/m ²)	25,51
\bar{x} (IC 95%)	(25-26)
Residencia	79,03 U;
(%)	20,97 R
Color de pelo	G1: 13,04; G2: 43,48;
(%)	G3: 37,5; G4: 5,98
Tipo de ingesta	T1: 7,53; T2: 92,47;
(%)	T2,1: 66,86; T2,2: 33,14; T2,3: 1,16

\bar{x} = media; H = hombre; M = mujer; U = urbana; R = rural; G1 = rubios o pelirrojos; G2 = castaños; G3 = morenos; G4 = canosos; T1 = ayunas; T2 = no ayunas; T2,1 = desayuno; T2,2 = comida; T2,3 = merienda.

Tabla II

Valores medios de los diferentes parámetros en función del sexo y del tipo de residencia

		Niveles de zinc		Ingesta (últimas doce horas)	
Variables	n	En suero (µg/dl)	En cabello (µg/g)	Zn en dieta	Fibra dieta
		\bar{x} (IC 95%) (P ₅ -P ₉₅)	\bar{x} (IC 95%) (P ₅ -P ₉₅)	(mg) Med (P ₅ -P ₉₅)	(g) Med (P ₅ -P ₉₅)
Población	186	97 (95-99)	164 (158-170)	1,8	2,3
Total		78-128	87-235	0-9,6	0-12,1
Sexo	n	En suero (µg/dl)	En cabello (µg/g)	Zn en dieta	Fibra dieta
		$\bar{x} \pm DE$	$\bar{x} \pm DE$	(mg) $\bar{x} \pm DE$	(g) $\bar{x} \pm DE$
Hombre	135	98 ± 15	156 ± 39	3,0 ± 3,1	3,9 ± 4,0
Mujer	51	95 ± 14	185* ± 43	2,6 ± 2,9	3,6 ± 4,3
Urbana	147	96 ± 14	162 ± 44	3,3* ± 3,2	4,3* ± 4,2
Rural	39	103* ± 16	170 ± 33	1,6 ± 2,3	2,0 ± 2,6

* p < 0,05 comparando las variables dos a dos (hombres frente a mujeres y residencia urbana frente a rural). \bar{x} = media; Med = mediana.

Zn en cabello fueron de 163,86 µg/g (IC 95%: 157,8-169,9), teniendo el 95% de la población valores comprendidos entre 86,5 y 234,9 µg/g.

Estudiamos los niveles de Zn en suero y cabello en función de las variables de interés. La tabla II muestra los valores medios de Zn en suero y cabello de la población y también en función del sexo y del tipo de residencia. También se indican las cantidades de Zn y fibra ingeridas en las últimas doce horas. Se puede observar que los hombres tienden a consumir mayor cantidad de Zn y fibra en la dieta que las mujeres. La población residente en zonas urbanas ingiere significativamente más Zn (p = 0,0001) y fibra (p = 0,0003) en la dieta que la población rural. Los niveles de Zn en suero son significativamente mayores en la población rural (p = 0,0078) frente a la población urbana. Por otro lado, los niveles de Zn en cabello son significativamente mayores (p < 0,001) en las mujeres que en los hombres.

La tabla III refleja la relación de los valores de Zn en suero y cabello con la edad, el BMI y las cantidades de Zn y fibra de la ingesta reciente (últimas doce horas). Se observan asociaciones estadísticamente significativas entre la concentración de Zn en suero y la cantidad de Zn y fibra ingeridas en la dieta; estos parámetros se asocian negativamente, de modo que el Zn sérico disminuye a medida que aumenta la cantidad de Zn (p < 0,0001) y fibra (p < 0,0001) en la dieta (ver figs. 1 y 2). Se observa que existe una relación entre la edad y el BMI (coeficiente de correlación r = 0,45; p < 0,0001), de modo que a medida que aumenta la edad de los sujetos, se incrementa el BMI. La tabla III también muestra la relación del Zn en cabello con los parámetros anteriores. Se observa que tanto la edad (p = 0,0119) como el BMI (p = 0,0001) se asocian negativamente con la concentración de Zn en cabello, no encontrándose relación con los contenidos de Zn y fibra ingeridos en las últimas doce horas (ver figs. 3 y 4).

3. Influencia del tipo de ingesta en los valores de Zn en suero y cabello

Estudiamos también las posibles diferencias que puedan existir en función del tipo de ingesta de las últimas doce horas y del hecho de haber o no ingerido

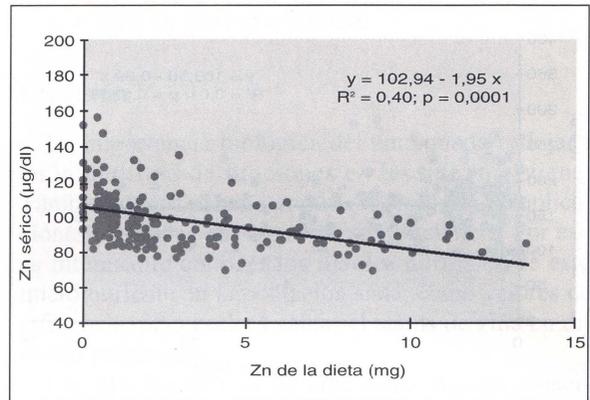


Fig. 1.—Concentración sérica de zinc frente a contenido de Zn de la dieta en la población española seleccionada (n = 186).

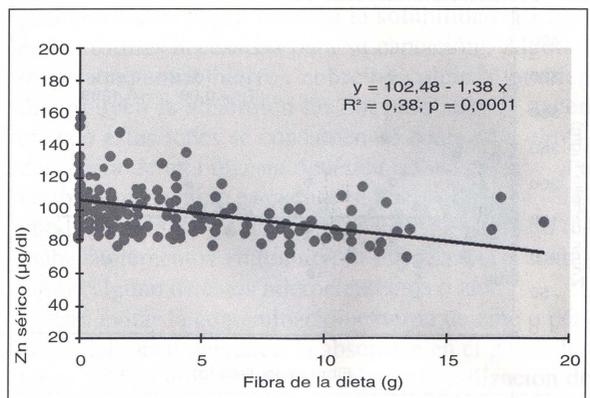


Fig. 2.—Concentración sérica de zinc frente a contenido de fibra de la dieta en la población española seleccionada (n = 186).

Tabla III
Relaciones bivariantes entre el zinc en suero y cabello con los diferentes parámetros estudiados

Variables	β (IC 95%)	r	t	p
zinc en suero				
Edad (años).....	0,08 (-0,11 a 0,26)	0,06	0,80	0,4300
BMI (kg/m ²).....	0,56 (-0,08 a 1,21)	0,13	1,72	0,0880
Zn dieta (mg).....	-1,95 (-2,59 a -1,30)	0,40	-5,97	0,0001*
Fibra (g).....	-1,38 (-1,87 a -0,89)	0,38	-5,53	0,0001*
zinc en cabello				
Edad (años).....	-0,67 (-1,19 a -0,15)	0,19	-2,54	0,0119*
BMI (kg/m ²).....	-3,49 (-5,25 a -1,73)	0,28	-3,92	0,0001*
Zn en dieta (mg).....	0,09 (-1,88 a 2,07)	0,01	0,09	0,9253
Fibra (g).....	0,60 (-0,89 a 2,08)	0,06	0,80	0,4268

* p < 0,05. β : coeficiente de la variable; r: coeficiente de correlación; t: t de Student.

alimentos previamente (ayunas o no). Dentro de los que han realizado algún tipo de ingesta se encuentran los que han desayunado, comido o merendado. Los resultados se muestran en la tabla IV. Los niveles séricos de Zn en los sujetos en ayunas son significativa-

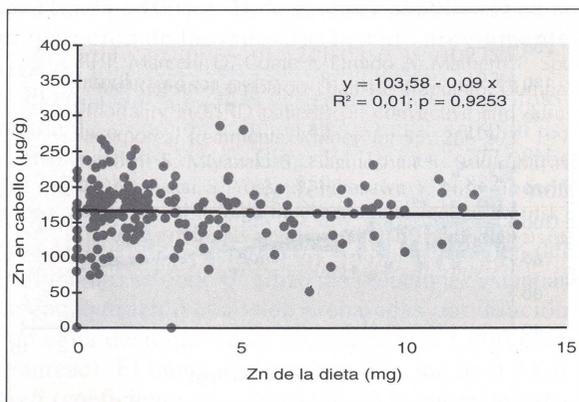


Fig. 3.—Concentración de zinc en cabello frente a contenido de Zn de la dieta en la población española seleccionada (n = 186).

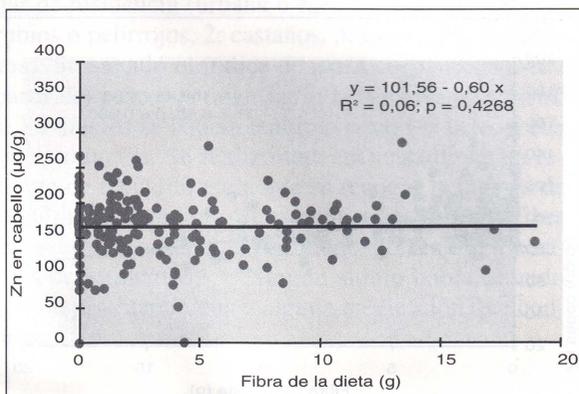


Fig. 4.—Concentración de zinc en cabello frente a contenido de fibra de la dieta en la población española seleccionada (n = 186).

mente mayores que en aquellos que realizaron algún tipo de ingesta (p = 0,0002). Dentro de estos últimos, los niveles posdesayuno son significativamente mayores que los del resto de las comidas (p = 0,001). El tipo de ingesta no se relaciona con el zinc en cabello.

4. Influencia del color de pelo sobre los niveles de Zn en cabello

La tabla V muestra los diferentes valores de Zn en cabello en función del color del pelo. Aunque no hay una significación estadística, sí que existe una significación clínica de que los sujetos con el pelo canoso tienen menores niveles de Zn que el resto. En cuanto a la relación entre la edad y el color de pelo, se observan diferencias significativas globales en el grupo (F = 9,179; p < 0,0001), siendo los individuos con el pelo cano los que tienen significativamente mayor edad que el resto (p < 0,05).

5. Estudio agrupado de los factores relacionados con el status de Zn

Las variables que presentaban una relación estadística o clínicamente significativa con los niveles de zinc en suero o cabello se introdujeron en el análisis multivariante. Previamente fueron desechadas las variables sin relación significativa o que quedaban mejor expresadas por otras variables.

a) Zinc en suero:

Por los motivos anteriores se rechazaron BMI, tipo de residencia e ingesta sí/no. Fueron introducidas las variables contenidos de Zn y fibra de la dieta reciente y sexo, obteniéndose el siguiente modelo:

$$y = 109,69 - 1,39 x_1 - 4,63 x_2 - 0,65 x_3$$

$$F = 15,02; p < 0,00001; r^2 = 0,2$$

Tabla IV
Valores medios de los niveles de zinc en función del tipo de ingesta

Tipos de ingesta	n	Zn suero ($\mu\text{g}/\text{dl}$) $\bar{x} \pm DE$	n	Zn cabello ($\mu\text{g}/\text{g}$) $\bar{x} \pm DE$
Ayunas	14	111* \pm 16	14	144 \pm 44
Algún tipo de ingesta	172	96 \pm 14	170	165 \pm 41
Desayuno	115	100# \pm 15	113	166 \pm 43
Comida	57	88 \pm 9	57	164 \pm 38
Merienda.....	2	86 \pm 6	2	164 \pm 18

* $p < 0,05$ entre los sujetos en ayunas y los que han ingerido algo y # $p < 0,05$ entre los sujetos que han desayunado y el resto.

Tabla V
Edad media y valores de Zn en cabello en función del color de pelo

Color de pelo	n	Zn cabello ($\mu\text{g}/\text{g}$) $\bar{x} \pm DE$	Edad (años) $\bar{x} \pm DE$
Castaño	80	173 \pm 41	33 \pm 11
Rubio + pelirrojo	24	164 \pm 37	31 \pm 11
Moreno.....	69	158 \pm 43	35 \pm 11
Cano.....	11	138 \pm 36	50* \pm 8

* $p < 0,05$ entre edad de los individuos canosos frente a el resto.

donde:

$y = \text{Zn en suero en } \mu\text{g}/\text{dl}$

$x_1 = \text{contenido de Zn de la dieta en mg (} p = 0,0028)$

$x_2 = \text{sexo (1 = hombre, 2 = mujer) (} p = 0,0379)$

$x_3 = \text{contenido de fibra de la dieta en g (} p = 0,0601)$

en el que se observa cómo las variables contenidos de Zn y fibra de la ingesta reciente y sexo femenino se asocian negativamente con los niveles séricos de Zn.

b) Zinc en cabello:

Se siguió el mismo procedimiento que en el caso anterior. Inicialmente se desestimaron residencia y tipo de ingesta. Las variables introducidas en el análisis multivariante fueron sexo, edad, BMI, color de pelo y niveles de Zn en suero, quedando el siguiente modelo predictivo:

$$y = 205,40 + 24,72 x_1 - 2,86 x_2$$

$$F = 15,38; p < 0,00001; r^2 = 0,15$$

donde:

$y = \text{Zn en cabello en } \mu\text{g}/\text{g}$

$x_1 = \text{sexo (1 = hombre, 2 = mujer) (} p = 0,0002)$

$x_2 = \text{BMI en kg}/\text{m}^2 (p = 0,0013)$

El modelo multivariante anterior se corrigió introduciendo la variable edad, al comprobar su acción como variable de confusión sobre el parámetro BMI. El modelo final obtenido indica cómo el BMI y la edad se asocian negativamente con la concentración de

zinc en cabello, mientras que el sexo femenino se asocia positivamente con ella:

$$y = 199,34 + 26,62x_1 - 2,08x_2 - 0,47x_3$$

$$F = 11,28; p < 0,00001; r^2 = 0,16$$

donde:

$y = \text{Zn en cabello en } \mu\text{g}/\text{g}$

$x_1 = \text{sexo (1 = hombre, 2 = mujer) (} p = 0,0001)$

$x_2 = \text{BMI en kg}/\text{m}^2 (p = 0,0364)$

$x_3 = \text{edad en años (} p = 0,0966)$

Discusión

La importancia biológica del zinc queda reflejada en la multitud de funciones en las que interviene. También queda patente por las patologías y complicaciones asociadas que ocasiona su deficiencia. Por eso es interesante conocer los niveles normales de este micronutriente en la población sana, como valores de referencia, para poder evaluar el status de zinc en diversas patologías.

Los niveles séricos de zinc están sujetos a oscilaciones debidas a varios factores, como ingesta diaria, sexo, edad, determinadas condiciones metabólicas, etc. Su absorción se ve reducida por algunos factores dietéticos, como los fitatos de la fibra, debido probablemente a que reducen la solubilidad del zinc en las formas necesarias para su captación¹. Algunos minerales, como hierro¹, cobre³¹ y calcio³², también disminuyen la absorción de Zn, pero sólo lo hacen cuando estos iones se consumen en dosis muy elevadas, fuera de una ingesta dietética normal, por lo que no los hemos tenido en cuenta en nuestro estudio (ningún individuo de los que participaron en el trabajo tomaba suplementos vitamínicos o fármacos que contuvieran alguno de estos microelementos o zinc).

Para evitar la contaminación externa de zinc o pérdidas del metal debidas a la absorción en el gel de los tubos SST, algunos autores sugieren la utilización de tubos especiales para la determinación de la concentración de elementos traza. Sin embargo, nuestros estudios previos para probar esta teoría no mostraron

ninguna diferencia clínicamente significativa en las medidas de los niveles de zinc cuando comparamos ambos métodos. Algunos autores han descrito pérdidas de Zn cuando las muestras se calientan por encima de 600 °C, pero en los trabajos realizados por nuestro grupo no se encontró ninguna diferencia clínicamente significativa cuando comparamos muestras de Zn calentadas dentro del rango 500-600 °C.

En cuanto a la concentración de Zn en cabello, también está afectada por diversos factores, como edad, sexo, crecimiento del cabello y factores ambientales. Algunos productos de peluquería utilizados para teñir o rizar el pelo, si contienen Zn, también podrían alterar estos niveles, pero esto no ocurrió en nuestro trabajo, porque ningún individuo los había utilizado.

No existen en España estudios previos de la determinación del status de zinc en la población adulta sana. Se han publicado algunos trabajos similares^{16, 33, 34} realizados con poblaciones de áreas geográficas locales, pero en ellos no se indica el modo de selección de los sujetos ni si el tamaño muestral es representativo de la población seleccionada. Existen también estudios similares realizados en poblaciones seleccionadas: infantiles y adolescentes españolas^{35, 36}, y grupos control que se han utilizado para estudiar diversas pa-

tologías^{2-6, 14, 18, 19}. En nuestra opinión, la metodología empleada no permite extrapolar los resultados al resto de la población. Por todo esto, creemos importante determinar el status normal de Zn en la población adulta sana española, como valores de referencia.

El tamaño y la selección aleatoria de la muestra en nuestro estudio permiten extrapolar y generalizar los resultados obtenidos al conjunto de la población sana de nuestra área. El control simultáneo de las posibles variables modificadoras de los niveles de Zn puede permitir la generalización al resto de la población sana de nuestro país. El hecho de extrapolar los resultados a la población sana y adulta se debe a que la población estudiada fueron los donantes de sangre, que son individuos sanos, y con un rango de edades comprendido entre los 18 y 65 años, por lo que abarca a toda la población adulta.

En cuanto a la población, la edad media fue de 34 años (IC 95%: 33-36) y el índice de masa corporal medio fue de 25,51 kg/m² (IC 95%: 25-26), lo que apoya la tendencia al sobrepeso en la población general.

La concentración media de Zn sérico es de 97,22 µg/dl (IC 95%: 95,1-99,4). Estos valores se superponen con los de la literatura, aunque puede que sean ligeramente inferiores (ver tabla VI), lo que puede de-

Tabla VI
Valores de referencia de la literatura

Ref.	n	Sexo	Zn en suero (µg/dl) $\bar{x} \pm DE$ o EEM [#]	Zn cabello (µg/g) $\bar{x} \pm DE$ o EEM [#]	Edad años	País	Residencia
37	28	H	117,65 ± 7,15 [#]	132,6 ± 12,35 [#]		Taiwán	
37	29	M	95,55 ± 5,85 [#]	153,4 ± 11,05 [#]		Taiwán	
37	57	H + M	106,6 ± 4,55 [#]	143,0 ± 8,45 [#]		Taiwán	
38	12	H	112 ± 3,6 [#]		20-27	Italia	
38	13	M	102 ± 4,2 [#]		20-57	Italia	
39 ¹	16	H		161 ± 80	22-52	Hong Kong	U
39 ¹	14	H		252 ± 28	31-53	Hong Kong	U
25 ²	23			126 ± 23	22-25	Sudán	U
25 ²	9			195 ± 116	45-65	Sudán	R
40	75	H		182,5 ± 36,19	x = 65,5	Grecia	R
40	69	M		187,6 ± 41,23	x = 63,7	Grecia	R
16	196	H	106,3 ± 98,7 [*]		16-65	España	U + R
16	175	M	123,1 ± 102,3 [*]		16-65	España	U + R
16	302	H + M	115,4 ± 120,2 [*]		16-65	España	U
16	132	H + M	109,9 ± 110,3 [*]		16-65	España	R
24	27	H + M		284 ± 146	1-43	India	U
24	20	H + M		178 ± 63	6-49	EE.UU.	U
41	57	H		234,45 ± 18 [#]	30-60	Nueva Delhi	R
41	25	H		206,7 ± 42,5 [#]	30-60	Nueva Delhi	U
41	39	M		212,8 ± 18 [#]	30.60	Nueva Delhi	R
42	19	H		169 [*]		Alemania	U
42	21	M		165 [*]		Alemania	U
28 ³	72	H		266 ± 57	6-40	Italia	
28 ³	60	M		285 ± 104	6-40	Italia	
DM	186	H + M	97,22 ± 14,9	163,86 ± 41,6	18-65	España	U + R

Ref., referencia; n, número de sujetos; H, hombre; M, mujer; U, residencia urbana; R, residencia rural. Todas las determinaciones se han realizado por espectrofotometría de absorción atómica, excepto: ¹ Análisis de activación de neutrones, ² Fluorescencia de rayos X, y ³ HPLC. [#] EEM, error estándar de la media. * Media geométrica y desviación estándar geométrica. DM, de Mateo y cols.

berse al distinto tipo de alimentación que se sigue en los diferentes países. En estos trabajos no se indica si los sujetos habían ingerido algo o no antes de la extracción, de modo que las diferencias también podrían deberse a esto (si las extracciones se realizaron en ayunas, los niveles séricos de Zn serían más elevados).

El contenido medio de Zn en cabello fue de 163,86 µg/g (IC 95%: 157,8-169,9). Respecto al Zn en cabello, pocos datos existen en la literatura, pero nuestros resultados también coinciden con los encontrados por otros autores (tabla VI).

Estudiamos los diferentes valores séricos de Zn en función del sexo (tabla II), y observamos que estos niveles son mayores en los hombres, pero estas diferencias no son significativas. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores^{2, 37, 38}, aunque otros estudios reflejan mayores niveles séricos de Zn en las mujeres¹⁶. Por otro lado, el contenido de Zn en cabello es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. Estos resultados también coinciden con otros encontrados en la literatura^{28, 33, 37, 40}.

En cuanto al tipo de residencia, los niveles de Zn en suero y cabello son mayores en la población rural, comparada con los individuos que viven en zonas industriales o urbanas, pero estas diferencias sólo son significativas para la concentración de Zn en suero. Para el cabello, estos mismos resultados han sido obtenidos por Eltayer y Van Grieken²⁵ y Sukumar y Subramanian⁴¹. En el trabajo de Schuhmacher y cols.¹⁶ los niveles séricos de Zn son mayores en los sujetos que viven en zonas industriales sin alcanzar significación estadística. Esto podría explicarse por las diferentes dietas que se siguen en las distintas zonas, que afectarían a la concentración sérica de Zn, pero no al contenido de Zn en cabello.

Registrando la ingesta reciente de las últimas doce horas se observa que el hecho de ser hombre o residir en zonas urbanas representa una mayor ingesta de zinc y fibra con la dieta (tabla II). No existen datos en la literatura con los que poder comparar nuestros resultados porque estas variables no se han controlado en otros estudios. Estas dos variables (cantidad de Zn y fibra ingeridos en la dieta) podrían ser variables de confusión o modificadoras del efecto del tipo de residencia, urbana o rural, sobre los niveles de zinc.

Existe coincidencia en apuntar que los niveles séricos de Zn están marcadamente influidos por la dieta. En nuestro trabajo, los niveles séricos de Zn son significativamente menores cuanto mayor Zn y fibra se consuman con la dieta reciente (ver figs. 1 y 2). Por otra parte, no se producen variaciones significativas de las concentraciones de Zn en cabello con la fibra y el zinc ingeridos recientemente (ver figs. 3 y 4). Como sólo se recogió la ingesta de las últimas doce horas, la metodología de nuestro estudio no permite inferir relación entre la dieta habitual y las concentraciones de Zn en cabello.

Se han realizado varios trabajos en los que se estu-

dia la relación de los niveles de Zn en suero y cabello en función del índice de masa corporal. Chen y cols.³⁷ estudian los niveles de Zn en obesos frente a controles, y describen que cuanto mayor es el BMI de los sujetos, menores niveles de Zn en suero y cabello tienen. En otro trabajo, Di Martino y cols.³⁸ observan que el BMI se relaciona inversamente con el Zn en suero y que, después de un período de restricción dietética, los individuos reducen el BMI y vuelven a tener niveles normales de Zn. Se ha visto que en obesos, los niveles de Zn pueden incrementarse en el tejido adiposo; cuando se produce una restricción dietética, la movilización del tejido adiposo hace que se libere Zn, provocando un incremento secundario de sus valores en suero. Esto queda confirmado con los estudios de Chen y cols.^{43, 44} y Kennedy y Failla⁴⁵ en los que demuestran que el tejido adiposo de ratones genéticamente obesos retiene mayor cantidad de Zn que el de ratones controles. En nuestro trabajo no hemos encontrado una significación entre los niveles séricos de Zn y el índice de masa corporal, pero tampoco se trataba de una población obesa, sino sana con leve tendencia media al sobrepeso, con lo que nuestros resultados no se pueden considerar contradictorios a los comentados. Sin embargo, sí hemos observado que la concentración de Zn en cabello se asocia negativamente con el BMI, lo que coincide con el trabajo de Chen y cols.³⁷

Por otra parte, también hemos visto que no hay diferencias significativas en la concentración de Zn en suero con la edad, lo que está de acuerdo con los trabajos de Schuhmacher y cols.¹⁶ y con los de Couzy y cols.¹⁷ realizados con ancianos, pero sí que el contenido de Zn en cabello se asocia negativamente con la edad. Algunos autores han descrito que el contenido de Zn en cabello aumenta con la edad^{23, 28, 42}; otros que se reduce durante la etapa adulta, para luego volver a aumentar²⁵. Sugerimos que la reducción de los niveles de Zn con la edad podrían deberse a la redistribución de la masa corporal que se produce al aumentar la edad, de modo que se reduce la masa magra y aumenta la masa grasa.

Se ha visto que se produce una reducción de la concentración sérica de Zn en humanos inducida por la ingesta, y que esta disminución no se da durante el ayuno, lo que indica que la ingesta es el mayor determinante de las fluctuaciones diarias en la concentración sérica de Zn²¹. Markowitz y cols.⁴⁶ hablan de la existencia de un ritmo circadiano de los niveles de Zn en suero, y exponen que estos ritmos circadianos están afectados en parte por la cantidad de comida, tipo y selección de la ingesta. Durante el ayuno la concentración sérica o plasmática de Zn aumenta, reduciéndose un poco con la primera comida del día^{21, 22} y algo más con la segunda; a partir de esta comida los niveles de Zn en suero vuelven a aumentar, alcanzándose valores más elevados en el último período del día, durante la noche. La explicación a este fenómeno no se conoce todavía, pero hay varias hipótesis que expli-

can, al menos en parte, lo que ocurre^{1, 21, 47}. En nuestro trabajo, al estudiar los niveles séricos de Zn en función del tipo de ingesta (tabla IV), vemos que los individuos en ayunas presentan valores significativamente mayores que los de los sujetos que han realizado algún tipo de ingesta. Por otro lado, los niveles posdesayuno son más elevados que en el resto de las comidas. Esto confirma los resultados de múltiples estudios, en los que se han demostrado fluctuaciones en los niveles séricos de Zn a lo largo del día en función de la ingesta^{1, 21, 22, 46, 47}.

Como ya se ha indicado anteriormente, la determinación del Zn plasmático o sérico se está desestimando como indicador del estado nutricional, ya que no refleja reducciones en la ingesta o cambios de Zn en todo el cuerpo, a menos que los niveles de Zn de la dieta sean tan bajos que la homeostasis de Zn no pueda ser restablecida^{1, 20}. Además, el Zn en plasma es sensible a otros cambios metabólicos no relacionados con el status nutricional, como estrés, infección, ingesta, ayuno a corto plazo y estado hormonal²⁰. Estas situaciones influyen en la distribución de Zn en los tejidos y alteran la cantidad presente en plasma, por lo que, para determinar el status de Zn, la concentración plasmática de Zn sólo puede ser utilizada si el efecto de una deficiente nutrición puede diferenciarse de estas otras condiciones metabólicas¹.

Por otra parte, nuestros resultados (tabla IV) indican que no existen diferencias significativas en la concentración de Zn en cabello en función de la ingesta. Nuestro estudio no se ha diseñado para estas observaciones, porque sólo se registró la ingesta en las últimas doce horas, pero varios autores afirman que la variación de la concentración de Zn en cabello determinada por una modificación de la ingesta de Zn es extremadamente pequeña. Se ha visto que no hay correlación entre los niveles de Zn en cabello y la ingesta dietética, excepto para situaciones extremas de deficiencia, toxicidad, etc.²³.

Nosotros consideramos el análisis de Zn en cabello como un complemento a los métodos convencionales (determinación de Zn en suero) para la determinación del status nutricional, lo que presumiblemente permitiría detectar deficiencias de Zn en los estadios iniciales, no evaluables mediante los niveles plasmáticos o séricos de Zn. La determinación de Zn en suero permite detectar grandes deficiencias de este micronutriente. Con estos dos parámetros se puede determinar el status nutricional de Zn y evaluar diferencias, no sólo en la población sana, sino también en diversas patologías, lo que permitiría detectar la necesidad de tratamientos suplementarios de Zn.

Estudiamos también el contenido de Zn en cabello y la edad en función del color de pelo (tabla V). Los diferentes valores del contenido de Zn en cabello en función del color del pelo no son estadísticamente significativos, pero sí es clínicamente significativo que los sujetos canosos tienen menor cantidad de zinc que

el resto. Sturaro y cols.²⁸ estudian la influencia del color de pelo en el contenido de Zn, e indican que la concentración de metales se incrementa con la oscuridad del cabello, pero no estudiaron sujetos canosos. Con la sospecha de que la edad influyera en el color de pelo se comprobó cómo los sujetos con el pelo canoso tienen significativamente mayor edad que el resto, pudiendo en este caso estar actuando el color de pelo como variable espúrea en función de la edad, hecho que se confirma con el análisis multivariante.

Finalmente, y ante los datos contradictorios de la literatura ya comentada sobre la influencia de determinadas variables demográficas, dietéticas y antropométricas sobre el status de Zn en suero y cabello, evaluamos el efecto agrupado de las mismas sobre dichos niveles. Así, obtenemos el siguiente modelo que representa los niveles séricos de zinc: $Zn \text{ suero } (\mu\text{g/dl}) = 109,69 - 1,39 (Zn \text{ dieta; mg}) - 4,63 (\text{sexo; } 1 = H, 2 = M) - 0,65 (\text{fibra dieta; g})$.

Como se puede comprobar, los contenidos de zinc y fibra de la dieta, así como el sexo femenino, se asocian de modo negativo con el contenido de zinc en suero.

En cuanto al Zn en cabello, se comprueba cómo el BMI y la edad se asocian con él negativamente, mientras que el sexo femenino lo hace positivamente. La variable edad ha sido introducida en esta ecuación, a pesar de su no significación estadística, al representar una variable de confusión del BMI (a mayor edad, mayor BMI). Se obtuvo la siguiente ecuación: $Zn \text{ cabello } (\mu\text{g/g}) = 199,34 + 26,62 (\text{sexo; } 1 = H, 2 = M) - 2,08 (\text{BMI; kg/m}^2) - 0,47 (\text{edad; años})$.

En resumen, los niveles normales obtenidos de Zn en suero de la población sana española son de 97,22 $\mu\text{g/dl}$ (IC 95%: 95,1-99,4), teniendo el 95% de los sujetos valores comprendidos entre 78,4 y 127,8 $\mu\text{g/dl}$, y la concentración normal de Zn en cabello es de 163,86 $\mu\text{g/g}$ (IC 95%: 157,8-169,9), teniendo el 95% de la población niveles comprendidos entre 86,5 y 234,9 $\mu\text{g/g}$. La concentración sérica de Zn se ve reducida con el Zn y la fibra de la dieta, y es menor en las mujeres. El Zn en cabello aumenta con el sexo femenino y se reduce con el BMI y la edad. En nuestro trabajo hemos desarrollado modelos predictivos que pueden permitir corregir el efecto de estas variables.

Agradecimientos

Agradecemos al Servicio de Hematología (Hermandad de Donantes de Sangre) del Hospital General Yagüe de Burgos, al Departamento de Edafología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Burgos y a los Laboratorios Abbott Nutrition su colaboración en este trabajo.

Referencias

1. Cousins RJ: Zinc. En: Ziegler EE, Filer LJJr (eds.): *Present Knowledge in Nutrition*. Washington DC, 1996: 293-306.

2. Fernández-Bañares F, Mingorance MD, Esteve M y cols.: Serum zinc, copper, and selenium levels in inflammatory bowel disease: effect of total enteral nutrition on trace element status. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85(12):1584-1589.
3. Ruiz Alcantarilla P, Lozano Díaz A y Gómez Rodríguez F: Niveles plasmáticos de cinc, estado nutricional y respuesta inmune en la insuficiencia renal crónica. *Rev Clin Esp*, 1987, 18(3):142-145.
4. Cordova A: Variations of serum magnesium and zinc after surgery, and postoperative fatigue. *Magnes Res*, 1995, 8(4):367-372.
5. Díez M, Arroyo M, Cerdán FJ, Muñoz M, Martín MA y Balibrea JL: Serum and tissue trace metal levels in lung cancer. *Oncology*, 1989, 46(4):230-234.
6. Rodríguez-Moreno F, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F y cols.: Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol*, 1997, 14(1):39-44.
7. Walter RM, Oster MH, Lee TJ, Flynn N y Keen CL: Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *Life Sci*, 1990, 46:1597-1600.
8. Rock CL y Curran-Celentano J: Nutritional disorder of anorexia nervosa: a review. *Int J Eating Disorders*, 1994, 15:187-203.
9. McClain CJ, Humphries LL, Hill KK y Nickl NJ: Gastrointestinal and nutritional aspects of eating disorders. *J Am Coll Nutr*, 1993, 12:466-474.
10. Leung FY: Trace elements in parenteral micronutrition. *Clin Biochem*, 1995, 28:561-566.
11. Chen W, Chiang TP y Chen TC: Serum zinc and copper during long-term total parenteral nutrition. *J Formos Med Assoc*, 1991, 90:1075-1080.
12. Failla ML y Kiser RA: Hepatic and renal metabolism of copper and zinc in the diabetic rat. *Am J Physiol*, 1983, 244:E115-121.
13. Uriu-Hare JY, Stem JS y Keen CL: Influence of maternal dietary Zn intake on expression of diabetes-induced teratogenicity in rats. *Diabetes*, 1989, 38:1282-1290.
14. Rascón Trincado MV, Lorente Toledano F, Salazar A y Villalobos V: Valoración de los niveles de zinc plasmático en pacientes con síndrome de Down. *An Esp Pediatr*, 1992, 37(5):391-393.
15. Turnlund JR, Durkin N, Costa F y Margen S: Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men. *J Nutr*, 1986, 116:1239-1247.
16. Schuhmacher M, Domingo JL y Corbella J: Zinc and copper levels in serum and urine: relationship to biological, habitual and environmental factors. *Sci Total Environ*, 1994, 148:67-72.
17. Couzy F, Kastenmayer P, Mansourian R, Guincharde S, Munoz-Box R y Dirren H: Zinc absorption in healthy elderly humans and the effect of diet. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:690-694.
18. Torrejón R, Moreno LJ, Deudero J, Argemi J y Hervias B: Estudio de la concentración sérica materna de zinc en el embarazo normal y patológico. *Clin Invest Gin Obst*, 1985, 12(6):282-286.
19. Carbone P, Sobreviela M, Jiménez D, Martínez C y Pocovi M: Hair zinc and dietary zinc intake during pregnancy and puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992, 47(2):103-108.
20. King JC: Assessment of zinc status. *J Nutr*, 1990, 120:1474-1479.
21. Wallock LM, King JC, Hambidge KM, English-Westcott JE y Pritts J: Meal-induced changes in plasma, erythrocyte, and urinary zinc concentrations in adult women. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:695-701.
22. Mellman DL, Hambidge KM y Westcott JL: Effects of dietary zinc restriction on postprandial changes in plasma zinc. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:702-704.
23. Contiero E y Folin M: Trace elements nutritional status: use of hair as a diagnostic tool. *Biol Trace Elem Res*, 1994; 40:151-160.
24. Shrestha KP y Schrauzer GN: Trace elements in hair: a study of residents in Darjeeling (India) and San Diego, California (USA). *Sci Total Environ*, 1989, 79:171-177.
25. Eltayer MAH y Van Grieken RE: Iron, copper, zinc and lead in hair from sudanese populations of different age groups. *Sci Total Environ*, 1990, 95:157-165.
26. Zachwieja Z, Chlopicka J, Schlegel-Zawadzka M, Zagrodzki P, Wypchlo J y Krosniak M: Evaluation of zinc content in children's hair. *Biol Trace Elem Res*, 1995, 47:141-145.
27. Batzevich VA: Hair trace element analysis in human ecology studies. *Sci Total Environ*, 1995, 164:89-98.
28. Sturaro A, Parvoli G, Doretto L, Allegri G y Costa C: The influence of color, age, and sex on the content of zinc, copper, nickel, manganese, and lead in human hair. *Biol Trace Elem Res*, 1994, 40:1-8.
29. Jiménez A y Cervera P: Tabla de composición de alimentos. Wander, Barcelona, 1988.
30. Andújar MM, Moreiras-Varela O y Gil F: Tablas de composición de alimentos. Instituto de Nutrición y Bromatología (CSIC). Madrid, 1994.
31. Hambidge KM, Kasey CE y Krebs NF: Zinc. En: Mertz W (ed.): *Trace elements in human and animal nutrition*. Orlando, FL: Academic Press, 1986: 1-137.
32. Wood RJ y Zheng JJ: High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65:1803-1809.
33. Schuhmacher M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J y Martí JB: Chromium, copper and zinc concentrations in hair of school children from southern Catalonia, Spain. *Trace Elem Med*, 1993, 10:21-26.
34. Gil-Extremera B, Maldonado A, Ruiz-Martínez M y Rubio MA: Zinc in adult human serum in Spain. *Rev Esp Fisiol*, 1989, 45:217-220.
35. Elcarte López T, Villa Elizaga I, Gost Garde JI y cols.: Niveles séricos de cobre y zinc en niños y adolescentes navarros. *Acta Pediátrica Española*, 1993, 51(10):662-668.
36. Moreiras-Varela O, Ortega RM, Carbajal A y Varela G: Nutritional status of marginated children of the Madrid's autonomous community, Spain. *Arch Latinoam Nutr*, 1988, 38(4):803-814.
37. Chen MD, Lin PY, Lin W/H y Cheng V: Zinc in hair and serum of obese individuals in Taiwan. *Am J Clin Nutr*, 1988, 48:1307-1309.
38. Di Martino G, Matera MG, De Martino B, Vacca C, Di Martino S y Rossi F: Relationship between zinc and obesity. *J Med*, 1993, 24:177-183.
39. Man ACK, Zheng YH y Mak PK: Trace elements in scalp hair of professional drivers and university teachers in Hong Kong. *Biol Trace Elem Res*, 1996, 53:241-247.
40. Leotsinidis M y Kondakis X: Trace metals in scalp hair of greek agricultural workers. *Sci Total Environ*, 1990, 95:149-156.
41. Sukumar A y Subramanian R: Elements in hair and nails of residents from a village adjacent to New Delhi: influence of place of occupation and smoking habits. *Biol Trace Elem Res*, 1992, 34:99-105.
42. Wilhelm M, Lombeck Y y Ohnesorge FK: Cadmium, copper, lead and zinc concentrations in hair and toenails of young children and family members: a follow-up study. *Sci Total Environ*, 1994, 141:275-280.
43. Chen MD, Lin PY y Lin WH: Investigation of the relationships between zinc and obesity. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih*, 1991, 7:628-634. English abstract.
44. Chen MD, Lin WH, Lin PY, Wang JJ y Tsou CT: Investigation on the relationships among blood zinc, copper, insulin and thyroid hormones in non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei*, 1991, 48:431-438. English abstract.
45. Kennedy ML y Failla ML: Zinc metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. *J Nutr*, 1987, 117:886-893.
46. Markowitz ME, Rosen JF y Mizruchi M: Circadian variations in serum zinc (Zn) concentrations: correlation with blood ionized calcium, serum total calcium and phosphate in humans. *Am J Clin Nutr*, 1985, 41:689-696.
47. Sian L, Hambidge KM, Westcott JL, Miller LV y Fennessey PV: Influence of a meal and incremental doses of zinc on changes in zinc absorption. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:533-536.