

Editorial

Durante las cuatro últimas décadas, la Nutrición se ha desarrollado de forma espectacular llegando a ser una de las Ciencias multidisciplinares que más impacto han tenido en la prevención de la enfermedad, así como en el tratamiento de numerosas patologías. Aunque la utilización de los alimentos como elementos terapéuticos se remonta a la más remota antigüedad en todas las culturas, ha sido en la última mitad del siglo XX y en los albores del presente XXI cuando se han comenzado a obtener evidencias científicas de la utilidad de algunos alimentos y de diversos ingredientes alimentarios sobre el estado de salud y sobre la recuperación de la enfermedad. Todo ello ha llevado a la aparición de los denominados "Alimentos funcionales" que conceptualmente no son sino alimentos en los que se demuestra fehacientemente, siguiendo los procedimientos científicos adecuados, que más allá de nutrir tienen efectos beneficiosos para la salud del hombre.

La Nutrición Clínica, de forma paralela a la Nutrición general humana, se ha desarrollado como una herramienta terapéutica de innegable valor en la recuperación de los pacientes afectados tanto de enfermedades agudas como crónicas. Asimismo, la Nutrición Parenteral y la Nutrición Enteral han contribuido y están contribuyendo a disminuir la malnutrición y la estancia hospitalaria. Ello ha sido posible gracias al diseño, desarrollo y evaluación clínica de nuevas formulaciones en las que progresivamente no sólo se ha ido incrementando su valor nutricional sino que, gracias a la incorporación de nuevos ingredientes, actualmente se pueden modular procesos fisiológicos y fisiopatológicos como la respuesta inmunológica o la inflamación.

En el presente Suplemento de Nutrición Hospitalaria se abordan las evidencias científicas y la efectividad clínica de las fórmulas e ingredientes utilizados actualmente en Nutrición Enteral y se comentan las perspectivas de utilización de nuevos ingredientes con potencial impacto en la recuperación de los pacientes hospitalizados o en atención domiciliaria.

En una serie de Capítulos sucesivos se discute la utilidad clínica de diversas proteínas y péptidos con actividad funcional, el uso de diversas sustancias agrupadas dentro de los

compuestos nitrogenados no proteicos, tales como aminoácidos libres y derivados, nucleótidos y colina, la eficacia de los lípidos, especialmente monoinsaturados y poliinsaturados, en el tratamiento nutricional de las patologías inflamatorias y en la prevención y tratamiento de varios tipos de tumores, y el uso racional de los hidratos de carbono y de la fibra, como componentes fundamentales de una dieta diseñada para usos nutricionales específicos. Posteriormente se abordan las posibilidades de control biológico de la enfermedad utilizando dietas que contengan probióticos, prebióticos o una mezcla de ambos. Finalmente, en los dos últimos artículos se consideran los pilares esenciales en los que se apoya el uso científico de la Nutrición Enteral y se discuten algunas de las perspectivas y desafíos futuros de la Nutrición Clínica.

Personalmente ha sido un placer contribuir a la Edición de este Suplemento de Nutrición Hospitalaria que se inició como una propuesta de su Director Dr Jesús Culebras a partir de la llamada "Declaración de Montevideo" (Nutrición Hospitalaria 2006; 21(1) 2-3) en la que todos los Editores de revistas de Nutrición de habla española se comprometieron a actuar bajo un objetivo común cuyo propósito es potenciar el lenguaje de Cervantes como medio de comunicación entre los científicos de habla hispana. Ello no ha sido óbice para que, por primera vez en esta nuestra revista, aparezcan todos los artículos también en inglés en toda su extensión, ofreciendo así la posibilidad de lectura a muchos científicos de otros países y contribuyendo a la difusión de los conocimientos en Nutrición Clínica.

Es obvio que sin la calidad y compromiso de los autores de los diferentes artículos este Suplemento no habría alcanzado la luz por lo que les estoy enormemente agradecido. Asimismo, deseo agradecer a la firma VEGENAT SA el apoyo económico y logístico recibido para su edición.

Ángel Gil Hernández

*Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II
Facultad de Farmacia
Universidad de Granada*

Artículo

Proteínas y péptidos en nutrición enteral

O. Martínez Augustin¹ y E. Martínez de Victoria Muñoz²

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 2. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. ²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada.

Resumen

La proteína es un macronutriente esencial para el crecimiento y el mantenimiento de las estructuras corporales. Un concepto importante en nutrición proteica es la calidad de la proteína que viene, principalmente, determinada por el perfil y proporción de los aminoácidos que la componen, aunque pueden intervenir otros factores como la solubilidad y el grado de glicosilación. Para evaluar la calidad de la proteína existen diversos métodos que se pueden clasificar en químicos, biológicos y microbiológicos. Actualmente se utiliza, de rutina, el cómputo de aminoácidos corregido con la digestibilidad de la proteína (PDCAAS). La calidad de una proteína puede modificarse por los tratamientos tecnológicos y culinarios a los que son sometidos los alimentos que la contiene y también por la presencia en ellos de factores antinutricionales que afectan a la biodisponibilidad de los aminoácidos. La complementación proteica permite, mediante la formulación de mezclas de proteínas de baja calidad, mejorar la biodisponibilidad, y por tanto la calidad de esa mezcla proteica. En los últimos años la nutrición y la tecnología de los alimentos están experimentando una profunda transformación debido al desarrollo del concepto de alimentos funcionales y de nutracéuticos. Tanto las proteínas funcionales como los péptidos bioactivos están cobrando gran importancia ya que, además de su papel nutricional por ser fuente de aminoácidos, son capaces de ejercer diferentes efectos biológicos específicos sobre el sistema inmune, el sistema cardiovascular o el tracto gastrointestinal. Además, se ha descrito que estos péptidos y proteínas pueden tener efectos anticancerígenos, antibacterianos o antivirales. En este trabajo se revisan las proteínas funcionales y los péptidos bioactivos más relevantes desde el punto de vista de su funcionalidad, haciendo especial hincapié en aquellos procedentes de la leche, el huevo y la soja.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:1-14)

Palabras clave: *Calidad proteica. Aminoácidos. PDCAAS. Complementación proteica. Soja. Leche. Huevo. Proteínas funcionales. Péptidos bioactivos. Lactoferrina. Transferrina. Factores de crecimiento.*

Correspondencia: Olga Martínez Augustin
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular 2
Facultad de Farmacia
Campus de Cartuja, s/n. 18072 Granada (España)
E-mail: omartine@ugr.es

PROTEINS AND PEPTIDES IN ENTERAL NUTRITION

Abstract

A protein is an essential macronutrient for the growth and maintenance of corporal structures. An important concept in proteic nutrition is the protein's quality, mainly determined by the profile and proportion of the amino acids making up the protein, although other factors such as solubility and degree of glycosylation may be involved. There are different ways to evaluate protein quality that can be classified as chemical, biological and microbiological. Currently Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score (PDCAAS) is routinely used. Protein quality can be altered by the technological and culinary processes to which food is subjected and also by the presence in food of anti-nutritional factors affecting the bioavailability of amino acids. Protein complementation through the formulation of low-quality protein mixtures lets us improve bioavailability, and therefore the quality of this protein mix. In the past few years, nutrition and food technology are undergoing a profound transformation due to the development of the concept of functional and nutraceutical foods. Functional proteins and bioactive peptides are gaining in importance since, in addition to their nutritional role as a source of amino acids, they are capable of exerting different biological effects on the immune system, the cardiovascular system or the gastrointestinal tract. In addition, these peptides and proteins have been described as having anticancer, antibacterial or antiviral effects. This paper reviews the most relevant functional proteins and bioactive peptides from a functional standpoint, with special emphasis on those coming from milk, eggs and soy.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:1-14)

Key words: *Protein quality. Amino acids. PDCAAS. Protein complementation. Soy. Milk. Eggs. Functional proteins. Bioactive peptides. Lactoferrin. Growth factors.*

Introducción

Las proteínas son el principal componente estructural y funcional de las células y tienen numerosas e importantes funciones dentro del organismo que van desde su papel catalítico (enzimas) hasta su función en la motilidad corporal (actina, miosina), pasando por su papel mecánico (elastina, colágeno), de transporte y almacén (hemoglobina, mioglobina, citocromos), protección (anticuerpos), reguladora (hormonas), etc.¹.

Su característica más importante es que contienen nitrógeno, siendo el contenido medio de este elemento de un 16%. Son macromoléculas formadas por cadenas de unidades estructurales, los aminoácidos. Estos aminoácidos se unen por medio de enlaces peptídicos entre los grupos carboxilo y el grupo α -amino (imino), con pérdida de agua. La secuencia de aminoácidos que componen una proteína constituye su estructura primaria, de vital importancia desde el punto de vista nutricional. También tienen importancia nutricional, aunque en menor medida, la estructura secundaria y terciaria. Se clasifican atendiendo a distintos puntos de vista como son: solubilidad, composición, forma, propiedades físicas, función, estructura tridimensional, etcétera. La proteína supone aproximadamente el 17% de la masa corporal. A pesar de su diversidad funcional (enzimática, de transporte y almacén, mecánica, motilidad, protección, reguladora, etc.) un 25% es proteína estructural y hemoglobina¹.

Desde el punto de vista nutricional la proteína es un macronutriente presente en los alimentos. La importancia de la proteína presente en la dieta se debe a su capacidad de aportar aminoácidos para atender al mantenimiento de la proteína corporal y al incremento de esta durante el crecimiento. La limitación en el aporte de energía y de proteína conduce a un retraso en el crecimiento^{2,3}. En el adulto, la pérdida de proteína corporal se asocia con numerosas alteraciones patológicas y a un aumento en la mortalidad¹.

Como antes mencionamos, el aspecto más importante de una proteína, desde el punto de vista nutricional, es su composición en aminoácidos, aunque otras características estructurales como la solubilidad y la glicosilación, pueden afectar su digestibilidad y en consecuencia su valor nutricional.

Aminoácidos

Los aminoácidos se han clasificado, clásicamente, basándose en la posibilidad o no de ser sintetizados "de novo" por el organismo. Así, se incluyen los aminoácidos esenciales (o indispensables), cuyo esqueleto hidrocarbonato no se puede sintetizar en el organismo humano y por tanto, deben ser aportados, de forma obligatoria, por la dieta para atender a las necesidades corporales (crecimiento y mantenimiento de estructuras). Los nueve aminoácidos indispensables son: fenilalanina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metioni-

na, treonina, triptófano y valina. En la actualidad, el grupo de aminoácidos no esenciales (o dispensables) se ha subdividido en los realmente dispensables que son sintetizados en el organismo a partir de otros aminoácidos o de otros metabolitos (alanina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico y serina) y los condicionalmente indispensables que se sintetizan por vías complejas y obligatoriamente, a partir de otros aminoácidos o su síntesis puede estar limitada en situaciones fisiológicas (prematuridad) o fisiopatológicas (estrés catabólico severo o disfunción metabólica intestinal). A este grupo pertenecen la arginina, cisteína/cistina, glutamina, glicina, prolina y tirosina. Sus precursores son glutamina/glutamato, aspartato, metionina, serina, ácido glutámico, amonio, colina, glutamato y fenilalanina respectivamente^{4,5}.

Tras su ingestión, la proteína de la dieta es digerida y absorbida en el tracto gastrointestinal. Después de su desnaturalización por el ácido gástrico es hidrolizada en pequeños péptidos y aminoácidos por las proteasas gástricas y pancreáticas. Estos productos de la digestión son transportados a las células mucosales. En ellas se produce una nueva hidrólisis mediada por peptidasas intracelulares. Algunos de los aminoácidos presentes en la célula son utilizados por los propios enterocitos (como fuente energética y en el recambio celular), otros sufren transformaciones metabólicas (transaminación de aminoácidos dicarboxílicos) antes de pasar a la sangre de forma que el perfil de aminoácidos que llega, por vía portal, al hígado no refleja exactamente el de aminoácidos absorbidos^{6,7}.

A su llegada al hígado, una parte es captada y utilizada por este órgano, el resto entra en la circulación sistémica y son utilizados por los tejidos periféricos. El destino metabólico de los aminoácidos es complejo y va desde la utilización como sustrato energético o gluconeogénico hasta la síntesis de proteínas y péptidos, pasando por la síntesis de aminoácidos no esenciales o la formación de otros compuestos nitrogenados. Todos los compuestos nitrogenados del organismo, procedente de los aminoácidos, de aquí la importancia de la ingesta proteica.

Tabla I

Requerimientos nutricionales estimados por IOM/FNB (2002) Y FAO/WHO/UNU (1985) para preescolares extrapolables a adultos

Aminoácido	IOM/FNB mg/g de proteína	FAO/WHO/UNU mg/g de proteína
Histidina	18*	—*
Isoleucina	25	28
Lisina	55	58
Leucina	51	66
Metionina/Cisteína	25	25
Fenilalanina/Tirosina	47	63
Treonina	27	34
Triptófano	7	11
Valina	32	35

*Indispensable en niños.

Los requerimientos nutricionales de proteína se han establecido, para la población americana y canadiense, extrapolable a la población española en 0,8 g/kg/día para adultos, con valores ligeramente superiores para la infancia (1,5 g/kg/día para < 1 año), niñez (1,1 g/kg/día, 1-3 años), escolares-pubertad (0,95 g/kg/día, 4-13 años) y adolescencia (0,85 g/kg/día, 14-18 años) y mujeres gestantes y lactantes (1,1 g/kg/día). Respecto al porcentaje calórico a cubrir por la proteína, compatible con un estado adecuado de salud, para la población adulta se ha establecido en 10-35% de las kilocalorías totales^{2,3,5,8}.

Los requerimientos de aminoácidos indispensables según el IOM/FNB (2002) y FAO/WHO/UNU (1985), basados en los requerimientos de niños entre 1-3 años (preescolares) se recogen en la tabla I^{8,9,10}.

Las necesidades nutricionales de proteína pueden establecerse por la presencia en la dieta de tres componentes: a) los aminoácidos indispensables (nutricionalmente esenciales); b) los condicionalmente indispensables, y c) nitrógeno no específico necesario para la síntesis de los aminoácidos dispensables (no esenciales) y otros compuestos nitrogenados de importancia¹¹.

Calidad proteica

La calidad nutricional de una proteína (o una fuente proteica) se define como la capacidad de esa fuente proteica para cubrir los requerimientos de nitrógeno y aminoácidos de un determinado individuo. En otras palabras, la calidad proteica se refiere a la medida en que los aminoácidos de la dieta pueden utilizarse para la síntesis proteica¹².

Cuando se determinan los requerimientos nutricionales de aminoácidos (y por tanto de proteínas), se suelen expresar como ingestas totales, sin tener en cuenta el hecho de que no todos los aminoácidos presentes en el alimento, pueden ser absorbidos y utilizados. El concepto de biodisponibilidad para cualquier nutriente, incluidos los aminoácidos y otros componentes alimentarios, expresa la proporción de la cantidad total, en este caso de aminoácidos presentes en la dieta, que pueden ser absorbidos y utilizados metabólicamente. La biodisponibilidad tiene 3 componentes: digestibili-

dad, integridad química y ausencia de interferencias metabólicas^{6,13}.

Desde el punto de vista práctico, el aspecto que más importancia en la biodisponibilidad de aminoácidos y proteínas es su digestibilidad, es decirse utilización digestiva, aunque los otros dos aspectos también tienen importancia para determinados alimentos y métodos de procesado de ellos. Así, las modificaciones en la integridad química de los aminoácidos, por ejemplo tras tratamiento térmico, afecta a su disponibilidad¹⁴. Por último, las interferencias metabólicas tienen su importancia ya que las proteínas alimentarias están acompañadas de otros componentes que pueden afectar su disponibilidad, de forma verdadera o aparente, esta última afectando el desarrollo de los ensayos. Entre estas sustancias podemos citar los alcaloides, fitoestrógenos, bociógenos, hemaglutininas, etc.¹⁵.

Factores que afectan a la calidad proteica

Existen numerosos factores que afectan a la calidad proteica, además de su composición en aminoácidos y sus características digestivas intrínsecas. Factores intrínsecos como la propia fuente proteica, su estructura secundaria, terciaria y cuaternaria o si la proteína misma tiene propiedades antinutricionales. También se debe tener en cuenta el tipo de procesado al que ha sido sometida y la forma de almacenamiento, la presencia de factores antinutricionales que forman parte del alimento que la contiene^{14,15}. También existe factores extrínsecos que afectan tanto a la calidad proteica como al aporte adecuado de proteína, entre ellos podemos citar el estado fisiológico y de salud del individuo y factores económicos, higiénicos y sanitarios, etc.¹⁴.

Respecto al procesado de los alimentos, hoy en día una práctica de rutina, debemos mencionar que los tratamientos actuales van más encaminados a incrementar el atractivo del alimento más que a mejorar sus propiedades nutricionales. Estos tratamientos afectan a la funcionalidad de la proteína modificando su estado físico, hidrolizándola en pequeños péptidos o modificando los aminoácidos que la componen. En este campo aún queda bastante por investigar ya que la mayoría de los estudios llevados a cabo se han realiza-

Tabla II
Comparación de la calidad proteica de diferentes proteínas alimentarias determinadas por distintos métodos

Proteína	Cómputo de aminoácidos	PDCAAS	Digestibilidad (%)	PER	VB
Proteína de buey	0,94	0,92	98	2,90	80
Caseína	1,00	1,00	99	2,50	80
Gluten de trigo	0,45	0,25	91	0,34	54
Huevo	1,21	1,00	98	3,80	88-100
Concentrado de soja	0,99	1,00	95	2,20	74
Suero lácteo	1,14	1,00	99	3,20	100

PDCAAS: cómputo de aminoácidos corregido con la digestibilidad de la proteína; PER: índice de eficiencia proteica; VB: valor biológico.

do sobre las modificaciones de la lisina, no existiendo apenas información acerca de otros aminoácidos^{16,17}. Un tema reciente y de gran interés es la formación, por el procesado, de compuestos tóxicos como la formación de acrilamida a partir de los residuos de asparragina tras la reacción de Maillard¹⁴.

La presencia de factores antinutricionales naturales (inhibidores de la tripsina, taninos, fitatos, glucosinolatos, etc.) o formados en el almacenamiento o procesado de los alimentos (lisinoalanina, D-aminoácidos) pueden afectar la utilización digestiva y metabólica de la proteína y por tanto la biodisponibilidad de los aminoácidos, en algunos casos con reducciones de hasta el 50%^{15,18}. Es importante conocer que los efectos adversos sobre la digestibilidad son mucho más marcados en animales maduros que en jóvenes, lo que condicionaría para los ensayos de computo de aminoácidos corregido con la digestibilidad de la proteína (PDCAAS), un método para la determinación de la calidad proteica (ver más adelante), e uso no solo de animales en crecimiento sino también maduros¹⁹.

Complementación proteica

El concepto de complementación proteica es antiguo y se desarrollo dentro del mundo del vegetarianismo (estrictos y ovolactovegetarianos). Se basa en la existencia de proteínas completas, que contienen todos los aminoácidos indispensables y las incompletas a las que les falta uno o más de estos aminoácidos (aminoácidos limitantes)²⁰. Este concepto se utiliza para el diseño de dietas o alimentos en los que se mezclan distintas fuentes proteicas con objeto de mejorar la calidad de la combinación resultante. El punto de partida de la complementación proteica es el conocimiento de la compo-

sición en aminoácidos indispensables y su digestibilidad (ver más adelante).

Los grupos de alimentos cuyas proteínas mayoritarias puede complementarse por tener perfiles de aminoácidos indispensables complementarios son las proteínas de las legumbres, leche y derivados, semillas y frutos secos y cereales. La mezcla de estas fuentes proteicas puede mejorar notablemente su calidad. Así, se han propuesto que las mezclas más adecuadas son cereales y legumbres, cereales y lácteos y semillas-frutos secos y legumbres, aunque otros cruces también mejoran, aunque en menor medida, la calidad de la mezcla resultante frente a las fuentes individuales por separado. Así, las legumbres tienen como aminoácidos limitantes el triptófano y la metionina, los cereales la lisina, treonina e isoleucina y los frutos secos y otras semillas la lisina e isoleucina. Las mezclas de estos alimentos entre sí y con lácteos producen mezclas con una fuente proteica de mejor calidad (fig. 1).

Métodos para determinar la calidad proteica

Esta claro que si tenemos en cuenta el concepto de calida proteica, debemos considerar dos aspectos importantes de la proteína de la dieta que pueden diferir ampliamente, la composición en aminoácidos indispensables (perfil y proporción) y su digestibilidad. También debemos considerar los aspectos relacionados con la retención, y por tanto, con la utilización metabólica de estos aminoácidos.

Existen muchos métodos para evaluar la calidad de una fuente proteica alimentaria que clásicamente se han clasificado en químicos, biológicos y microbiológicos. Entre los químicos se incluyen el cómputo químico, aminograma, índice de aminoácidos esenciales

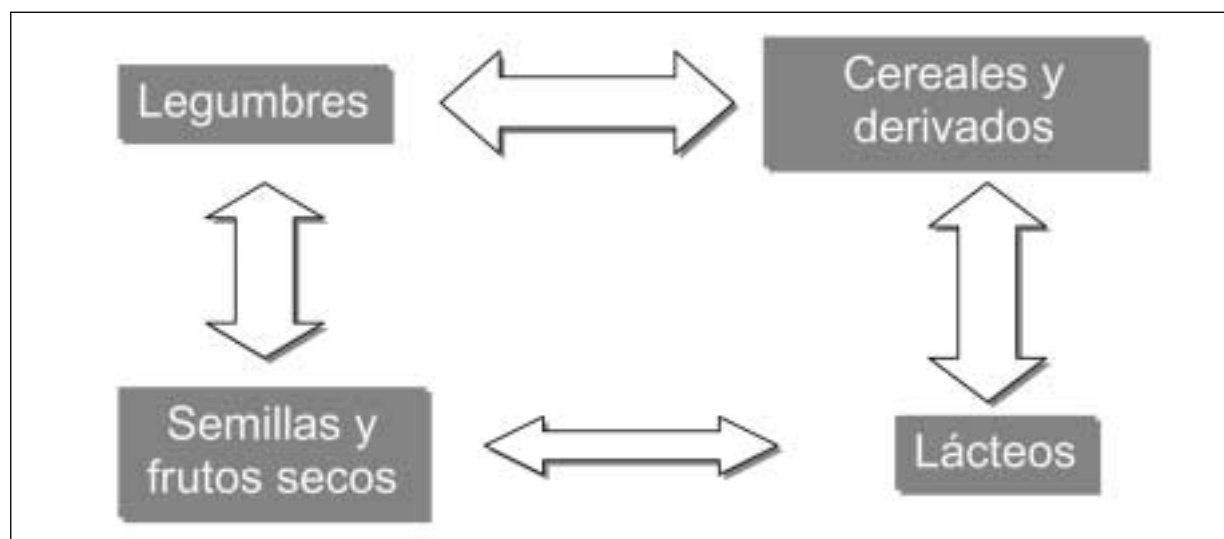


Fig. 1.—Complementación proteica entre diferentes grupos de alimentos. El grosor de las flechas representa la magnitud de la calidad proteica de la mezcla. Ejemplo de complementación proteica entre la proteína de los cereales y láctea comparada con una proteína de alta calidad (huevo).

(IAAE) y lisina disponible. Dentro de los biológicos se han utilizado y se siguen utilizando el PER (*Protein Efficiency Ratio*), coeficiente de eficacia en crecimiento (CEC), valor sustitutivo de la proteína, Valor Biológico (VB), Utilización Neta de la Proteína (NPU) y Valor Productivo de la Proteína (PPV)^{20,21}. Todos los anteriores utilizan animales de laboratorio. En el hombre, el índice biológico que mejor nos informa acerca de la calidad de la proteína es el balance de nitrógeno en voluntarios, sin embargo, la aplicación de este método (en el que se debe calcular la ingesta de nitrógeno y las pérdidas fecales y urinarias) tiene dificultades técnicas y éticas que dificultan en gran medida su aplicación de rutina. Los métodos microbiológicos se basan en la utilización de microorganismos con requerimientos conocidos de aminoácidos, observando el crecimiento u otro parámetro relacionado con la utilización de la proteína problema.

En los últimos años, los métodos más utilizados han sido, dentro de los bioensayos, el PER, VB y NPU. Todos ellos utilizan ratas en crecimiento y evalúan la ganancia de peso por gramo de proteína ingerido, el primero y los dos últimos valoran el nitrógeno retenido frente al absorbido (VB) o al ingerido (NPU) por lo que tienen en cuenta la utilización metabólica y la digestiva y metabólica respectivamente. Las principales críticas a estos métodos están basadas en los diferentes requerimientos en aminoácidos de la rata y el hombre ya que en el hombre predominan los procesos de mantenimiento respecto al crecimiento y por otro lado, los requerimientos de aminoácidos azufrados son mayores en rata para sustentar el crecimiento del pelo^{12,13,22}.

Con estos antecedentes, y gracias a los progresos tecnológicos en el análisis de aminoácidos y al mejor conocimiento de los requerimientos de aminoácidos indispensables en humanos^{8,9}, la calidad proteica puede evaluarse expresando el contenido del primer aminoácido indispensable limitante de la proteína problema como porcentaje del contenido del mismo aminoácido en el patrón de referencia de aminoácidos indispensables (o frente a una proteína "patrón" o "ideal") (ver tabla de requerimientos de aminoácidos indispensables). Posteriormente, este porcentaje se corrige con el coeficiente de digestibilidad verdadero (CDV) de la proteína problema realizando un bioensayo en ratas. Este método se conoce como Computo de aminoácidos corregido con la digestibilidad de la proteína (PDCAAS)¹¹.

PDCAAS (%) = mg/g de proteína del problema del primer aminoácido limitante / mg/g de proteína de referencia del mismo aminoácido x CDV.

Este índice de calidad se basa en dos asunciones, que el aminoácido limitante esencial en una proteína o mezcla proteica es el factor crítico para alcanzar los requerimientos de aminoácidos y que la proteína solo puede cubrir los requerimientos nutricionales cuando se absorbe en el tracto gastrointestinal¹¹.

Aunque este método se ha aceptado como el más adecuado para el análisis de rutina de la calidad proteica, presenta algunos aspectos que se han sometido a

crítica de los que podemos destacar la adecuación del perfil de aminoácidos esenciales en las proteínas de referencia, el que el valor máximo se trunque en el 100%, asumir que el CDV de la proteína (o de la fuente proteica) es una medida fiel de la biodisponibilidad de todos y cada uno de los aminoácidos que la componen, el impacto de los factores antinutricionales presentes en la matriz donde se encuentra la proteína a valorar y la eficacia de la suplementación proteica para la mejora de la calidad.

Respecto a la primera, el patrón de referencia que se utiliza es el de requerimientos medios de aminoácidos indispensables por gramo de proteína propuestos por la FAO/WHO/UNU (1985)⁹ para preescolares, que debido a que se asume que el componente de mantenimiento, en el hombre, es predominante sobre el crecimiento, se puede pensar que no difiere mucho del de los adultos. No obstante hay pequeñas desviaciones. Por otro lado, el PDCAAS solo tiene en cuenta los aminoácidos indispensables y no considera los condicionalmente indispensables, que pueden, en determinadas circunstancias, contribuir a la calidad proteica.

El hecho de truncar los valores máximos de este índice en el 100% hace que se pierda información acerca del posible valor añadido para proteínas de muy alta calidad con valores de PDCAAS por encima del 100%. El no truncar en ese valor máximo los índices de proteínas de alta calidad es de utilidad para la elección de mezclas adecuadas de proteínas para una óptima complementación proteica²².

Otro aspecto a corregir en el cálculo del PDCAAS es el CDV ya que pueden existir diferencias notables entre la digestibilidad de la proteína y de los aminoácidos que la componen^{6,7,23}. En este sentido, parece más correcto determinar más que la digestibilidad fecal, la digestibilidad ileal de las proteínas y aminoácidos utilizando como animal experimental el cerdo provisto de una fístula en íleon, por sus similitudes fisiológicas digestivas con el hombre^{6,23}. Un paso más, sería el cálculo de la digestibilidad individual de cada aminoácido, en especial cuando la proteína objeto de estudio ha sido sometida a procesos tecnológicos que la modifican disminuyendo la disponibilidad de sus aminoácidos¹⁷. Este es el caso de la lisina con el calor (reacción de Maillard), el tratamiento con calor en medio alcalino (racemización de L- a D-aminoácidos) o la oxidación de aminoácidos azufrados¹⁶. También se ha descrito que la velocidad de absorción intestinal de los aminoácidos (rápida o lenta) depende del tipo de proteína ingerida, este hecho puede influir en la síntesis proteica postprandial y en consecuencia sobre la calidad de una proteína²⁴.

La matriz en la que se encuentra la proteína que queremos valorar también es importante en la valoración de la calidad de esa proteína. Así, la presencia en el alimento de un alto contenido en fibra o de factores antinutricionales (glucosinolatos, isotiocianatos, inhibidores de la tripsina hemaglutininas, etc.) o su formación durante el procesado o almacenamiento (compuestos

de la reacción de Maillard, lisinoalanina), pueden afectar la digestibilidad real de la proteína. Para evitar estas interferencias se habla de digestibilidad ileal "real", en lugar de verdadera, de los aminoácidos²².

Por último, se ha podido demostrar que existe una discrepancia entre el PDCAAS y los bioensayos puros en la valoración de la calidad proteica en experimentos de complementación de proteínas de baja calidad con los aminoácidos limitantes. En estos casos se propone realizar, además del PDCAAS un método biológico para confirmación⁶.

También existen métodos para estimar la biodisponibilidad de forma global, especialmente para proteínas que han sido sometidas a un procesado químico o por calor. Estas aproximaciones tienen en cuenta los tres componentes citados, el de integridad química así como, utilización digestiva y metabólica. El método de uso más frecuente es el ensayo de razón de pendiente (*slope-ratio assay*)⁶. Se lleva a cabo en animales y básicamente consiste en comparar la fuente proteica (de aminoácidos) problema con el aminoácido estándar puro que queremos estudiar. Por ejemplo, para determinar la biodisponibilidad de la lisina en legumbres procesadas, se formula una dieta basal deficiente en el aminoácido a la que se le suplementa con la fuente problema (legumbres) o con lisina pura (100% biodisponible) en cantidades iguales a las que aporta la primera, junto con otros componentes que simulen los aportados por las legumbres. Se controla el crecimiento, la retención de nitrógeno u otro parámetro adecuado para nuestros objetivos. Se comparan las pendientes de las dos respuestas y la biodisponibilidad de la lisina se expresa como la relación entre las dos. Los inconvenientes de este ensayo son la duración, complejidad y costo ya que hay que diseñar dietas y experimentos repetidos para cada aminoácido. Se han propuesto otros ensayos más cortos y baratos que utilizan la oxidación de un aminoácido indicador (fenilalanina) cuando hay otro aminoácido limitante, por ejemplo la lisina. Cuando este último no sea limitante, disminuirá a oxidación del indicador, que se utilizará en la síntesis proteica²⁵.

Se está postulando un nuevo concepto en calidad proteica al que se le denomina Índice de efectividad proteica²⁶. Este índice aúna todos los aspectos clásicos de calidad proteica, digestibilidad, incluida la velocidad de absorción de aminoácidos, composición en aminoácidos y utilización metabólica, al que se le añade el de bioactividad potencial de la proteína en su conjunto, de distintos péptidos incluidos en ella y liberados durante el proceso de utilización digestiva y/o su posible impacto sobre otros nutrientes.

Proteínas funcionales y péptidos bioactivos

En los últimos años el interés por el estudio y el desarrollo de alimentos funcionales y nutraceuticos ha experimentado un gran incremento, tanto por su evi-

dente valor terapéutico como por su gran interés para la industria alimentaria, dada la gran repercusión económica que supone la comercialización de este tipo de alimentos y de los productos que los contengan^{27,28}. Los alimentos funcionales se definen como los alimentos y componentes alimentarios que, tomados como parte de la dieta, proporcionan beneficios más allá de sus valores nutricionales tradicionales, bien sea mejorando una función del organismo o reduciendo el riesgo de enfermedad, en tanto que los nutraceuticos serían los componentes de los alimentos que aportan un beneficio añadido para la salud de carácter médico, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades.

Las proteínas funcionales y los péptidos bioactivos son proteínas y péptidos que, además de su valor nutricional por ser fuente de aminoácidos, son capaces de ejercer efectos biológicos específicos^{29,30}. La mayoría de los péptidos bioactivos son generados espontáneamente durante la digestión *in vivo* a partir de las proteínas que los contienen. De hecho, la existencia de péptidos bioactivos como parte de la secuencia de aminoácidos en proteínas alimentarias se conoce desde hace más de 25 años. No obstante, también se han obtenido nuevos péptidos bioactivos a partir de proteínas alimentarias mediante digestión enzimática *in vitro*, empleando enzimas proteolíticas de origen microbiano³¹. Es más, en estudios recientes se han obtenido péptidos modificados, diseñados a partir de péptidos naturales, con el fin de incrementar la actividad de éstos últimos, es decir, por semisíntesis³². Por tanto, toda fuente de proteína alimentaria es en principio susceptible de aportar péptidos funcionales. Así, se han aislado péptidos a partir de hidrolizados enzimáticos de proteínas de muy diversa procedencia, como leche, sardina, maíz, soja, huevo, gelatina, etc.³⁰. La literatura científica evidencia que los péptidos bioactivos pueden ejercer su acción tanto a nivel local (tracto gastrointestinal) como sistémico^{29,33}, ya que pueden atravesar el epitelio intestinal y llegar a tejidos periféricos a través de la circulación sanguínea^{32,33}.

El concepto de funcionalidad de las propias proteínas alimentarias tampoco es un concepto nuevo. De hecho, la existencia de proteínas funcionales en la leche materna se conoce desde hace más de 50 años y hoy en día resulta evidente si se tiene en cuenta que los recién nacidos poseen un sistema digestivo inmaduro y dependen por tanto de distintas proteínas presentes en la leche materna (inmunoglobulinas, enzimas — lisozi- ma y lactoperoxidasa — o proteínas de unión al hierro — lactoferrina y transferrina —) y de las células inmunocompetentes (macrófagos, granulocitos y linfocitos T y B) para combatir infecciones potenciales^{34,35}. Por otra parte, la leche aporta una serie de proteínas, denominadas en conjunto factores de crecimiento [factores de crecimiento epidérmico (EGFs), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) o factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs)], que pueden tener un papel importante en la maduración y la función del sistema intestinal y del sistema inmune del neonato, en función de sus efectos sobre el manteni-

miento, la reparación y la proliferación celular³⁴⁻³⁶. Existen, por último, tanto en la leche materna como en el calostro, hormonas como la hormona del crecimiento (GH), que parece ejercer un importante papel en el desarrollo y función intestinal, y neuropéptidos como la neurotensina, la sustancia P, la somatostatina y el péptido intestinal vasoactivo. Entre éstos, tanto el péptido intestinal vasoactivo como la sustancia P poseen actividades inmunomoduladoras³⁴⁻³⁶.

Por tanto, el concepto realmente novedoso desde el punto de vista de la nutrición es la utilización de las proteínas y los péptidos procedentes de alimentos con el fin de mejorar una función biológica o de tratar, de prevenir o de reducir el riesgo de enfermedad. Así, varios péptidos y proteínas han sido propuestos para el tratamiento de enfermedades dentales, de la malabsorción de minerales, de la diarrea, de la hipertensión, de la trombosis, o de inmunodeficiencias²⁹⁻³³. Con el propósito de ilustrar este punto, cabría destacar por ejemplo que ya existe en el mercado una fórmula de nutrición enteral que contiene TGF- β [Modulen IBD (Nestlé, Vevey, Suiza)], la cual ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, induciendo la remisión clínica y la curación de la mucosa como resultado de su efecto antiinflamatorio^{37,38}.

La leche, el huevo y la soja son las fuentes de proteínas funcionales y péptidos bioactivos más estudiadas hasta la fecha. A continuación describiremos los principales péptidos y proteínas funcionales procedentes de estos alimentos y las actividades que hasta la fecha les han sido atribuidas.

Proteínas y péptidos bioactivos con actividad inmunomoduladora, antimicrobiana y antiviral

Lactosuero. El suero lácteo tiene actividad antioxidante e inmunomoduladora³⁹. La hipótesis más aceptada en cuanto a su mecanismo de acción relaciona estas actividades con su alto contenido en proteínas ricas en cisteína, que contribuyen a la síntesis de glutatión, un potente antioxidante intracelular, y por tanto incrementan su concentración. El glutatión es, además, necesario para la actividad y proliferación de células del sistema inmune, concretamente de linfocitos y particularmente de las células T.

Varios estudios clínicos han mostrado que la combinación de la administración de concentrados de proteínas de lactosuero con tratamientos convencionales podría ser útil en el tratamiento del SIDA, la hepatitis B y la hepatitis C³⁹. En concordancia con lo anteriormente expuesto, se ha observado que la administración de este tipo de concentrados a pacientes con SIDA puede contrarrestar la deficiencia en glutatión común en estos pacientes⁴⁰⁻⁴². No obstante, en los estudios clínicos referidos se han obtenido resultados variables que ponen de manifiesto la necesidad de definir las cantidades de lactosuero, la duración de los tratamientos y el tipo de concentrados a utilizar.

Inmunoglobulinas. La leche contiene inmunoglobulinas (IgG1, IgG2, IgA e IgM) que resisten a la digestión gástrica y ejercen un papel protector en el intestino³⁴. De hecho, son capaces de prevenir la adherencia de bacterias patógenas a células epiteliales, de aglutinar bacterias, de neutralizar toxinas y de inactivar virus. Entre estas inmunoglobulinas la IgA, presente en la leche y el calostro, es especialmente importante en neonatos, ya que proporciona una inmunidad pasiva hasta que su barrera intestinal llega a ser funcionalmente madura. Por otra parte, se ha demostrado que la IgM es más eficiente que otras inmunoglobulinas en la neutralización de virus o en la aglutinación de bacterias, y que defiende frente a patógenos Gram-negativos como *Escherichia coli* y *Salmonella*.

Es interesante destacar que actualmente se están desarrollando productos lácteos con un alto contenido en anticuerpos frente a un patógeno concreto con el fin de tratar patologías digestivas. Estos productos se obtienen tras la inmunización de vacas gestantes frente a microorganismos causantes de la patología digestiva a tratar. Como ejemplo cabría citar un producto denominado CeDiff (Novatreat Ltd., Turku, Finlandia), que contiene una alta concentración de inmunoglobulinas frente a *Clostridium difficile*, cuyos estudios clínicos para tratar la diarrea se encuentran en fase II (<http://www.novatreat.fi>).

Transferrinas. La lactoferrina o lactotransferrina y la ovotransferrina son proteínas de la familia de las transferrinas que se encuentran presentes en la leche y el huevo, respectivamente. Este tipo de proteínas se encuentra en varios fluidos biológicos y posee la capacidad de unirse a hierro de forma reversible.

Ambas transferrinas poseen actividad antibacteriana frente a gran variedad de microorganismos, que puede ser ejercida al menos mediante tres mecanismos distintos⁴³⁻⁴⁵: 1) secuestrando el hierro e impidiendo su utilización por las bacterias; 2) produciendo alteraciones en la pared, y 3) mediante la estimulación de la fagocitosis por macrófagos y monocitos. También se ha descrito que la lactoferrina es capaz de degradar e inactivar proteínas de bacterias enteropatógenas, necesarias para la colonización.

La actividad antibacteriana de la lactoferrina bovina ha sido estudiada en varios estudios realizados con individuos infectados por *Helicobacter pylori*. En general estos estudios han demostrado que la administración de antibióticos en conjunción con lactoferrina es más efectiva que la administración únicamente de antibióticos⁴⁶.

En cuanto a su actividad antiviral, la lactoferrina inhibe la replicación de virus como el de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la leucemia de células T tipo I, el citomegalovirus, el virus de la hepatitis C o el herpes simplex tipo I. De hecho, varios estudios clínicos en enfermos de hepatitis C han demostrado que la administración de lactoferrina disminuye el RNA sérico del virus y los niveles de alanin-transaminasa^{47,48}.

La ovotransferrina también posee actividad antiviral que ha sido demostrada frente al virus de la enfermedad de Marek⁴⁹.

Estudios en modelos animales y celulares sugieren que la lactoferrina posee actividad inmunomoduladora⁵⁰. Estos estudios indican que podría actuar mediante dos mecanismos de acción, el primero de los cuales implicaría la inhibición de la producción de varias citocinas como el TNF- α o la interleukina (IL) 1 β . La existencia de receptores de lactoferrina en monocitos, linfocitos, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales sugiere que la lactoferrina podría tener un efecto directo en la regulación de la producción de citoquinas mediante la regulación de vías de señalización mediadas por estos receptores. El segundo mecanismo de acción podría estar relacionado con la inhibición de la estimulación de la inmunidad innata mediante la unión al lípido A del lipopolisacárido bacteriano, así como a oligonucleótidos que contienen CpG no metilados, inhibiendo así la estimulación de receptores Toll de macrófagos.

En concordancia con su actividad inmunomoduladora, se ha descrito que la lactoferrina es capaz de inhibir las respuestas inflamatorias locales en la inflamación cutánea en humanos⁵¹, así como en modelos animales de inflamación cutánea mediada por alérgenos y de inflamación intestinal⁵²⁻⁵⁴.

Actualmente existen vacas transgénicas que expresan el gen de la lactoferrina humana y producen por tanto lactoferrina humana en la leche⁵⁵. Las capacidades antimicrobiana, antiviral o inmunomoduladora no son exclusivas de la lactoferrina o de la ovotransferrina como tales, sino que hay péptidos resultantes de su digestión, como la lactoferricina (LFCina)^{41,54} o el denominado péptido de ovotransferrina A de 92-aminoácidos (OTAP-92), que conservan esta actividad^{45,57}.

La LFCina es un péptido correspondiente al extremo amino-terminal de la lactoferrina, cuya actividad bactericida es más potente que la de la propia lactoferrina^{44,56}. Se ha demostrado que este péptido posee también actividad antiviral e inmunomoduladora. De hecho, además de actuar mediante los mecanismos de inmunomodulación descritos para la lactoferrina, la LFCina puede inhibir la acción de citocinas ya liberadas, como la IL-6. Además, posee capacidad de unirse al DNA y puede entrar en la célula, atravesar la membrana nuclear y actuar como un factor de transcripción. Por último, la lactoferricina posee la capacidad de potenciar el efecto de antivirales y antibacterianos⁵⁶.

Lisozima. La lisozima (N-acetilmuramida glucanohidrolasa) es una proteína que inactiva gran cantidad de microorganismos al unirse a la pared bacteriana y romper el enlace β -1,4 entre el ácido N-acetilmurámico y la N-acetilglucosamina. Estudios recientes han demostrado que la lisozima posee actividad antibacteriana independiente de sus funciones catalíticas y que puede estimular la función fagocítica de los macrófagos⁴⁵. Tanto el huevo como la leche contienen lisozima, aunque las cantidades en leche bovina son mucho menores que en la leche humana, por lo que en general

la fuente principal de lisozima comercial es el huevo⁴⁵. Se ha demostrado que la administración de EDTA-tris-lisozima es efectiva en el tratamiento de infecciones de vejiga en humanos producidas por coliformes. Además, por sus propiedades antibacterianas la lisozima se ha utilizado en la elaboración de pastas de dientes, chicles y colutorios destinados a prevenir la periodontitis y las infecciones de la mucosa oral⁴⁵.

La hidrólisis enzimática de la lisozima de huevo incrementa su actividad antibacteriana. Los péptidos responsables de este incremento han sido aislados y corresponden a los fragmentos que comprenden los aminoácidos 98 a 108 y 15 a 21⁴⁵.

La lisozima puede desempeñar funciones inmunoregulatoras. De hecho, cuando se combina con inmunoterapia mejora la sinusitis crónica y normaliza la respuesta humoral y celular en pacientes con bronquitis crónica^{58,59}. Además mejora la respuesta inmune en pacientes cancerosos inmunodeprimidos⁵⁹. Se ha sugerido que la inmunomodulación producida por la lisozima puede ser resultado de la estimulación de la función fagocítica y de la hidrólisis de productos de peptidoglicano que pueden actuar como adyuvantes o inmunomoduladores⁶⁰.

Proteínas de soja. Entre las proteínas de la soja se encuentran inhibidores de proteasas que pueden suponer hasta un 6% del total de las proteínas. Entre estos inhibidores el más estudiado es el inhibidor Bowman-Birk que es un inhibidor de serín-proteasas. En un estudio a doble ciego se ha descrito que el inhibidor Bowman-Birk produce la regresión de la enfermedad en pacientes que padecen colitis ulcerosa⁶¹. Además existen patentes destinadas al tratamiento de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide con este inhibidor.

Glicomacropéptido. Entre los péptidos derivados de las proteínas de lactosuero cabría destacar el caseinmacropéptido o glicomacropéptido (GMP), un péptido muy glicosilado derivado de la digestión de la K-caseína. Recientemente se ha demostrado que previene la adhesión de bacterias a las células intestinales y que presenta actividad antiinflamatoria en el modelo en ratas de inflamación intestinal inducida por TNBS⁶².

En la actualidad el GMP se añade a pastas dentrificas junto a otros péptidos derivados de las caseínas, denominados caseínfosfopéptidos (CPP), por su demostrada capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias cariogénicas. Además, el GMP y los CPP inhiben la desmineralización y favorecen la remineralización del esmalte dental al formar en la superficie del diente nanoagregados con fosfato cálcico amorfo que constituyen un reservorio útil en el mantenimiento del estado de supersaturación de iones del esmalte dental⁶³.

Proteína y péptidos bioactivos con actividad anticancerosa

Lactosuero. Se ha demostrado en modelos animales e *in vitro* que el conjunto de las proteínas del suero lácteo

posee actividad anticancerosa. El mecanismo de acción parece estar relacionado, como se ha comentado anteriormente, con el incremento en la síntesis de glutatión, con la consiguiente estimulación de la inmunidad y la actividad antioxidante^{39,64}. Además, el glutatión es sustrato de dos clases de enzimas: la glutatión peroxidasa dependiente de selenio y la familia de las glutatión transferasas. Ambas favorecen la eliminación de compuestos, incluidos mutágenos y carcinógenos, que pueden favorecer la aparición del cáncer³⁹. También se ha especulado con que sea la capacidad del suero lácteo de unirse al hierro la responsable, al menos en parte, de su potencial anticancerígeno, ya que el hierro puede actuar como un agente mutagénico causando daño oxidativo en los tejidos. La inducción de la producción de somatostatina, un conocido agente antiproliferativo en cáncer de colon, se ha relacionado también con la actividad anticancerosa de las proteínas de lactosuero⁶⁵. No obstante, existen muy pocos estudios clínicos en humanos que corroboren los resultados obtenidos *in vitro* o en modelos animales, y en éstos se han obtenidos resultados no demasiado claros, por lo que sería necesario la realización de estudios adicionales.

Lactoferrina. La actividad anticancerosa de la lactoferrina humana ha sido ampliamente estudiada y de hecho existe al menos un estudio clínico en fase I en el que se administró lactoferrina a enfermos con tumores sólidos refractarios, demostrando que no es tóxica y es bien tolerada en dosis de 1,5 a 9 g/día⁶⁶.

En modelos animales e *in vitro* se ha comprobado que la lactoferrina bovina posee actividad anticancerosa, inhibiendo tanto el crecimiento de tumores como la formación de metástasis. Así, se ha demostrado que inhibe la carcinogénesis en colon, esófago, pulmón y vejiga cuando se administra a ratas por vía oral en el estado postinicial^{67,68}. En cuanto a su mecanismo de acción, se ha descrito que en el intestino la lactoferrina bovina potencia la respuesta inmune, induciendo la actividad caspasa-1 con la consiguiente producción de IL-18 madura, lo que se traduce en la potenciación de la actividad antitumoral de células T y NK. Por su parte, estas células pueden producir IFN- γ que, junto con la IL-18, puede inhibir la angiogénesis. Aunque no se conoce la vía por la que la lactoferrina produce la activación de la caspasa-1 y de la IL-18, es posible que ésta se produzca mediante la activación de receptores específicos de células epiteliales e inmunes del intestino. En este sentido, se ha descrito que la lactoferrina puede inducir la apoptosis selectiva de las células cancerosas mediante su unión a estos receptores específicos.

La Lfcina, al igual que la lactoferrina, posee actividad antitumoral, siendo capaz de inhibir la formación de metástasis y de inducir la apoptosis selectiva de células cancerosas⁶⁶. Así, la Lfcina activa la vía mitocondrial de apoptosis mediante mecanismos relacionados al menos en parte con la generación de especies reactivas del oxígeno^{69,70}.

Proteínas de soja. Se ha demostrado que el inhibidor de Bowman-Birk es un potente anticancerígeno y

como consecuencia, ya se han llevado a cabo varios estudios con el inhibidor purificado y con concentrados⁷¹⁻⁷⁵. Concretamente, se han completado estudios de fase I y fase II en los que se ha utilizado este inhibidor de proteasas en el tratamiento de pacientes con leucoplasia oral^{73,74}. Los estudios de fase I demostraron que el inhibidor no es tóxico, mientras que los de fase II han demostrado que es útil en el tratamiento de estos pacientes, observándose una reducción de las lesiones orales dependiente de la dosis. Por otra parte, un estudio aleatorio a doble ciego ha demostrado que este inhibidor de proteasas puede ser útil también en el tratamiento de pacientes con hiperplasia de próstata, mostrando los pacientes tratados disminuciones significativas en los niveles séricos del antígeno específico prostático (PSA)⁷⁵.

Además de sus efectos anticancerígenos, el inhibidor de Bowman-Birk ha demostrado ser útil en la prevención de ciertos tipos de cánceres y en la protección frente a radiaciones durante la radioterapia utilizada en el tratamiento del cáncer^{71,76}.

El mecanismo de acción del inhibidor de Bowman-Birk en la prevención del cáncer no está claro. Una posibilidad sería que actuase inhibiendo la acción de proteasas y por tanto la digestión de proteínas hasta aminoácidos. De este modo los aminoácidos esenciales estarían menos disponibles para su utilización por células cancerosas⁷¹. Por otra parte, sería posible que actuase como una fibra dietaria insoluble absorbiendo agentes cancerígenos a su paso por el intestino o que junto con las proteasas formase un complejo que actúe atrapando radicales libres⁷¹. Por último, Las células cancerosas son capaces de invadir tejidos normales mediante la acción de proteasas. En general, las células malignas poseen una actividad proteolítica elevada en comparación con células normales, y el suero de pacientes oncológicos muestra niveles anormales de ciertos inhibidores de proteasas⁷¹. Una teoría interesante sería que ciertos inhibidores de proteasas deben su actividad anticarcinogénica a su capacidad de inhibir las proteasas producidas por células malignas.

Lisozima. La lisozima ha sido ampliamente estudiada como agente anticanceroso y se ha demostrado que inhibe la formación y el crecimiento de tumores tanto *in vitro* como *in vivo* cuando se administra por vía oral⁴⁵. Además, se ha descrito que potencia la eficacia de tratamientos de quimioterapia y que posee un efecto preventivo cuando se administra a ratones⁴⁵.

Proteínas y péptidos bioactivos con actividad sobre el sistema cardiovascular

Proteínas de soja. La Administración para Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration*, FDA) de los Estados Unidos aprobó recientemente un documento relacionando el consumo de proteína de soja con la reducción del riesgo de padecer enfermedades cardíacas⁷⁷. De hecho, la FDA recomienda actualmente el

consumo de 25 g/día de proteína de soja como parte de una dieta baja en grasas saturadas para la reducción del colesterol. Se estima que el consumo de esta cantidad de soja puede producir una disminución de hasta un 8% del colesterol LDL en pacientes que tienen altos niveles de colesterol, mientras que no tiene efectos adversos en personas con niveles normales de colesterol. Asociaciones como la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*, AHA) han reconocido también el efecto de la soja en la prevención de la enfermedad cardíaca⁷⁸.

Las proteínas de origen vegetal muestran frecuentemente efectos hipocolesterolemiantes en comparación con las proteínas animales. La soja es una de las fuentes proteicas vegetales con un efecto más claro en este sentido. Es más, su efecto se produce sólo sobre el colesterol LDL y no sobre el HDL, por lo que se produce un incremento relativo del colesterol HDL ("colesterol bueno"). Además, la soja disminuye la oxidación de las LDL, mejora la reactividad vascular y disminuye los niveles de triglicéridos⁷⁹. En algunos trabajos se ha atribuido al menos parte del efecto hipocolesterolemiante a dos proteínas, denominadas globulinas 11S y 7S, presentes en los preparados de proteínas de soja⁸⁰. No obstante, gran cantidad de estudios demuestran que las isoflavonas presentes en los preparados de proteínas de soja (genisteína, daizeína y gliciteína) son las principales responsables del efecto de los preparados de soja sobre el colesterol⁸¹.

A pesar de lo anteriormente mencionado, un trabajo reciente en el que se revisa los estudios recogidos en la bibliografía sobre el efecto de las proteínas de soja en los niveles séricos de colesterol indica que los resultados obtenidos hasta la fecha no son tan claros como generalmente se piensa, ya que demuestran que los niveles de colesterol sólo disminuyen apreciablemente en pacientes hipercolesterolémicos y que los beneficios se obtendrían solamente en caso de consumir grandes cantidades de soja⁸¹.

Péptidos con efectos sobre el sistema cardiovascular. Los principales efectos de los péptidos descritos sobre el sistema cardiovascular están relacionados con la actividad antihipertensiva y antitrombótica. Los primeros inhiben la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Se han descrito péptidos antihipertensivos derivados tanto de las caseínas (casoquininas) como de las proteínas del suero lácteo (lactokininas)⁸². En la tabla III se recogen algunos de los péptidos con actividad antihipertensiva en modelos de ratas hipertensas y en humanos, así como las proteínas de las cuales derivan.

Distintos estudios han puesto de manifiesto que la administración de hidrolizados de proteínas lácteas o de productos lácteos fermentados que contienen péptidos inhibidores de la ECA pueden disminuir la presión arterial en humanos. Actualmente, con el fin de disminuir la presión arterial, se comercializan alimentos y productos destinados a ser suplementos de la dieta que contienen los llamados LactotripeptideTM o AmealPep-

tide (Calpis Co., Ltd., Tokyo, Japón), una mezcla de los tripéptidos VPP e IPP procedentes de las caseínas de la leche.

El efecto antitrombótico de otra serie de péptidos procedentes, entre otras proteínas, de la k-caseína y concretamente del caseinmacropéptido, parece venir dado por su similitud estructural con la cadena γ del fibrinógeno, de forma que entran en competencia con los receptores de los trombocitos, inhibiendo la agregación plaquetaria^{29,31,83}. En la tabla III se recogen los principales péptidos con actividad antitrombótica derivados de proteínas de la leche.

Proteínas y péptidos bioactivos con actividad sobre el sistema digestivo

Lactoferrina. La lactoferrina tiene efectos reguladores del crecimiento celular gracias a su capacidad de unión a gran variedad de células a través de su receptor específico^{84,85}. De hecho, se ha demostrado que puede estimular el crecimiento celular en el intestino, además de mejorar la función digestiva e inducir el crecimiento de la microbiota no patógena^{35,84,85}. Por otra parte, se ha observado que actúa como factor de crecimiento esencial para líneas celulares de linfocitos⁸⁴.

Péptidos con efectos sobre el sistema digestivo. Péptidos opioides. Se ha aislado una serie de péptidos procedentes del gluten y de las α - y β -caseínas que muestran actividad opiácea y se denominan exorfinas^{32,83}. Estos péptidos actúan, mediante unión a receptores, como moduladores exógenos de la motilidad intestinal, de la permeabilidad epitelial y de la liberación de hormonas intestinales. En concreto las β -casomorfina son capaces de incrementar la absorción de agua y de electrolitos y de reducir la motilidad intestinal. Se cree que estas casomorfina podrían ejercer su efecto a nivel local sin necesidad de ser absorbidas, por lo que actualmente existe gran interés por su posible papel beneficioso en el tratamiento de la diarrea y de otros trastornos gastrointestinales. Las casomorfina también pueden afectar a la absorción de nutrientes y al metabolismo postprandial, estimulando la secreción de insulina y de somatostatina. Otros efectos que se les han atribuido incluyen depresión de la respiración, hipotensión, supresión de la secreción gástrica y efectos sobre la termorregulación y la sensación de hambre). En la tabla III se recogen los principales péptidos con actividad opioide.

También se ha descrito la existencia en la leche de péptidos con actividad antagonista opioide como las casoxinas y lactoferroxinas, que según parece podrían antagonizar el efecto de inhibición de la motilidad gástrica producido por las casomorfina. Ahora bien, en la leche parece dominar la actividad agonista⁸³.

Otros péptidos con acción sobre el sistema gastrointestinal son los denominados caseinmacropéptidos, relacionados con la secreción de la hormona colecistoquinina, reguladora de la secreción pancreática y del vaciado gástrico.

Tabla III
Principales péptidos derivados de la leche con actividad antihipertensiva, antitrombótica y opioide

<i>Secuencia</i>	<i>Nombre</i>	<i>Origen</i>	<i>Actividad</i>
Phe-Phe-Val-Ala-Pro	α_1 -casokinina-5	α_1 -caseína	Inhibición de la ECA
Ala-Val-Pro-Tyr- Gln-Arg	β -casokinina-7	β -caseína	Inhibición de la ECA
Tyr-Gly-Leu-Phe	α -lactorfina	α -lactoalbumina	Inhibición de la ECA
Ala-Leu-Phe-Met-His-Ile-Arg	β -lactorfina	β -lactoglobulina	Inhibición de la ECA
Met-Ala-Ile-Pro-Por-Lis-Lis-Asn-Gln-Asp-Lys	Casoplatelina	k-caseína (glicomacropéptido)	Antitrombótica
Lys-Asp-Gln-Asp-Lyis	Péptido inhibidor de trombina	k-caseína (glicomacropéptido)	Antitrombótica
Lis-Arg-Asp-Ser-Glu-Arg-lys-Arg-Asp-Ser	Péptido inhibidor de trombina	Lactoferrina	Antitrombótica
Arg-Tyr-Leu-Gl-Tyr-Leu-Glu	α_1 -caseína exorfina	α_1 -caseína	Agonista opioide
Tyr-Leu-Leul-Phe-NH ₂	β -lactorfina (amida)	β -lactoglobulina	Agonista opioide
Tyr-Ile-Pro-Gln-Tyr-Val-Leu-Ser-Arg	Casoxina C	k-caseína	Antagonista opioide
Tyr-Val-Pro-Tyr-Pro-Pro-Phe	Casoxina D	α_1 -caseína	Antagonista opioide
Tyr-Leu-Gly-Ser-Gly-Tyr-OCH ₃	Lactoferroxina A	lactoferrina	Antagonista opioide

Adaptada de la revisión realizada por Clare y Swaisgood⁹⁷. ECA: Enzima convertidora de angiotensina.

Factores de crecimiento. Se han llevado cabo numerosos estudios (prácticamente todos ellos en modelos celulares y animales) para evidenciar el efecto beneficioso de los factores de crecimiento en el desarrollo y estado inmunitario del recién nacidos⁸⁴⁻⁸⁶ y de pacientes con enfermedades intestinales. El interés por estos factores de crecimiento, en el caso de los recién nacidos, viene dado por su ausencia casi general en los preparados para lactantes, sobre todo si éstos están elaborados a base de hidrolizados enzimáticos de proteínas. Entre los factores de crecimiento podemos destacar los siguientes.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factores de crecimiento relacionados. Los miembros de la familia de factores de crecimiento relacionados con el EGF comparten una secuencia común de aminoácidos y se unen a un mismo receptor de membrana situado en el intestino en la membrana basolateral del enterocito. Se han identificado seis miembros de esta familia: el propio EGF, el factor de crecimiento transformante α (TGF- α), el factor de unión a heparina análogo a EGF, la anfirregulina, la epirregulina y la β -celulina.

El EGF es un factor de crecimiento que se produce normalmente en el organismo y está presente en la leche de distintas especies. Puesto que sus receptores se encuentran en la membrana basolateral y no en la luminal del enterocito, se cree que puede actuar como péptido "vigía" implicado en la reparación de la mucosa, dado que únicamente puede acceder a su receptor cuando ésta está dañada. Mientras que la eliminación del receptor de EGF en ratones produce la aparición de úlceras, la eliminación de las glándulas salivales (las principales productoras de EGF) tienen grandes efectos negativos en la curación de úlceras gástricas. Es interesante indicar que existe un tipo de células gástricas que secreta EGF cuyo desarrollo se favorece después de producirse una úlcera. Estas células forman glándulas en los márgenes de las úlceras que son las

zonas de reparación. Diversos estudios clínicos han demostrado que el EGF desempeña un papel importante en la reparación de úlceras gástricas^{87,88}. Incluso se ha adicionado EGF a pomadas destinadas al tratamiento de úlceras de los pies de diabéticos comprobando que favorecen su curación⁸⁹.

Clásicamente se ha atribuido al EGF un papel importante en la maduración y el crecimiento del intestino de neonatos, principalmente de prematuros. Varios hechos avalan esta hipótesis. Así, se ha observado que el EGF se encuentra en mayor concentración en el calostro de madres pretérmino que en la de madres a término⁹⁰. Además, como se ha indicado anteriormente, la eliminación del gen del receptor del EGF provoca la aparición de úlceras, lo que indica que éste podría participar en la regulación del desarrollo intestinal. Por último, la ingesta de EGF produce un aumento de síntesis de DNA, transcripción de RNA y como consecuencia, un aumento de la síntesis proteica, así como una estimulación del transporte de glucosa, agua y electrolitos, y podría tener efectos preventivos en el fenómeno de la translocación bacteriana. Por último destacar que se ha atribuido un papel protector al EGF en la enterocolitis necrotizante⁹¹.

El TGF- α , por su parte, se expresa a lo largo de todo el tracto intestinal, siendo también uno de los principales ligandos del receptor de EGF en el intestino⁹². Su papel estaría relacionado con el funcionamiento normal del intestino, promoviendo la proliferación y la migración de las células epiteliales. Por otra parte, al igual que el EGF, el TGF- α promueve la reparación de úlceras en el tracto gastrointestinal⁹². Además el TGF- α parece estar relacionado con curación de la mucosa en la enfermedad inflamatoria intestinal⁹³.

El factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) parece llevar a cabo funciones múltiples relacionadas con numerosos procesos como el desarrollo, diferenciación y reparación del epitelio intestinal, la carcino-

génesis y la regulación de la respuesta inmune. Es interesante resaltar que los estudios llevados a cabo hasta la fecha indican que este factor de crecimiento inhibe la proliferación e induce la diferenciación de las células intestinales en cultivo⁹⁴.

Como molécula inmunorreguladora que es, el TGF- β tiene un efecto crucial en dos procesos esenciales del sistema inmune de la mucosa intestinal: la producción de IgA y la inducción de la tolerancia oral. Además, su deficiencia ha sido relacionada con enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal⁹⁵ o el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias⁹⁶. De hecho, y como hemos comentado anteriormente, la administración de una dieta enriquecida en TGF- β favorece el crecimiento en pacientes con enfermedad de Crohn, que generalmente padecen retraso del crecimiento en la infancia y la adolescencia, y es beneficiosa en la remisión de la enfermedad de Crohn y en la curación de las lesiones en pacientes adolescentes^{37,38}.

Los factores de crecimiento insulínicos tipo I y II (IGF-I, IGF-II), parecen promover la proliferación y diferenciación celular. Estudios en distintos modelos animales han demostrado que el IGF-I puede acelerar la curación del intestino en distintas patologías incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, la enteritis por radiación o la mucositis inducida por quimioterapia. Como consecuencia se han desarrollado fórmulas derivadas tanto de calostro como de leche que contienen IGF-I con el fin de tratar estas enfermedades^{97,98}.

Péptidos bioactivos con actividad sobre la absorción de minerales

Del calcio que proporciona la leche, más del 85% se encuentra disponible para su absorción. Este porcentaje es considerablemente mayor que el calcio disponible en otros alimentos, como los vegetales. Las caseínas proporcionan fosfopéptidos, denominados caseínofosfopéptidos, que previenen la precipitación del fosfato cálcico en la luz intestinal durante la digestión, compitiendo con el calcio por los iones fosfato^{29,31,84}. De esta forma incrementan potencialmente la biodisponibilidad del aquél. Además, los caseínofosfopéptidos tienen la capacidad de quelar grandes cantidades de iones polivalentes sin alterar su solubilidad.

Financiación: Este artículo ha sido financiado en parte por EuroFIR, Red de excelencia Europea del Sexto Programa Marco de la Unión Europea y por el proyecto PI051651 del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III.

Referencias

1. Gil A (ed.): Tratado de nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Acción Médica. Madrid, 2005.
2. Millward DJ, Jackson AA: Protein/energy ratios of current diets in developed and developing countries compared with a

- safe protein/energy ratio: implications for recommended protein and amino acid intakes. *Public Health Nutrition* 2003; 7:387-405.
3. Millward DJ: Macronutrient Intakes as Determinants of Dietary Protein and Amino Acid Adequacy. *J Nutr* 2004; 134:1588S-1596S.
4. Reeds PJ: Dispensable and Indispensable Amino Acids for Humans. *J Nutr* 2000; 130:1835S-1840S.
5. Reeds PJ, Garlick PJ: Protein and Amino Acid Requirements and the Composition of Complementary Foods. *J Nutr* 2003; 133:2953S-2961S.
6. Malcolm F, Fuller MF, Tomé D: *In vivo* Determination of Amino Acid Bioavailability in Humans and Model Animals. *J AOAC Int* 2005; 88:923-934.
7. Darragh AJ, Hodgkinson SM: Quantifying the Digestibility of Dietary Protein. *J Nutr* 2000; 130:1850S-1856S.
8. FAO/WHO Expert Consultation. Protein Quality Evaluation. Food and Agricultural Organization of the United Nations, FAO Food and Nutrition Paper 51. 1990. Rome.
9. FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Energy and Protein Requirements. Technical Report Series 724. World Health Organization. 1985. Geneva.
10. Young VR, Borgonha S: Nitrogen and Amino Acid Requirements: the Massachusetts Institute of Technology Amino Acid Requirement Pattern. *J Nutr* 130:1841S-1849S.
11. Schaafsma G: The Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score. *J Nutr* 2000; 130:1865S-1867S.
12. Mughan PJ: Dietary Protein Quality in Humans-An Overview. *J AOAC Int* 2005; 88:874-876.
13. Bos C, Gaudichon C, Tomé D: Nutritional and Physiological Criteria in the Assessment of Milk Protein Quality for Humans. *Journal of the American College of Nutrition* 2000; 19:191S-205S.
14. Meade SJ, Reid EA, Gerrard JA: The Impact of Processing on the Nutritional Quality of Food Proteins. *J AOAC Int* 2005; 88:904-922.
15. Gilani GS, Cockell KA, Sepehr E: Effects of Antinutritional Factors on Protein Digestibility and Amino Acid Availability in Foods. *J AOAC Int* 2005; 88:967-987.
16. Moughan PJ: Absorption of Chemically Unmodified Lysine from Proteins in Foods That Have Sustained Damage During Processing or Storage. *J AOAC Int* 2005; 88:949-954.
17. Finot PA: The Absorption and Metabolism of Modified Amino Acids in Processed Foods. *J AOAC Int* 2005; 88:894-903.
18. Sarwar G: The Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score Method Overestimates Quality of Proteins Containing Antinutritional Factors and of Poorly Digestible Proteins Supplemented with Limiting Amino Acids in Rats. *J Nutr* 1997; 127:758-764.
19. Gilani GS, Sepehr E: Protein Digestibility and Quality in Products Containing Antinutritional Factors Are Adversely Affected by Old Age in Rats. *J Nutr* 2003; 133:220-225.
20. Sánchez A, Scharffenberg JA, Register UD: Nutritive value of selected proteins and protein combinations. II Biological value predictability. *Am J Clin Nutr* 1963; 13:250-253.
21. Schaafsma G: Nutritional appreciation of proteins. TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands. 1994; 94:135.
22. Schaafsma G: The Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score (PDCAAS) -A Concept for Describing Protein Quality in Foods and Food Ingredients: a Critical Review. *J AOAC Int* 2005; 88:988-994.
23. Savoie L, Agudelo RA, Gauthier SF, Marin J, Pouliot Y: *In vitro* Determination of the Release Kinetics of Peptides and Free Amino Acids During the Digestion of Food Proteins. *J AOAC Int* 2005; 88:935-948.
24. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrere B: Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:14930-14935.
25. Ball RO, Moehn S, Bertolo RFP: Next Generation Diet Formulation: true Metabolic Availability of Amino Acids in Diets for Pigs. *Advances in Pork Production* 2004; 15:13.

26. Alison Darragh: Protein Effectiveness Index: a new method for expressing the value of dietary protein? 4th International Whey Conference. 2005. Chicago.
27. Burdock GA, Carabin IG, Griffiths JC: European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology* 2006. In press.
28. Bagchi D: Nutraceuticals and functional foods regulations in the United States and around the world. *Toxicology* 2006. In press.
29. Rutherford-Markwick KJ, Moughan PJ: Bioactive peptides derived from food. *JAAC Int* 2005; 88:955-966.
30. Korhonen H, Pihlanto A: Food-derived bioactive peptides-opportunities for designing future foods. *Curr Pharm Des* 2003; 9:1297-1308.
31. Meisel H: Multifunctional peptides encrypted in milk proteins. *Biofactors* 2004; 21:55-61.
32. Teschemacher H, Koch G, Brantl V: Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopoly* 1997; 43:99-117.
33. Vermeirssen V, Van Camp J, Verstraete W: Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. *Br J Nutr* 2004; 92:357-366.
34. Diehl-Jones WL, Askin DF: Nutritional modulation of neonatal outcomes. *AACN Clin Issues* 2004; 15:83-96.
35. Field CJ: The immunological components of human milk and their effect on immune development of infants. *J Nutr* 2005; 135:1-4.
36. Lonnerdal B: Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1537S-1543S.
37. Fell JM: Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29:S126-S128.
38. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, Davies S, Murch S, Derkx B y cols.: Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:167-172.
39. Marshal K: Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev* 2004; 9:136-156.
40. Moreno YF, Sgarbieri VC, Da Silva MN, Toro A, Vilela MM: Features of Whey Protein Concentrate Supplementation in Children with Rapidly Progressive HIV Infection. *J Trop Pediatr* 2006; 52:34-38.
41. Micke P, Beeh KM, Buhl R: Effect of long-term supplementation with whey proteins on plasma glutathione levels of HIV-infected patients. *Eur J Nutr* 2002; 41:12-18.
42. Micke P, Beeh KM, Schlaak JF, Buhl R: Oral supplementation with whey proteins increases plasma glutathione levels of HIV-infected patients. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:171-178.
43. Farnaud S, Evans RW: Lactoferrin- a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol* 2003; 40:395-405.
44. Orsi N: The antimicrobial activity of lactoferrin: current status and perspectives. *Biometals* 2004; 17:189-196.
45. Kovacs-Nolan J, Phillips M, Mine Y: Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J Agric Food Chem* 2005; 53:8421-8431.
46. Okuda M, Nakazawa T, Yamauchi K y cols.: Bovine lactoferrin is effective to suppress *Helicobacter pylori* colonization in the human stomach: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Chemother* 2005; 11:265-269.
47. Okada S, Tanaka K, Sato T, Ueno H, Saito S, Okusaka T y cols.: Dose-response trial of lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93:1063-1069.
48. Ishii K, Takamura N, Shinohara M, Wakui N, Shin H, Sumino Y y cols.: Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients treated with oral lactoferrin for 12 months. *Hepatol Res* 2003; 25:226-233.
49. Giansanti F, Rossi P, Massucci MT, Botti D, Antonini G, Valenti P y cols.: Antiviral activity of ovotransferrin discloses an evolutionary strategy for the defensive activities of lactoferrin. *Biochem Cell Biol* 2002; 80:125-130.
50. Legrand D, Ellass E, Pierce A, Mazurier J: Lactoferrin and host defence: an overview of its immuno-modulating and anti-inflammatory properties. *Biometals* 2004; 17:225-229.
51. Griffiths CE, Cumberbatch M, Tucker SC, Dearman RJ, Andrew S, Headon DR y cols.: Exogenous topical lactoferrin inhibits allergen-induced Langerhans cell migration and cutaneous inflammation in humans. *Br J Dermatol* 2001; 144:715-725.
52. Teraguchi S, Wakabayashi H, Kuwata H, Yamauchi K, Tamura Y: Protection against infections by oral lactoferrin: evaluation in animal models. *Biometals* 2004; 17:231-234.
53. Togawa J, Nagase H, Tanaka K, Inamori M, Nakajima A, Ueno N y cols.: Oral administration of lactoferrin reduces colitis in rats via modulation of the immune system and correction of cytokine imbalance. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:1291-1298.
54. Togawa J, Nagase H, Tanaka K, Inamori M, Umezawa T, Nakajima A y cols.: Lactoferrin reduces colitis in rats via modulation of the immune system and correction of cytokine imbalance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G187-G195.
55. Thomassen EA, Van Veen HA, Van Berkel PH, Nuijens JH, Abrahams JP: The protein structure of recombinant human lactoferrin produced in the milk of transgenic cows closely matches the structure of human milk-derived lactoferrin. *Transgenic Res* 2005; 14:397-405.
56. Gifford JL, Hunter HN, Vogel HJ: Lactoferricin: a lactoferrin-derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:2588-2598.
57. Giansanti F, Massucci MT, Giardi MF, Nozza F, Pulsinelli E, Nicolini C y cols.: Antiviral activity of ovotransferrin derived peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331:69-73.
58. Asakura K, Kojima T, Shirasaki K y cols.: Evaluation of the effects of antigen specific immunotherapy on chronic sinusitis in children with allergy. *Auris Nasus Larynx* 1990; 17:33-38.
59. Sava G: Pharmacological aspects and therapeutic application of lysozymes. *EXS* 1996; 75:433-449.
60. Li-Chan E, Nakai S: Biochemical basis for the properties of egg white. *Crit Rev Poult Biol* 1989; 2:21-58.
61. Lichtenstein GR, Deren J, Katz S, Kennedy A, Ware JH: The Bowman Birk protease inhibitor: a novel therapy for treatment of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002; 122:A-60.
62. Daddaoua A, Puerta V, Zarzuelo A y cols.: Bovine glycomacropeptide is anti-inflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr* 2005; 135:1164-1170.
63. Aimutis WR: Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticarcinogenesis. *J Nutr* 2004; 134:989S-995S.
64. Xiao R, Badger TM, Simmen FA: Dietary exposure to soy or whey proteins alters colonic global gene expression profiles during rat colon tumorigenesis. *Mol Cancer* 2005; 4:1-17.
65. Kennedy RS, Konok GP, Bounous G, Baruchel S, Lee TD: The use of a whey protein concentrate in the treatment of patients with metastatic carcinoma: a phase I-II clinical study. *Anticancer Res* 1995; 15:2643-2649.
66. Hayes TG, Falchook GF, Varadhachary GR, Smith DP, Davis LD, Dhingra HM y cols.: Phase I trial of oral talactoferrin alfa in refractory solid tumors. *Invest New Drugs* 2005.
67. Ward PP, Paz E, Conneely OM: Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:2540-2548.
68. Iigo M, Shimamura M, Matsuda E, Fujita K, Nomoto H, Satoh J y cols.: Orally administered bovine lactoferrin induces caspase-1 and interleukin-18 in the mouse intestinal mucosa: a possible explanation for inhibition of carcinogenesis and metastasis. *Cytokine* 2004; 25:36-44.
69. Mader JS, Salsman J, Conrad DM, Hoskin DW: Bovine lactoferricin selectively induces apoptosis in human leukemia and carcinoma cell lines. *Mol Cancer Ther* 2005; 4:612-624.
70. Yoo YC, Watanabe R, Koike Y, Mitobe M, Shimazaki K, Watanabe S y cols.: Apoptosis in human leukemic cells induced by lactoferricin, a bovine milk protein-derived peptide: involvement of reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237:624-628.
71. Friedman M, Brandon DL: Nutritional and health benefits of soy proteins. *J Agric Food Chem* 2001 Mar; 49(3):1069-1086.

72. Kennedy AR: Chemopreventive agents: protease inhibitors. *Pharmacol Ther* 1998; 78:167-209.
73. Armstrong WB, Kennedy AR, Wan XS, Taylor TH, Nguyen QA, Jensen J, Thompson W y cols.: Clinical modulation of oral leukoplakia and protease activity by Bowman-Birk inhibitor concentrate in a phase IIa chemoprevention trial. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4684-4691.
74. Armstrong WB, Wan XS, Kennedy AR, Taylor TH, Meyskens FL Jr: Development of the Bowman-Birk inhibitor for oral cancer chemoprevention and analysis of Neu immunohistochemical staining intensity with Bowman-Birk inhibitor concentrate treatment. *Laryngoscope* 2003; 113:1687-1702.
75. Malkowicz SB, McKenna WG, Vaughn DJ, Wan XS, Probert KJ, Rockwell K, Marks SH y cols.: Effects of Bowman-Birk inhibitor concentrate (BBIC) in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2001; 48:16-28.
76. Dittmann KH, Mayer C, Rodemann HP: Radioprotection of normal tissue to improve radiotherapy: the effect of the Bowman Birk protease inhibitor. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 3:360-363.
77. Food and Drug Administration. food labeling:health claims; soy protein and coronary artery disease. *Fed Regist* 1999; 64:57699-57733.
78. The Nutrition Committee of the American Heart Association 2000 AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284-2299.
79. Costa RL, Summa MA: Soy protein in the management of hyperlipidemia. *Ann Pharmacother* 2000; 34:931-935.
80. Adams MR, Golden DL, Franke AA, Potter SM, Smith HS, Anthony MS: Dietary soy beta-conglycinin (7S globulin) inhibits atherosclerosis in mice. *J Nutr* 2004; 134:511-516.
81. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB: A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrin Metab* 2006. In press.
82. FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ: Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr* 2004; 134:980S-988S.
83. Meisel: Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins. *Biopoly* 1997; 43:119-128.
84. Lonnerdal B: Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1537S-1543S.
85. Field CJ: The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005; 135:1-4.
86. Severin S, Wenshui X: Milk biologically active components as nutraceuticals: review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45:645-656.
87. Milani S, Calabro A: Role of growth factors and their receptors in gastric ulcer healing. *Microsc Res Tech* 2001; 53:360-371.
88. Palomino A, Hernández-Bernal F, Haedo W, Franco S, Mas JA, Fernández JA y cols.: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial examining the effect of oral human recombinant epidermal growth factor on the healing of duodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1016-1022.
89. Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, Kam G, Leung L, Chan CW, Chu CM, Lam EK: Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26:1856-1861.
90. Xiao X, Xiong A, Chen X, Mao X, Zhou X: Epidermal growth factor concentrations in human milk, cow's milk and cow's milk-based infant formulas. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115:451-454.
91. Warner BW, Warner BB: Role of epidermal growth factor in the pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14:175-180.
92. Jones MK, Tomikawa M, Mohajer B, Tarnawski AS: Gastrointestinal mucosal regeneration: role of growth factors. *Front Biosci* 1999; 4:D303-D309.
93. Hormi K, Cadiot G, Kermorgant S, Dessirier V, Le Romancer M, Lewin MJ y cols.: Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in colonic mucosa in active and inactive inflammatory bowel disease. *Growth Factors* 2000; 18:79-91.
94. Hauck AL, Swanson KS, Kenis PJ, Leckband DE, Gaskins HR, Schook LB: Twists and turns in the development and maintenance of the mammalian small intestine epithelium. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005; 75:58-71.
95. MacDonald TT, DiSabatino A, Gordon JN: Immunopathogenesis of Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29:S118-24.
96. Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M: The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997; 32:275-82.
97. Howarth GS: Insulin-like growth factor-I and the gastrointestinal system: therapeutic indications and safety implications. *J Nutr* 2003; 133:2109-12.
98. Clare DA, Swaisgood HE: Bioactive milk peptides: a prospectus. *J Dairy Sci* 2000; 83:1187-1195.

Artículo

Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica

L. Fontana Gallego, M.^a J. Sáez Lara, R. Santisteban Bailón y A. Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Resumen

El término “condicionalmente esencial” (o semiesencial), aplicado inicialmente a los aminoácidos, se utiliza de forma generalizada para otros nutrientes. Un nutriente condicionalmente esencial es un compuesto producido usualmente en cantidades adecuadas por síntesis endógena pero que se requiere de forma exógena bajo determinadas circunstancias. Así, la arginina, la glutamina, la cisteína, la glicina, la prolina y la tirosina son aminoácidos semiesenciales. Entre los derivados de aminoácidos, la carnitina, la colina, y las poliaminas tienen también el carácter de compuestos condicionalmente esenciales. Asimismo, los nucleótidos de la dieta se consideran compuestos semiesenciales debido a que algunos tejidos de rápido crecimiento como el intestino, la médula ósea y los linfocitos utilizan preferentemente bases púricas y pirimidínicas preformadas para la síntesis de ácidos nucleicos.

Esta revisión se dedica al estudio de nutrientes condicionalmente esenciales de naturaleza nitrogenada y con interés en nutrición hospitalaria. Entre ellos destacan la arginina, implicada en las funciones endotelial, inmunitaria, gastrointestinal y renal, la reproducción, el desarrollo neonatal, la curación de heridas y la tumorigénesis; la glutamina, necesaria para el mantenimiento de la integridad intestinal y con efectos beneficiosos en estados catabólicos como la sepsis, la infección, el trauma y el cáncer; y los nucleótidos, involucrados en el crecimiento y la diferenciación celular, y con efectos sobre el metabolismo lipídico, la microbiota intestinal y el sistema inmunitario.

(Nutr Hosp 2006, 21:15-29)

Palabras clave: *Arginina. Glutamina. Cisteína. Carnitina. Colina. Poliaminas. Taurina. Nucleótidos.*

NITROGENOUS COMPOUNDS OF INTEREST IN CLINICAL NUTRITION

Abstract

The term “conditionally essential” (or semi-essential), initially applied to amino acids, has been generalized to other nutrients. A conditionally essential nutrient is a compound usually produced in adequate amounts by endogenous synthesis but that is exogenously required under certain circumstances. Thus, arginine, glutamine, cysteine, glycine, carnitine, choline, and polyamines are conditionally essential compounds. In addition, dietary nucleotides are considered semi-essential since some rapidly growing tissues such as the gut, bone marrow, and lymphocytes, preferentially use preformed purine and pyrimidine bases for nucleic acid synthesis.

This review discusses the study of conditionally essential nitrogenous nutrients of interest in clinical nutrition. Among them we highlight arginine, involved in endothelial, immune, gastrointestinal, and renal functions, in reproduction, neonatal development, wound healing, and tumorigenesis; glutamine, necessary for maintaining bowel integrity, and with beneficial effects on catabolic states such as sepsis, infection, trauma, and cancer; and nucleotides, implicated in cell growth and differentiation, and with various effects on lipid metabolism, intestinal microbiota, and immune system.

(Nutr Hosp 2006, 21:15-29)

Key words: *Arginine. Glutamine. Cysteine. Carnitine. Choline. Polyamines. Taurine. Nucleotides.*

Correspondencia: Luis Fontana Gallego
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Farmacia
Campus de Cartuja, s/n
18071 Granada
E-mail: fontana@ugr.es

La clasificación nutricional clásica de los aminoácidos divide a éstos en indispensables (o esenciales) y dispensables (o no esenciales). Los nueve aminoácidos indispensables (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina) constituyen un grupo cuyo esqueleto carbonado no puede ser sintetizado a partir de moléculas simples por los humanos y por tanto deben proveerse con la dieta. Aunque la clasificación nutricional clásica de los aminoácidos se ha mantenido, la definición de aminoácido dispensable ha sido abandonada conforme se ha ido disponiendo de más información sobre el metabolismo intermediario y las características nutricionales de estos compuestos.

En 1987 Laidlaw y Kopple dividieron los aminoácidos dispensables en dos clases: dispensables verdaderos y condicionalmente dispensables (o condicionalmente esenciales)¹. Sólo cinco aminoácidos son considerados como realmente dispensables (alanina, ácido aspártico, asparragina, ácido glutámico y serina) ya que pueden ser sintetizados a partir de otros aminoácidos o de metabolitos nitrogenados en cantidades suficientes en cualquier circunstancia fisiológica o patológica. Otros seis aminoácidos (arginina, cisteína, glicina, glutamina, prolina y tirosina) se consideran condicionalmente indispensables o semiesenciales ya que pueden sintetizarse a partir de otros aminoácidos pero su formación está limitada en determinadas circunstancias. No obstante, en el recién nacido, se ha sugerido que solamente la alanina, el aspartato, el glutamato y la serina sean verdaderamente dispensables.

El término "condicionalmente esencial", aplicado inicialmente a los aminoácidos, se utiliza de forma generalizada para otros nutrientes. Así, un nutriente condicionalmente esencial es un compuesto producido usualmente en cantidades adecuadas por síntesis endógena pero que se requiere de forma exógena bajo determinadas circunstancias. Algunos derivados de aminoácidos como la carnitina, la colina, y las poliaminas tienen también el carácter de compuestos condicionalmente esenciales. Asimismo, los nucleótidos de la dieta se consideran compuestos semiesenciales tanto en cuanto algunos tejidos de rápido crecimiento como el intestino, la médula ósea y los linfocitos utilizan preferentemente bases púricas y pirimidínicas preformadas para la síntesis de ácidos nucleicos. Por otra parte, el inositol es un derivado glucídico que puede tener una función condicionalmente esencial para el recién nacido prematuro. Por lo que se refiere a los compuestos lipídicos, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, derivados de los ácidos grasos esenciales, pueden ser también nutrientes condicionalmente esenciales para los recién nacidos, especialmente para los recién nacidos pretérmino. Este artículo se dedica al estudio de nutrientes condicionalmente esenciales de naturaleza nitrogenada y con interés en nutrición hospitalaria^{2,3}.

Aminoácidos

Arginina

La discusión sobre la esencialidad de la arginina es tan antigua como el concepto de aminoácido esencial. Hace ya mucho tiempo que se admitió que los requerimientos de este aminoácido pueden alterarse en ciertas enfermedades. Así, en algunos defectos congénitos de enzimas del ciclo de la urea, la arginina es un aminoácido esencial. Es evidente por su posición en el ciclo de la urea que la arginina puede sintetizarse fácilmente. A pesar de ello, una dieta libre de arginina origina disminución del crecimiento y produce hepatotoxicidad en varios modelos animales⁴. Por otra parte, las soluciones de nutrición parenteral exentas de arginina causan hiperamonemia, acidosis metabólica y coma en la especie humana⁵. Además, la síntesis de arginina está disminuida en los recién nacidos, especialmente en los prematuros, debido a que varias enzimas del ciclo de la urea maduran alrededor del nacimiento.

Además de las funciones específicas bien conocidas relacionadas directamente con su metabolismo, la arginina parece desempeñar otras funciones fisiológicas importantes. Así, es capaz de estimular la secreción de hormonas como insulina, glucagón, catecolaminas, prolactina y hormona del crecimiento⁶, lo que podría explicar, al menos en parte, el efecto beneficioso de la suplementación con arginina a la dieta de los pacientes en situaciones catabólicas.

Por otra parte, la arginina desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la respuesta inmune. La suplementación con arginina aumenta el peso del timo y el número de sus linfocitos, y estimula las reacciones de hipersensibilidad retardada. Además, aumenta la capacidad proliferativa de los linfocitos frente a mitógenos y la actividad de las células NK (*Natural Killer*)⁷.

De acuerdo con las funciones descritas, la utilización clínica de la arginina se justifica en situaciones de traumatismo digestivo, cirugía mayor, ulceraciones, isquemia, translocación bacteriana, etc.

La utilización clínica de la arginina se realiza en forma de suplemento oral o como dieta tanto enteral como parenteral. Este aminoácido está presente en la mayoría de las fórmulas intravenosas, representando el 10% del total de aminoácidos; los pacientes reciben una media de 10 g de arginina/día. La administración de dosis superiores a largo plazo no está recomendada puesto que conlleva desequilibrios en la excreción urinaria de otros aminoácidos como la lisina, en el caso de fórmulas parenterales; y porque podría estar asociada con una mayor mortalidad de pacientes críticos, en el caso de fórmulas enterales. Del mismo modo, aunque se ha descrito que un suplemento oral de arginina puede reducir el crecimiento de tumores en animales, algunos trabajos apuntan a un efecto totalmente contrario en mujeres con cáncer de mama que recibieron 30 g/día de este aminoácido⁸.

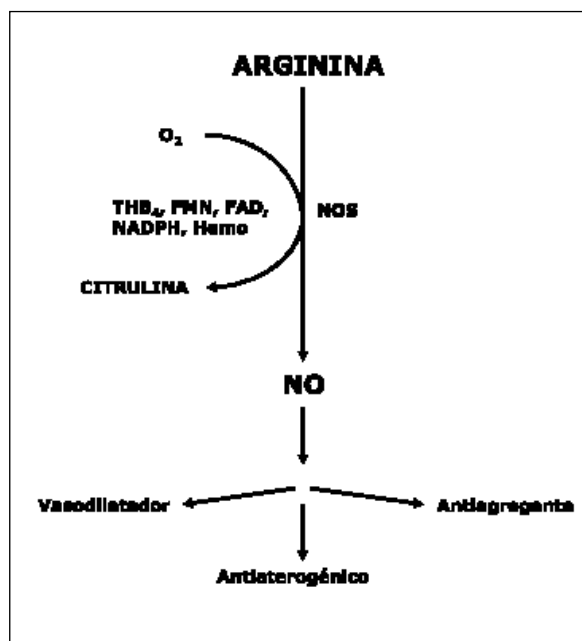


Fig. 1.—Síntesis de óxido nítrico a partir de arginina. NOS: óxido nítrico sintasa; THB: tetrahidrobiopterina; FMN: flavín mononucleótido; FAD: flavín adenín dinucleótido; NADPH: nicotín adenín dinucleótido fosfato reducido.

Arginina y función endotelial⁹

Desde la década de los ochenta se han realizado diversos trabajos epidemiológicos que sugerían una función protectora de la arginina sobre la salud cardiovascular. El mecanismo de esta protección no se pudo explicar hasta que se descubrió la naturaleza química del “factor relajante derivado del endotelio” y se identificó con el óxido nítrico (NO). Este compuesto deriva enzimáticamente de la arginina (fig. 1). La formación de NO a partir de arginina está catalizada por una enzima denominada óxido nítrico sintasa (NOS).

Las funciones del óxido nítrico son muy diversas, dependiendo del tejido en el que se produce y de las circunstancias fisiológicas o patológicas. De hecho, existen tres isoformas de la NOS. Las isoformas neuronal (nNOS o NOS-I) y endotelial (eNOS o NOS-III) son enzimas constitutivas y se pueden considerar claramente “protectoras” o “fisiológicas”. En efecto, el NO está implicado en la actividad neuronal y en la función endotelial. La producción de NO por las células endoteliales produce efectos vasodilatadores y antiateroscleróticos, siendo además antiagregante plaquetario. Ambas enzimas, nNOS y eNOS, producen NO en pequeña cantidad pero de manera continua. En cambio, la denominada NOS inducible (iNOS o NOS-II) se forma en muchos tejidos (macrófagos, hepatocitos, células de músculo liso de la pared vascular, etc.) y se induce por citoquinas inflamatorias. El NO producido por los macrófagos se utiliza para destruir a las bacterias fagocitadas.

La acción vasoprotectora de la arginina podría explicarse, en consecuencia, por su capacidad de aumentar la producción de NO en el endotelio vascular. Sin embargo, el estudio detallado de esta reacción enzimática indica que la eNOS tiene una Km muy baja (de orden micromolar), y, por tanto, una gran afinidad por su sustrato, la arginina; y, por otra parte, que las concentraciones endoteliales de arginina son muy altas (de orden milimolar). Por tanto, no debería haber ningún problema para el funcionamiento de la enzima como consecuencia de variaciones en las concentraciones de sustrato debidas a su aporte nutricional. Esto es lo que se llamó “paradoja de la arginina”. Entre las posibles explicaciones para esta paradoja destaca la existencia de un inhibidor competitivo endógeno de la eNOS, denominado dimetil-arginina-asimétrica (ADMA), y que está aumentado en estas condiciones y en otras situaciones patológicas como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la hipertensión arterial. El incremento en las concentraciones de ADMA supone un importante efecto inhibitorio sobre la enzima, que puede ser atenuado si aumenta la concentración de sustrato disponible. En efecto, algunos estudios de intervención indican que la suplementación con arginina mejora la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria. Además, el tratamiento a largo plazo con arginina disminuye los síntomas de la enfermedad vascular en pacientes con aterosclerosis periférica y coronaria.

Arginina y reproducción¹⁰

Una nutrición adecuada es crítica para mantener la fertilidad, así como para el desarrollo de la placenta y del feto. Hace más de 50 años se demostró que una dieta deficiente en arginina provoca un descenso del 90% en el número de espermatozoides y aumenta el número de espermatozoides inmóviles. Posteriormente, en varios estudios se ha observado que la administración de 0,5 a 5 g/día de arginina durante 6-8 semanas a hombres infértiles aumenta la espermatogénesis y la fertilidad. Este efecto está relacionado con el papel esencial del NO en la erección y en la regulación de la liberación por el hipotálamo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, así como con la síntesis aumentada de poliaminas durante la espermatogénesis.

La arginina es muy abundante en el fluido alantoico durante la primera etapa de la gestación, lo que habla en favor de la función de este aminoácido en el metabolismo de la unidad fetoplacentaria. Las poliaminas y el NO son esenciales para la implantación y el desarrollo del embrión, así como para la angiogénesis de la placenta, lo que permite el suministro adecuado de nutrientes al feto. La deficiencia de arginina causa retraso del crecimiento intrauterino y aumento de la mortalidad perinatal en animales. Además, la suplementación con arginina (0,2-2% en el agua de bebida) previene la hipoxia inducida por el retraso del crecimiento intrauterino en la rata.

A pesar de los estudios realizados en animales, se sabe muy poco de los mecanismos para mantener la homeostasis de la arginina en el feto. No obstante, estudios recientes indican que durante la última etapa de la gestación, la captación uterina de arginina no es suficiente para satisfacer los requerimientos fetales, por lo que probablemente, la síntesis fetal endógena desempeña un papel fundamental para el crecimiento durante el periodo perinatal.

La pre-eclampsia es una de las causas fundamentales de retraso del crecimiento intrauterino, de prematuridad y de comorbilidad asociada. La infusión de 30 g de arginina a mujeres con pre-eclampsia aumenta la producción sistémica de NO y reduce la presión arterial. Por otra parte, se sabe que el NO inhibe la contractilidad uterina durante la gestación. La infusión de 30 g de arginina durante 30 minutos a mujeres con contracciones prematuras reduce espontáneamente la contractilidad. Todo ello sugiere que la arginina puede ser útil en la prevención de la prematuridad.

Arginina y desarrollo neonatal

Los requerimientos de arginina por todos los mamíferos jóvenes son muy elevados debido a la abundancia relativa de este aminoácido en las proteínas y a sus funciones en el desarrollo. Paradójicamente, las soluciones utilizadas en nutrición parenteral (NP) en la infancia son deficientes en arginina o no contienen glutamina, su precursor mayoritario. Así, se ha demostrado la existencia de hiperamonemia en más del 50% de los niños pretérmino que reciben NP exclusiva con soluciones sin glutamina, ornitina o citrulina, y el tratamiento efectivo por administración intravenosa de arginina⁵. Además, en estos niños, los bajos niveles de arginina se asocian a una mayor incidencia y gravedad del síndrome de distrés respiratorio, la enfermedad pulmonar más frecuente en los neonatos¹¹. Asimismo, en los recién nacidos prematuros alimentados por vía enteral con 2 g/kg/d de proteína (una cantidad suficiente para los lactantes normales), se produce hipoargininemia, lo que indica que el suministro dietético de este aminoácido en cantidad suficiente es fundamental para el desarrollo del niño prematuro.

Arginina y sistema inmunológico

En la actualidad existen varias fórmulas para uso en nutrición enteral clínica cuyo contenido en arginina es superior hasta en cinco veces al de una dieta normal. Ello se basa en estudios que indican que la arginina es fundamental en el mantenimiento del sistema inmunológico y que ello contribuye a disminuir las complicaciones infecciosas y las estancias hospitalarias, así como la mortalidad en los enfermos críticos¹². Ahora bien, un meta-análisis reciente ha revelado que la nutrición enteral con arginina puede aumentar la mortalidad

de pacientes críticos con sepsis severa¹³. Hasta que se disponga de más información, el soporte nutricional debería centrarse más en la prevención de las deficiencias nutricionales que en la inmunomodulación.

Arginina y función gastrointestinal

Tanto la producción excesiva como la escasa formación de NO son nocivos para el intestino. Así, un exceso de NO altera la barrera intestinal y el bloqueo de la producción de NO con algunos análogos de arginina potencia el daño intestinal en varios modelos animales de endotoxemia. La depleción de arginina y la disminución en la síntesis de NO, de poliaminas y de colágeno puede predisponer a una recuperación disminuida del intestino dañado por varias causas como la enterocolitis necrótica, el fallo orgánico multisistémico y la endotoxemia.

Varios estudios han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de la arginina sobre la función gastrointestinal en animales con enteritis por radiación y con enterocolitis necrótica¹⁴. En niños prematuros se ha demostrado, en primer lugar, que existe relación entre hipoargininemia y una mayor incidencia de esta última patología, y, en segundo lugar, que la suplementación con arginina es capaz de disminuir la incidencia de enterocolitis necrótica¹⁵.

El daño hepático también se modifica por el NO. Como la síntesis hepática neta de arginina es muy pequeña, la fuente predominante para la producción de NO en el hígado proviene de la arginina exógena. Así, el daño hepático producido por la isquemia y reperfusión se atenúa con la infusión de arginina¹⁶.

Asimismo, se ha observado una translocación bacteriana disminuida en animales que ingieren un suplemento de arginina, lo que sugiere un efecto reparador de la arginina en las ulceraciones de la mucosa. El efecto barrera de la arginina puede incluir la restitución de la mucosa por una mayor migración epitelial y una reducción de la permeabilidad transepitelial inducida por el NO. En apoyo de esta hipótesis varios estudios han demostrado que una dieta suplementada con arginina disminuye el tamaño y número de úlceras provocadas por antiinflamatorios no esteroideos¹⁷.

Arginina y enfermedad renal¹⁸

La mayor parte de los estudios realizados con suplementos de arginina indican que este aminoácido es útil en la prevención o disminución de la progresión de varias enfermedades renales caracterizadas por hipertensión intraglomerular e hipertensión sistémica.

Arginina y curación de heridas¹⁹

La suplementación de la dieta con arginina, tanto en animales como en humanos, acelera la cicatrización

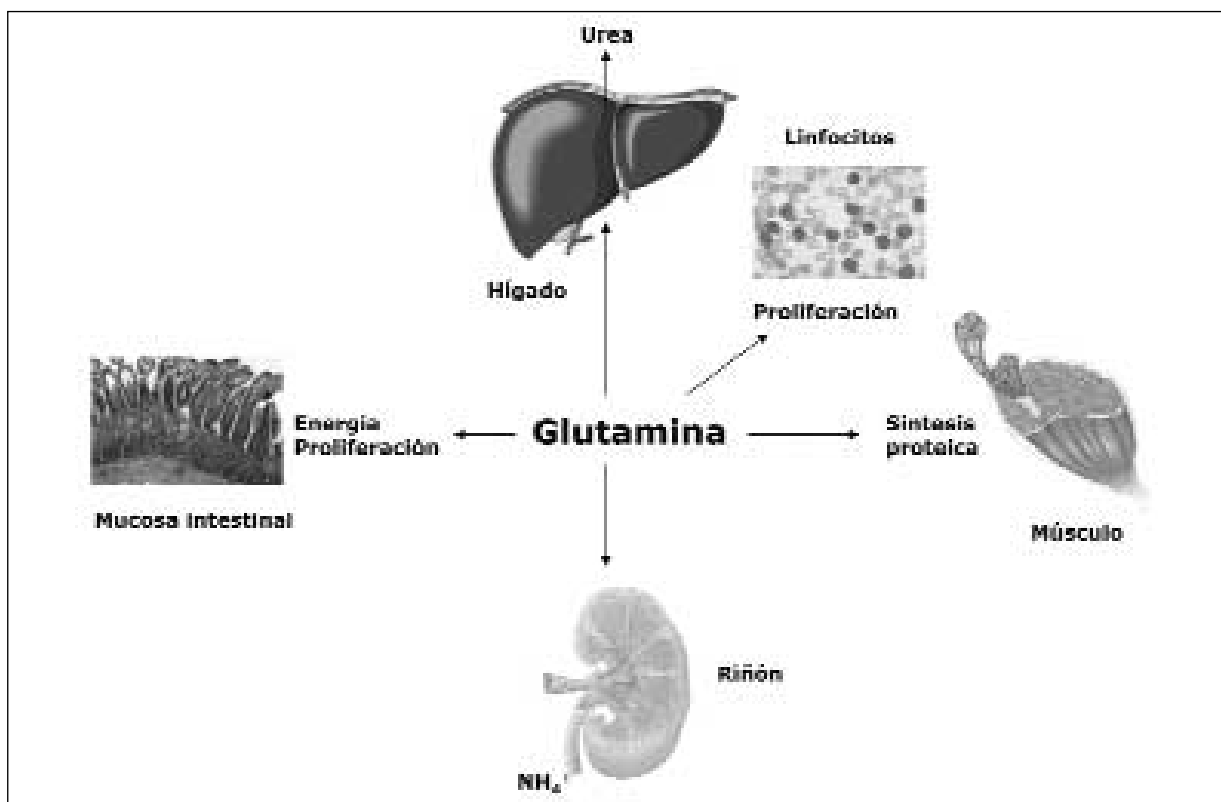


Fig. 2.—Interrelaciones tisulares en el metabolismo de la glutamina.

umentando el contenido de hidroxiprolina y la fuerza tensil en las heridas. Asimismo, en pacientes pediátricos quemados parece que la administración exógena de arginina es obligatoria para mantener un balance nitrogenado positivo.

Arginina y tumorigénesis²⁰

La mayoría de los estudios realizados *in vivo* indican que la suplementación dietética con arginina desde la inducción del tumor protege al huésped y aumenta la supervivencia a través de la citotoxicidad mediada por NO. Así, se ha observado que la administración de arginina disminuye la hiperproliferación de las células de las criptas en el cáncer colorrectal en modelos experimentales.

Glutamina

La glutamina es un aminoácido con propiedades únicas que se sintetiza en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades corporales cuando las circunstancias fisiológicas son normales. Por ello, se ha considerado clásicamente como un aminoácido no esencial. Sin embargo, en los últimos años se ha argumentado convincentemente que la glutamina debe incluirse entre los aminoácidos condicionalmente

esenciales, porque bajo condiciones de estrés metabólico como la sepsis, el estrés quirúrgico o el politraumatismo, su demanda aumenta y el ser humano es incapaz de sintetizarla en cantidades adecuadas.

La glutamina es el aminoácido más abundante en la sangre y en las células. Constituye el 61% de los aminoácidos del músculo esquelético, por lo que representa la mitad del total de los aminoácidos corporales. La glutamina, junto con la alanina, transportan más de la mitad del nitrógeno de los aminoácidos circulantes.

La utilización clínica de la glutamina está indicada en situaciones catabólicas graves. En estos casos, administrada en soluciones parenterales como dipéptido, puede ser de gran utilidad en tejidos con gran intensidad de proliferación (mucosa intestinal, linfocitos, etcétera) y su aporte exógeno puede frenar la salida de este aminoácido desde sus reservas musculares (fig. 2). De esta forma se evita la depleción muscular en glutamina, la atrofia de las vellosidades intestinales y la necrosis intestinal.

Glutamina e intestino^{21, 22}

El intestino utiliza el 25% del flujo sistémico de glutamina. En este órgano, la glutamina es el principal sustrato energético y la molécula precursora de ornitina, citrulina, prolina y arginina, así como de nucleótidos y

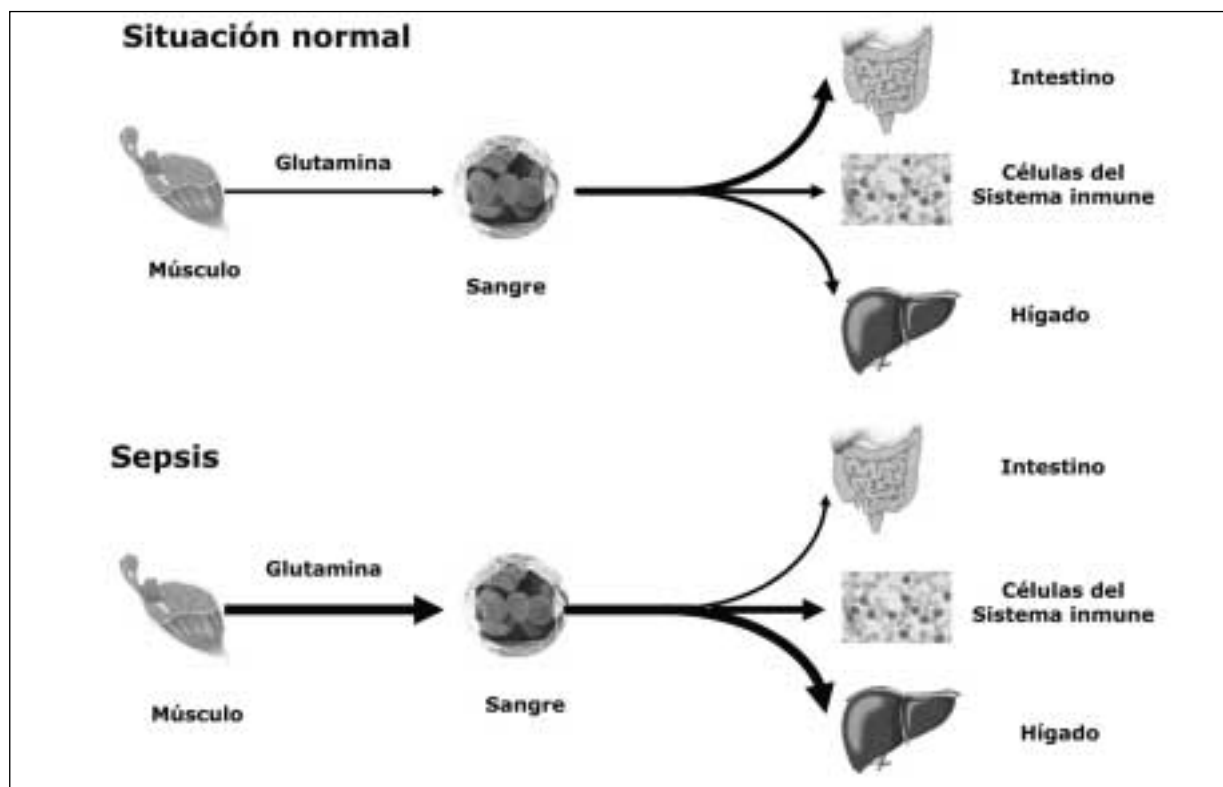


Fig. 3.—Alteraciones en el flujo de glutamina entre órganos durante la sepsis.

de otras moléculas implicadas en la glicosilación de proteínas.

La glutamina parece desempeñar un papel regulador del crecimiento y diferenciación de la mucosa intestinal a través de la activación de proteínas quinasa implicadas en el ciclo celular.

Varios estudios en humanos utilizando NP con soluciones que contienen glutamina han demostrado que la administración de este aminoácido eleva los niveles plasmáticos de glutamina y mejora el balance nitrogenado, aunque no en todos los casos se ha podido constatar un beneficio clínico. Por el contrario, la administración de suplementos de glutamina por vía enteral no mejora ni la mortalidad ni la morbilidad de recién nacidos pretérmino.

Un efecto posible de la glutamina es su influencia en la síntesis de aminoazúcares y, como consecuencia, en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y en la estructura de la mucosa, especialmente de las uniones cerradas (*tight junctions*). Además, como molécula precursora de aminoazúcares, la glutamina puede desempeñar un papel fundamental en la síntesis de mucina y, por tanto, en el mantenimiento de la integridad de la mucosa.

Glutamina en la sepsis, la infección, el trauma y otros estados catabólicos²³

En varios estados catabólicos como el trauma grave, la sepsis, el trasplante de médula ósea, la quimioterapia

intensiva y la radiación, los niveles plasmáticos de glutamina disminuyen. Las alteraciones que se producen en el flujo de glutamina entre órganos durante los estados catabólicos se esquematizan en la figura 3.

En estas situaciones, se ha demostrado que la administración de glutamina por vía parenteral en forma estable, como dipéptidos solubles alanil-glutamina o glicil-glutamina, conjuntamente con otros agentes anabólicos que promueven la captación de nutrientes, es beneficiosa para los pacientes. La administración de glutamina mejora la respuesta al estrés metabólico y el balance nitrogenado. Además, en los pacientes críticos con alteración de la barrera intestinal, la glutamina exógena puede proteger al huésped de las complicaciones derivadas de la endotoxemia. Un posible mecanismo para estos efectos saludables de la glutamina es que contribuya a la síntesis de arginina y, como consecuencia, de NO, aumentando la vasodilatación. Otra posibilidad es que estos efectos estén relacionados con la disminución en la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-8 y IL-6) y el aumento en la expresión de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) en biopsias intestinales de pacientes que recibieron glutamina por vía enteral¹⁵.

La administración de dipéptidos permite la esterilización por calor de las soluciones de aminoácidos y el aumento del contenido en glutamina. Por otra parte, los dipéptidos son rápidamente hidrolizados por las hidrolasas presentes en las membranas celulares por lo que son rápidamente aclarados del plasma, sin que existan pérdidas apreciables por orina.

Por lo que se refiere a la glutamina administrada de forma enteral, se ha descrito que consigue disminuir los costes y la duración de las estancias hospitalarias de pacientes críticos²⁴. Además, mejora la función inmunológica (por disminución de la respuesta inflamatoria) y la morbilidad de pacientes con trauma múltiple²⁴.

Glutamina y cáncer^{24, 25}

Varios estudios clínicos han demostrado que la administración de glutamina restaura la función de las células NK y mejora el metabolismo proteico en los pacientes. Además, la glutamina aumenta la selectividad de los fármacos antitumorales al proteger al paciente del daño oxidativo a través de un aumento del glutatión celular. Por otro lado, en estudios con pacientes con cáncer que reciben radioterapia no se han observado efectos saludables derivados de la administración de glutamina, por lo que actualmente no existe consenso sobre el uso de glutamina en estos pacientes. No obstante, en un análisis reciente de las evidencias clínicas para el uso de nutrición enteral con glutamina se ha observado que es útil en la mejora de la mucositis en pacientes que han recibido quimioterapia.

Cisteína

La cisteína es un aminoácido dispensable para el adulto humano, que en circunstancias fisiológicas lo puede sintetizar a partir de metionina y serina. No obstante, este aminoácido está presente en la dieta habitual. La cisteína desempeña un papel fundamental, no sólo como componente de las proteínas, sino como un elemento esencial en la síntesis de glutatión y de taurina.

Para los recién nacidos, especialmente para los prematuros, la cisteína es un aminoácido condicionalmente esencial ya que la síntesis *de novo* no es suficiente para cubrir los requerimientos corporales. Así, los lactantes alimentados con leches con predominio de caseínas, ricas en metionina, presentan concentraciones plasmáticas aumentadas de este aminoácido y niveles bajos de cisteína. Cuando los lactantes son alimentados con leche materna o con fórmulas lácteas enriquecidas en proteínas del suero lácteo, ricas en cisteína, las concentraciones de este aminoácido se normalizan. La administración de cisteína con la dieta parece fundamental ya que, a bajas concentraciones tisulares, este aminoácido se incorpora preferentemente a las proteínas y no al glutatión, por lo que se afecta el sistema de defensa antioxidante celular.

La cisteína es también un aminoácido indispensable en la enfermedad hepática, como la cirrosis, ya que su biosíntesis está comprometida²⁶. Esta es la razón por la que los suplementos dietéticos para el tratamiento de las hepatopatías incorporan proteínas del suero lácteo con una elevada relación de cisteína/metionina.

Derivados de aminoácidos de interés nutricional

Carnitina

La L-carnitina (β -hidroxi- γ -trimetilamino-butirato) es un derivado de los aminoácidos lisina y metionina ampliamente distribuido en todos los tejidos de los mamíferos y particularmente abundante en el tejido muscular. Es fundamental en la oxidación de los ácidos grasos y por tanto en el metabolismo energético. Su función mejor conocida es la de actuar como lanzadera de los ácidos grasos de cadena larga facilitando su entrada a la matriz mitocondrial donde son oxidados.

La deficiencia de carnitina en la especie humana se describió por primera vez en 1973. La deficiencia parece deberse a las anomalías funcionales de un transportador específico. Esta deficiencia da lugar a una serie de síndromes que incluyen debilidad muscular progresiva con infiltración lipídica del músculo esquelético y concentración reducida de carnitina muscular, cardiomiopatía, hipoglucemia grave, hiperamonemia y capacidad disminuida de producción de cuerpos cetónicos en respuesta al ayuno.

La deficiencia de carnitina puede ser sistémica, miopática, u ocurrir junto con otras alteraciones metabólicas tales como la aciduria orgánica, o ser secundaria a algunos tratamientos médicos como la diálisis renal, la NP de larga duración y el tratamiento con ácido valproico. En pacientes con trastornos tubulares renales, en los cuales la excreción de carnitina puede ser excesiva, y en pacientes con hemodiálisis, la deficiencia secundaria de carnitina es muy frecuente. En estos últimos pacientes, la deficiencia se debe a pérdida de carnitina a través de las membranas de filtración, aunque también la síntesis está disminuida.

Numerosos estudios han demostrado que la suplementación con carnitina mejora sensiblemente las complicaciones cardíacas y la capacidad para realizar ejercicio, así como la sintomatología muscular, la hipotensión intradialítica y la anemia resistente a la eritropoyetina²⁷. La *Food and Drug Administration* de EE.UU. ha aprobado la utilización de la carnitina, no sólo para el tratamiento sino para la prevención de la deficiencia de carnitina en los pacientes sometidos a hemodiálisis.

Aunque el adulto bien nutrido puede sintetizar probablemente cantidades adecuadas de carnitina, el recién nacido parece tener unos depósitos reducidos de carnitina, así como una baja capacidad de síntesis. Es posible que la carnitina sea un nutriente condicionalmente esencial para el recién nacido prematuro. Cuando los recién nacidos normales son alimentados con fórmulas lácteas exentas de carnitina, sus concentraciones plasmáticas descienden²⁸. La leche humana contiene 50-100 nmoles/ml de carnitina. Sin embargo, los neonatos alimentados con fórmulas a base de soja, o a los que se les administra NP total, no reciben carnitina exógena, lo que conduce a bajas concentraciones plasmáticas de este compuesto. Por todo ello, las recomen-

daciones internacionales de composición de fórmulas infantiles para lactantes durante el primer año de vida incluyen la obligatoriedad de suplementación con carnitina para alcanzar concentraciones similares a las de la leche humana.

Colina

La colina es una amina cuaternaria (trimetil-etanolamina) presente en la dieta e importante para la integridad de las membranas celulares, el metabolismo de los fragmentos monocarbonados, la neurotransmisión, la señalización intracelular y el transporte y el metabolismo lipídico. Está presente como base libre y formando parte de fosfolípidos en la mayor parte de los alimentos.

En los humanos, la colina desempeña varias funciones importantes. Es el precursor de la fosfatidilcolina y de la esfingomielina, dos fosfolípidos estructurales que forman parte de las membranas biológicas, que sirven, además, como precursores de mensajeros intracelulares tales como el diacilglicerol o la ceramida. Asimismo, la fosfatidilcolina es un componente estructural importante de las lipoproteínas plasmáticas, permitiendo la exportación de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad. Además, el surfactante pulmonar, cuyo componente más importante es la dipalmitoil lecitina, previene la adherencia de las superficies internas de los pulmones.

La colina es también la precursora de dos lípidos implicados en la señalización celular, el factor de activación de las plaquetas y la esfingosilfosforilcolina, así como de un neurotransmisor, la acetilcolina. Además, la colina es precursora de betaína (que las células glomerulares renales requieren como osmolitos para adaptarse al estrés osmótico), metionina y glicina.

Colina, gestación y lactancia²⁹

Se ha demostrado que la placenta humana es capaz de sintetizar colina *de novo* además de transportarla eficientemente desde el plasma materno. Durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre, las mujeres son más susceptibles a desarrollar hígado graso, probablemente debido a que los requerimientos de colina no se satisfacen adecuadamente. De hecho, el contenido hepático de colina disminuye de forma considerable en los animales desde el comienzo de la gestación.

La demanda de colina es muy elevada durante el crecimiento y el desarrollo, por lo que las necesidades diarias pueden exceder la capacidad de síntesis del recién nacido. Parece que los neonatos humanos, especialmente los prematuros, pueden necesitar un suministro dietético diario de colina. La Academia Americana de Pediatría ha recomendado que las fórmulas infantiles contengan 7 mg de colina por 100 kcal. Este dato está basado en la cantidad de colina presente en la leche

humana, que provee colina en forma de lecitina y de esfingomielina.

Colina y enfermedad hepática³⁰

Existen numerosos trabajos en animales que indican que la ingesta crónica inadecuada de colina provoca graves consecuencias, como alteraciones del crecimiento y de la funcionalidad del cerebro, hígado, páncreas y riñón. Sin embargo, sólo hay un estudio publicado que examine los efectos de la ingesta inadecuada de colina en los humanos sanos. Este estudio demuestra que la disminución de los depósitos corporales de colina durante tres semanas eleva la alanina aminotransferasa, un indicador de daño hepático.

Asimismo, varios estudios clínicos en pacientes sometidos a NP total con soluciones deficientes en colina han demostrado que se desarrolla esteatosis hepática y daño hepatocelular, el cual revierte al administrar colina. Por otra parte, la administración de lecitina dos veces por semana a pacientes que reciben NP total durante seis semanas, eleva las concentraciones plasmáticas de colina hasta en un 50%. En el grupo tratado, las alteraciones hepáticas disminuyen en un 30%. La administración de cloruro de colina parece igualmente efectiva para normalizar las concentraciones plasmáticas y reducir las complicaciones hepáticas. De cualquier forma, hay que señalar que la deficiencia de colina en la NP total no es frecuente, ya que los lípidos utilizados contienen cantidades elevadas de fosfatidilcolina como agente emulsionante. No obstante, se ha estimado que los pacientes sometidos a NP total necesitan durante la primera semana un aporte de 1.000-1.700 μmol de fosfatidilcolina/día para mantener los niveles de colina plasmáticos.

Los suplementos utilizados por vía enteral contienen colina, por lo que contribuyen a elevar los niveles plasmáticos de los pacientes que han estado recibiendo NP. Las dietas ricas en hidratos de carbono dan lugar a unas mayores necesidades de colina, ya que condicionan una mayor síntesis de lípidos que tienen que ser “envueltos” adecuadamente en forma de lipoproteínas.

La administración de colina por vía oral a enfermos cirróticos reduce la esteatosis hepática y la fibrosis. Asimismo, se ha observado que la administración de dilinoleil-fosfatidilcolina tanto a ratas como primates y humanos con hepatopatía alcohólica mejora las alteraciones del metabolismo lipídico hepático.

Colina y enfermedad cardiovascular³¹

La lecitina ha sido utilizada para disminuir las concentraciones de colesterol plasmático ya que la lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) desempeña un papel fundamental en la eliminación de colesterol de los tejidos periféricos. Sin embargo, la ingesta de lecitina provoca sólo una ligera disminución del colesterol

plasmático en los humanos. Por otra parte, el tratamiento con colina o con betaína se ha utilizado para disminuir los niveles de homocisteína plasmática. Además, el tratamiento con betaína es más eficaz que el tratamiento con folato para normalizar la homocisteína y la metionina plasmáticas en niños con homocistinuria. Por tanto, la ingesta de colina podría correlacionarse con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Colina y demencia³²

La administración oral de cloruro de colina (2-5 g) o de lecitina (10-15 g) eleva las concentraciones plasmáticas de 10 a 40 μ moles. Dosis superiores aumentan los niveles de acetilcolina, la cual puede ser interesante en ciertas enfermedades neurológicas, especialmente en la vejez.

Estudios llevados a cabo en roedores sugieren que la ingesta dietética de colina durante la vida postnatal temprana puede disminuir la gravedad de los déficits de memoria en la vejez. La mayor parte de los estudios en humanos han utilizado compuestos que contienen colina para tratar, más que prevenir, los síntomas de la demencia.

Poliaminas³³

Las poliaminas son derivados de la ornitina y de la metionina implicados en la proliferación celular. Asimismo, son factores de crecimiento de las células cultivadas de mamíferos y bacterias, e intervienen en la estabilización de células intactas, orgánulos subcelulares y membranas. Las poliaminas más importantes son la putrescina y sus derivados espermidina y espermina. Por sus múltiples cargas positivas, las poliaminas se unen con facilidad a los polianiones como el DNA y el RNA, estabilizándolos y contribuyendo a su empaquetamiento. También ejercen efectos diversos sobre la síntesis proteica y actúan como inhibidores de algunas proteínas quinasas.

Las poliaminas presentes en los alimentos pueden tener un papel potencial en el crecimiento y desarrollo del sistema digestivo, al menos en los neonatos, ya que parecen necesarias para mantener un crecimiento y desarrollo adecuados del intestino.

Las poliaminas se detectan en cantidades elevadas en la leche humana. Sin embargo, en las leches artificiales son prácticamente indetectables. La depleción total, tanto endógena como exógena de poliaminas, altera las propiedades y funciones de la mucosa intestinal. La restricción se produce en dos situaciones: tras el ayuno y por la administración de inhibidores de la síntesis. Durante el ayuno prolongado (24-48 horas) se produce una reducción del peso de la mucosa intestinal, con una disminución concomitante en la síntesis de DNA, RNA, proteínas y poliaminas, así como de la actividad ornitina descarboxilasa (ODC), enzima que

interviene en la síntesis de estos compuestos. Durante el periodo de ayuno, la respuesta adaptativa consiste en la activación del transporte basolateral y la captación de poliaminas desde la circulación hasta el enterocito.

La inducción del crecimiento mucosal coincide con un incremento en la actividad de la ODC, lo que indica que las poliaminas necesarias para el crecimiento son sintetizadas de forma mayoritaria por esta enzima, aunque la captación de poliaminas procedentes de los alimentos puede también contribuir a restaurar el *pool* intracelular con un menor coste energético.

La renutrición después de la cirugía produce un incremento temprano pero transitorio de la actividad ODC. La reperfusión tisular va seguida de un incremento rápido de la ODC muy parecido a lo que ocurre en la renutrición tras un periodo de ayuno prolongado.

Aunque el aumento de la síntesis de poliaminas es necesario en todos los procesos de reparación tisular, se desconoce hasta qué punto el suministro de poliaminas en la dieta puede desempeñar un papel relevante en la recuperación de los tejidos dañados, especialmente el intestino y el hígado, así como en la regeneración de la microbiota intestinal.

La combinación de tratamientos farmacológicos con inhibidores de la ODC, activadores de la poliamina oxidasa y dietas exentas de poliaminas podrían ser útiles en el control del crecimiento tumoral. En este sentido, resultados preliminares indican que la administración de una dieta baja en poliaminas es de utilidad en los pacientes con cáncer de colon.

Taurina

La taurina (ácido β -amino-etano-sulfónico) es un compuesto ubicuo y representa la amina intracelular más abundante en los mamíferos. No se considera esencial para la especie humana bajo circunstancias normales, ya que puede sintetizarse a partir de cisteína.

Actualmente parece bien establecido que este compuesto interviene en los procesos de excitación en el sistema nervioso central y en el músculo. Entre otros procesos participa en la función de la retina y del corazón, la estabilización del potencial de membrana, la modulación del transporte de calcio, la osmorregulación, la neuromodulación, el mantenimiento de la capacidad antioxidante y la inhibición de la fosforilación de determinadas proteínas, además de ser fundamental para la formación de sales biliares conjugadas y para la función leucocitaria.

Taurina y desarrollo del lactante³⁴

Los recién nacidos humanos alimentados con fórmula, especialmente los prematuros, pueden tener un mayor riesgo de sufrir una deficiencia de taurina que los alimentados al pecho, ya que las fórmulas basadas en leche de vaca contienen mucha menos cantidad de

este compuesto (1-3 μ moles/dl en las fórmulas comparado con 25-35 μ moles/dl en la leche humana). Por otra parte, se ha descrito que la actividad de la enzima cisteína sulfínica descarboxilasa es muy baja en el prematuro y madura en las primeras semanas después del nacimiento. Esto explica que se hayan descrito bajos niveles plasmáticos y urinarios de taurina en los recién nacidos pretérmino en relación a los alimentados al pecho. Aún así, se mantienen las dudas acerca de la esencialidad de este compuesto ya que no condiciona cambios de crecimiento, retención de nitrógeno, o cambios metabólicos.

Los niños alimentados al pecho segregan fundamentalmente ácidos biliares conjugados con taurina mientras que los alimentados con fórmula sin taurina lo hacen en forma de conjugados con glicina. El taurocolato es más soluble en agua que el glicocolato, lo que influye en la digestibilidad de la grasa dietética, así como su reabsorción. En los neonatos, especialmente en los prematuros de menos de 33 semanas de gestación, la suplementación con taurina a las fórmulas aumenta la síntesis de ácidos biliares tauroconjugados y la absorción de grasa. Asimismo, la taurina parece prevenir la colestasis.

La concentración de taurina en la retina es muy elevada y supone 40-75% de los compuestos nitrogenados no proteicos libres. Durante los años 70 y 80 se especuló que los niños alimentados con fórmulas carentes de taurina podrían presentar anomalías en la función retiniana, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en animales que ingerían dietas deficientes en este compuesto. Sin embargo, estudios posteriores han confirmado que, al menos en los recién nacidos normales con una ingesta de cisteína adecuada, tal y como ocurre con las fórmulas lácteas adaptadas, no se producen anomalías detectables en la función visual. No obstante, en los lactantes alimentados con NP durante un tiempo largo se recomienda la administración de taurina. Con independencia de las evidencias clínicas sobre los efectos reales de la suplementación con este compuesto, prácticamente todas las fórmulas infantiles están adicionadas de taurina para igualar las concentraciones de la leche materna y mantener niveles plasmáticos de taurina similares a los de los niños alimentados al pecho.

Por otra parte, se ha descrito que niños prematuros con peso inferior a 1.500 g que reciben una fórmula suplementada con taurina desarrollan respuestas auditivas más maduras.

Taurina y enfermedad cardíaca³⁵

La taurina es el compuesto nitrogenado no proteico libre más importante en el tejido cardíaco, en concentraciones de 10-20 mM. A pesar de esta concentración tan elevada, el tejido cardíaco no sintetiza taurina y la extrae de la circulación sanguínea.

Varios estudios clínicos y experimentales han mostrado una mortalidad reducida en pacientes con fallo

cardíaco congestivo tratados con suplementos de taurina. Parece que la taurina participa en la regulación de la actividad de algunas proteínas del corazón como la angiotensina II y el complejo de la piruvato deshidrogenasa.

Taurina e inmunidad³⁶

Los contenidos intracelulares de taurina son también muy elevados en las plaquetas y en los leucocitos (10-50 mM), sobre todo en los neutrófilos. En estas células, la taurina da lugar a la formación de N-clorotaurina la cual puede ser utilizada en la defensa del huésped frente a los microorganismos.

Por otra parte, la taurina se clasifica a menudo como un antioxidante, ya que participa en la protección frente al daño celular provocado por la hipoxia, e inhibe la apoptosis al inhibir la formación de radicales libres de oxígeno.

Taurina y diabetes³⁷

Se ha sugerido que la privación de taurina durante el desarrollo fetal puede dar lugar al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2. Así, se ha demostrado que en el retraso del crecimiento intrauterino existe una actividad reducida del sistema de transporte de taurina y que los recién nacidos de bajo peso adecuados para la edad gestacional desarrollan diabetes de tipo 2 más frecuentemente. Por otra parte, el papel de la taurina en la osmorregulación intracelular provee una explicación razonable para algunas de las alteraciones celulares y vasculares que tienen lugar en la diabetes, como la disfunción de las plaquetas, la retina, los nervios y el riñón, así como la alteración de la respuesta inmune. Así, la fluctuación en los niveles intracelulares de glucosa causa la depleción de varios osmolitos, como la taurina y el mio-inositol, en varios tipos celulares tales como las plaquetas, los leucocitos y las células endoteliales. Asimismo, se altera el transporte de taurina entre las células gliales y las neuronas y los fotorreceptores de la retina.

La depleción de taurina da lugar a una menor eliminación de grupos carbonilo reactivos con lo que aumentan la glicosilación de las proteínas y la producción de productos avanzados de la glicosilación (AGE). Todas estas disfunciones celulares son la causa a largo plazo de las complicaciones de la diabetes en la retina, los nervios y los riñones. Además, la depleción de taurina ocasiona altera la composición de la bilis, aumentando la cantidad de conjugados de glicina, menos eficientes en la eliminación de colesterol. Este proceso podría contribuir a la acumulación de colesterol corporal y el subsiguiente depósito en el sistema vascular. Ello, conjuntamente con la disfunción de plaquetas, células endoteliales y leucocitos contribuiría al desarrollo de aterosclerosis.

Nucleótidos

Los nucleótidos son compuestos derivados de la purina o de la pirimidina, conocidos como nucleobases o sencillamente bases. Las nucleobases junto con el azúcar ribosa forman los denominados nucleósidos y estos, al fosforilarse, los nucleótidos. Así, al referirse a los nucleótidos de adenina se considera la adenina (base), la adenosina (nucleósido), el AMP, el ADP y el ATP (nucleótidos). Los nucleótidos también pueden contener desoxirribosa.

Los nucleótidos son precursores de los ácidos nucleicos, intermediarios en la biosíntesis de muchos compuestos como el glucógeno, los fosfolípidos, los esfingolípidos y las glicoproteínas, e intermediarios energéticos como el ATP y el GTP. Asimismo, forman parte de coenzimas como el NAD⁺, NADP⁺, el FAD y el coenzima A. Son también importantes reguladores metabólicos, como el AMP cíclico (AMPc) o el GMP cíclico (GMPc). Algunos de ellos participan en los mecanismos de transducción de señales celulares, como el GTP, el GDP y el AMPc, y en procesos específicos, como la diadenosina tetrafosfato (A₂p₄) en el crecimiento celular. Por su implicación en numerosas vías metabólicas y procesos celulares, su estudio es imprescindible tanto en nutrición como en clínica.

Se conocen muchas alteraciones en el metabolismo de los nucleótidos de entre las cuales destaca la gota úrica, pero existen otras alteraciones de interés como el síndrome de Lesch-Nyhan, el síndrome de inmunodeficiencia combinado, o el síndrome de inmunodeficiencia de linfocitos T.

Los nucleótidos forman parte de los alimentos, incluida la leche humana, y deben considerarse como nutrientes. Clásicamente se ha considerado que los nucleótidos y sus constituyentes, bases y nucleósidos, no se requieren como componentes de la dieta para satisfacer necesidades nutricionales específicas puesto que los tejidos pueden sintetizarlos a partir de aminoácidos y de otros compuestos sencillos y porque se pensaba que la mayor parte de los nucleótidos ingeridos eran rápidamente degradados, principalmente hasta ácido úrico. Sin embargo, aunque la deficiencia de nucleótidos en la dieta no se ha relacionado con ninguna enfermedad, en las tres últimas décadas se han acumulado numerosas evidencias de que estos compuestos participan en el desarrollo del sistema inmune y son importantes para la proliferación y desarrollo tisular, especialmente para los tejidos con un rápido recambio, como la piel, la mucosa intestinal, las células de la médula ósea y los linfocitos, aspectos todos ellos que se revisan a continuación.

Crecimiento y diferenciación celular

En 1971 Paul Gyorgy observó un aumento de peso en ratas al destete alimentadas con una dieta baja en proteínas pero suplementada con nucleótidos. Poste-

riormente, se ha demostrado en diferentes modelos experimentales que los nucleótidos de la dieta se incorporan preferentemente al intestino, siendo el dudodeno y el yeyuno los destinos metabólicos principales. Parte de los nucleótidos incorporados son distribuidos al hígado y a los tejidos periféricos, particularmente a aquellos caracterizados por su elevado recambio. Asimismo, se ha demostrado que hay una mayor incorporación de los nucleótidos de la dieta en el RNA y DNA hepático en ratas al destete que en ratas adultas. Además la administración por vía oral de ATP aumenta la captación intraluminal de purín nucleósidos y la capacidad de exportación de éstos a través de la vía portal, acompañándose de una captación incrementada de adenosina por los eritrocitos y conversión a ATP.

Se ha descrito que los recién nacidos pequeños para la edad gestacional mejoran su crecimiento cuando son alimentados con una fórmula láctea suplementada con nucleótidos³⁸.

En el intestino, en ausencia de nucleótidos de la dieta, la síntesis *de novo* de bases púricas y pirimidínicas se activa, mientras que cuando están presentes se inhibe, activándose la vía de recuperación. Así, durante un estado de rápido crecimiento, la disponibilidad de nucleótidos procedentes del *pool* endógeno podría limitar el desarrollo intestinal especialmente durante un período de alta demanda, como infecciones o recuperación de una lesión intestinal.

El intestino delgado incorpora proporcionalmente mayores cantidades de nucleótidos que otros tejidos, por lo que es lógico pensar que se trata de un órgano que se afecta por la suplementación de nucleótidos a la dieta. Así, varios estudios realizados tanto en animales de experimentación sanos como en modelos animales de malnutrición y diarrea crónica, han puesto de manifiesto que la alimentación con una dieta exenta de nucleótidos da lugar a menor cantidad de proteína, DNA, RNA, y menor actividad de disacaridasas en todas las porciones intestinales, sobre todo en la porción proximal^{39,40}. Por el contrario, los animales alimentados con una dieta adicionada de nucleótidos presentan un mayor contenido proteico y de ácidos nucleicos en el intestino, así como mayor altura de vellosidades y mayor actividad maltasa^{39,40}. Asimismo, los animales que ingieren la dieta suplementada presentan un menor grado de infiltración linfocitaria, una elevación de la altura y de la superficie de las microvellosidades y una disminución en la profundidad de las criptas, con respecto a los animales controles³⁹.

Otros estudios realizados en animales de experimentación utilizando nutrición parenteral demuestran que mezclas de nucleótidos y nucleósidos muestran una mayor eficacia que la glutamina en el mantenimiento de la estructura y funcionalidad de la mucosa intestinal⁴¹.

Todos estos trabajos sugieren que los nucleótidos de la dieta pueden ser importantes para el crecimiento y desarrollo intestinal en la vida postnatal temprana, y de forma particular después de una agresión o lesión tisular. La inclusión de nucleósidos y/o nucleótidos en

nutrición clínica tanto enteral como parenteral debe ser considerada en el futuro ya que podría condicionar una mejor recuperación del intestino en pacientes con diversos síndromes gastroenterológicos y que cursan con afectación grave del intestino delgado.

Por lo que se refiere a los efectos de los nucleótidos sobre el hígado, usando un modelo de ratas hepatectomizadas al 70%, se ha demostrado que una mezcla de nucleótidos y nucleósidos administrados por vía parenteral produce un aumento en la actividad mitogénica en las células hepáticas durante la regeneración, y ello conlleva un mejor balance nitrogenado⁴². Estos estudios sugieren que una suplementación exógena de purinas y pirimidinas podría aumentar la proliferación celular y favorecer la recuperación después de una agresión. No obstante, se ha descrito que la suplementación de nucleósidos a los medios de cultivo provoca un aumento en la proliferación de cultivos primarios de hepatocitos y células de hepatoma⁴³. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que tanto en hepatocitos fetales y adultos, ambos de rata, la presencia de nucleósidos no aumenta la proliferación celular sino que provoca cambios en la diferenciación, aumentando la expresión de algunos genes como la albúmina y de otras proteínas implicadas en la matriz extracelular como colágeno, laminina y fibronectina^{44, 45}.

Por otra parte, utilizando modelos animales de cirrosis, se ha documentado que los nucleótidos de la dieta disminuyen la fibrosis hepática⁴⁶. Este efecto se debe a

una disminución de la síntesis de colágeno maduro, debido a una menor actividad de la enzima prolilhidroxilasa, y al aumento de la actividad colagenasa provocada por una menor expresión del gen correspondiente al inhibidor de metaloproteasa 1 (TIMP-1)⁴⁶. Asimismo, parece que los nucleótidos de la dieta favorecen la producción y secreción de fosfolípidos por el hígado, contribuyendo a limitar la esteatosis⁴⁷. Además, y al igual que ocurre con el intestino, la presencia de nucleótidos en la dieta condiciona un aumento en la expresión de los transportadores de nucleósidos, así como del RNA ribosómico y del retículo endoplásmico rugoso, lo que indica que los nucleótidos favorecen de manera general la biosíntesis proteica⁴⁸.

Metabolismo lipídico

La suplementación de nucleótidos a una fórmula láctea estándar en proporción similar a la de la leche humana, aumenta los niveles de colesterol-HDL en lactantes, aproximándose a los encontrados en niños alimentados con leche humana⁴⁹. Asimismo, los nucleótidos de la dieta dan lugar a un aumento de la apoproteína A-IV en recién nacidos prematuros⁵⁰; esta proteína, que forma parte de las HDL, es de origen intestinal exclusivo e interviene como activador de la lecitin-colesterol acil transferasa (LCAT) junto a la apoproteína A-I. Por otra parte, se ha comprobado que la actividad LCAT

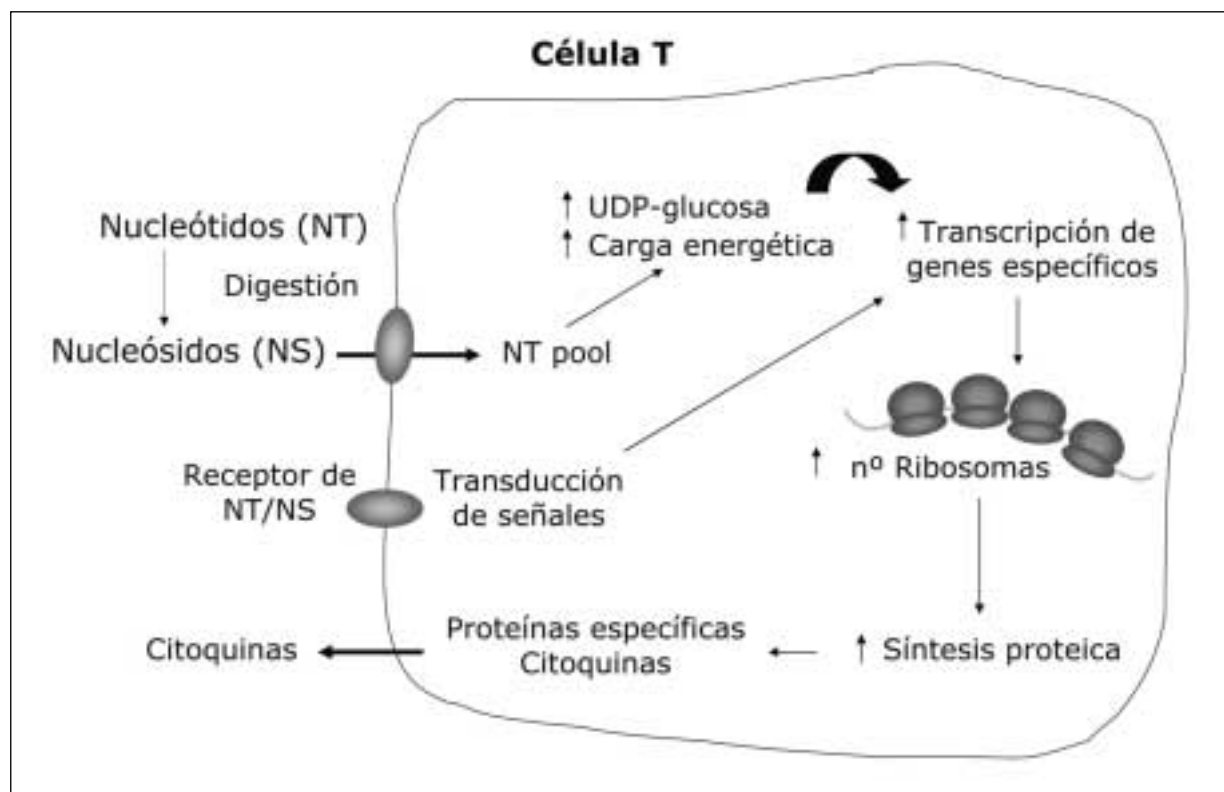


Fig. 4.—Mecanismo de acción de los nucleótidos de la dieta en el sistema inmunológico.

aumenta en el período neonatal como consecuencia de la ingesta de nucleótidos⁵⁰.

Además, en diferentes estudios realizados tanto en niños recién nacidos pretérmino como a término, se ha podido demostrar que los nucleótidos de la dieta influyen la composición de ácidos grasos de las fracciones lipídicas del plasma y de las membranas celulares⁵¹. Así, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga (sobre todo 20:3 n-6, 20:4 n-6 y 22:6 n-3), están significativamente aumentados en los fosfolípidos y ésteres de colesterol plasmáticos de niños alimentados con una fórmula suplementada con nucleótidos. Resultados similares se han obtenido para los fosfolípidos de los eritrocitos y de células de la mucosa bucal. Estos estudios sugieren que, en el período perinatal, los nucleótidos de la dieta pueden influenciar la síntesis hepática o intestinal de AGPI, posiblemente modulando la actividad de la Δ -6 ácido graso desaturasa hepática.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal de niños alimentados con leche materna es diferente de la de los niños alimentados con fórmulas lácteas. Los primeros tienen un alto porcentaje de bifidobacterias en sus heces y bajos niveles de enterobacterias. Por el contrario, los últimos presentan un alto número de enterobacterias, enterococos y clostridios, así como niveles relativamente bajos de bifidobacterias. Las bifidobacterias ejercen una función fisiológica positiva, en el sentido de que su actividad biológica disminuye el pH intestinal, lo que limita el crecimiento de otras poblaciones bacterianas, algunas de ellas potencialmente patógenas.

Los nucleótidos presentes en la leche humana afectan el microambiente gastrointestinal de los lactantes. Así, se ha demostrado que la adición de nucleótidos a fórmulas infantiles da lugar al incremento de bifidobacterias y a la disminución de enterobacterias en las heces⁵². Además, varios estudios han demostrado que la ingesta de una fórmula láctea suplementada con nucleótidos en proporción equivalente a la de la leche humana se traduce en una menor incidencia y duración de diarrea aguda en niños lactantes⁵³. Este efecto puede estar relacionado en parte con los cambios asociados a la microbiota intestinal antes mencionados aunque también puede estar influenciado por la modulación de la respuesta inmune del sistema linfoide asociado a las mucosas.

Sistema inmunológico

Actualmente se conoce que los nucleótidos de la dieta influyen tanto las respuestas inmunes a nivel sistémico como a nivel del sistema linfoide asociado a la mucosa intestinal. En particular, intervienen en la maduración, activación y proliferación de los linfocitos,

estimulan la función fagocítica de los macrófagos, y modulan la respuesta de hipersensibilidad retardada, las respuestas a injertos y tumores, la producción de inmunoglobulinas y la respuesta a la infección⁵⁴, efectos que se comentan a continuación.

Efectos de los nucleótidos sobre la proliferación, maduración y activación y de los linfocitos

Existen numerosas evidencias que demuestran que los nucleótidos de la dieta aumentan la respuesta proliferativa de las células T frente a mitógenos. En modelos animales estimulados con células esplénicas alogénicas, los nucleótidos de la dieta aumentan la respuesta linfoproliferativa, especialmente durante la recuperación de la malnutrición proteico-energética. También se ha demostrado que los ratones Balb/c y DBA/2 presentan un aumento en la respuesta blastogénica de los nódulos linfáticos poplíteos en respuesta a antígenos, alógenos y mitógenos cuando son alimentados con una dieta suplementada con una mezcla de nucleótidos.

Los nucleótidos exógenos se necesitan para mantener la actividad de los linfocitos T cooperadores (CD4) y estimulan la proliferación de células T, pero no B, en respuesta a aloantígenos y mitógenos. La actividad desoxinucleotidil transferasa (TdT), un indicador de la inmadurez de los linfocitos, es mayor en ratones que toman una dieta deficiente en nucleótidos; asimismo, el porcentaje de células del timo y del bazo que expresan esta enzima es menor en los animales que toman una dieta suplementada con adenina, uracilo o RNA, lo que sugiere que los nucleótidos de la dieta modulan la maduración de las células linfoides.

Se ha sugerido que los nucleótidos pueden favorecer el equilibrio de la diferenciación de las células T hacia Th2, que están implicadas en la respuesta de las células B y en la supresión de reacciones pro-inflamatorias inducidas por las células Th1.

Nucleótidos y subpoblaciones linfocitarias

El efecto de los nucleótidos sobre las poblaciones linfocitarias en los recién nacidos es escaso; tan sólo se ha observado un aumento en la población de células CD4 a los 10 días de vida en recién nacidos pretérmino. Sin embargo, parece que los nucleótidos tienen un efecto modulador de la expresión de marcadores linfocitarios y de citoquinas en las placas de Peyer, los linfocitos intraepiteliales y los linfocitos de lámina propia en ratones al destete. Asimismo, los nucleótidos influyen la maduración de las células B-1 peritoneales en ratones al destete, lo que puede explicar su acción en la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgA secretora. Las células B-1 constituyen la población fundamental de células B en el peritoneo, siendo precursoras de un amplio número de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas en el

suero y en el intestino. No obstante, hasta ahora los efectos de los nucleótidos de la dieta sobre el sistema inmune intestinal en los humanos son totalmente desconocidos.

Modulación de la actividad fagocítica de los macrófagos por los nucleótidos de la dieta

Se ha descrito que los nucleótidos de la dieta conducen a un aumento de la fagocitosis en ratones infectados con *S. aureus*. Asimismo, los nucleótidos parecen aumentar la interacción de los macrófagos y de las células T, lo que explicaría la mayor susceptibilidad de los ratones alimentados con una dieta exenta de nucleótidos a la infección por *Candida*.

Modulación por nucleótidos de la hipersensibilidad retardada y respuesta a injertos y tumores

En animales de experimentación la restricción de nucleótidos en la dieta conduce a una respuesta disminuida en la hipersensibilidad cutánea retardada, supervivencia a trasplantes de tejidos y respuesta a sepsis por estafilococos o *Candida*. Además, los nucleótidos revierten la inmunosupresión provocada por la malnutrición proteico-energética y aumentan la actividad de las células *natural killer* (NK) tanto en niños recién nacidos como en ratones.

Modulación de la producción de inmunoglobulinas por nucleótidos

Existe poca información sobre la influencia de los nucleótidos en la función de las células B *in vivo*. No obstante, en los últimos años varios estudios han demostrado que tanto nucleótidos individuales como mezclas de ellos provocan un aumento en la producción de inmunoglobulinas en recién nacidos humanos y en animales de experimentación.

El número de células formadoras de placas contra hematías de carnero en ratones aumenta cuando estos son alimentados con una dieta rica en nucleótidos UMP y AMP. Asimismo, los nucleótidos incrementan la producción de Ig G específica frente a α -caseína y β -lactoglobulina en recién nacidos pretérmino y dan lugar a un incremento en los niveles totales de Ig M e Ig A durante los tres primeros meses de vida. Asimismo, la incorporación de nucleótidos a fórmulas infantiles en niveles similares a los de los de la leche humana provoca un aumento de las Ig G específicas frente a *H. influenzae* tipo b en recién nacidos normales, aunque no se han observado efectos en los niveles de Ig G frente a las vacunas de la polio y del tétanos.

Es difícil establecer si un aumento de los niveles de inmunoglobulinas en los lactantes se traduce en una mayor protección antigénica. No obstante, se ha de-

mostrado una menor incidencia de diarrea aguda en lactantes alimentados con fórmulas lácteas suplementadas con nucleótidos. Asimismo, se ha descrito una menor incidencia de enfermedad respiratoria de vías altas en niños con malnutrición proteico-energética.

Aunque se desconocen en gran medida los mecanismos por los que los nucleótidos de la dieta influyen en la producción de inmunoglobulinas, dado que los nucleótidos modulan la biosíntesis proteica y pueden ejercer su acción a través de la transducción de señales de membrana por interacción con receptores, se puede inferir la consiguiente modificación en la expresión de genes, especialmente de citoquinas intestinales (fig. 4). Además, tal como se ha comentado con anterioridad, los nucleótidos de la dieta aumentan la proporción de células B-1 peritoneales, especialmente del tipo B-1a. Este parece un mecanismo plausible por el que los nucleótidos de la dieta modulan la producción de inmunoglobulinas a nivel sistémico e intestinal.

Financiación: Este trabajo ha sido subvencionado por la Red Temática de Investigación Cooperativa G03/015 del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III.

Referencias

1. Laidlaw SA, Kopple JD: Newer concepts of the indispensable amino acids. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:593-605.
2. Gil A, Sánchez de Medina F: Aminoácidos semiesenciales y derivados de aminoácidos de interés nutricional. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Acción Médica, Madrid, 2005. Vol I, pp. 485-521.
3. Sánchez-Pozo A, Gil A: Metabolismo de nucleótidos. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Acción Médica, Madrid, 2005. Vol I, pp. 523-560.
4. Visek WJ, Shoemaker JD. Orotic acid, arginine, and hepatotoxicity. *J Am Coll Nutr* 1986; 5:153-166.
5. Batshaw ML, Wachtel RC, Thomas GH, Starrett A, Brusilow SW: Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia in the premature infant. *J Pediatr* 1984; 105:86-91.
6. Maccario M, Oleandri SE, Procopio M y cols.: Comparison among the effects of arginine, a nitric oxide precursor, isosorbide dinitrate and molsidomine, two nitric oxide donors, on hormonal secretions and blood pressure in man. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:488-492.
7. Ochoa JB, Strange J, Kearney P, Gellin G, Endean E, Fitzpatrick E: Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:23-29.
8. Wilmore D: Enteral and parenteral arginine supplementation to improve medical outcomes in hospitalized patients. *J Nutr* 2004; 134:2863S-2867S.
9. Gornik HL, Creager MA: Arginine and endothelial and vascular health. *J Nutr* 2004; 134 (Supl.):2880S-2887S.
10. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM: Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:59-66.
11. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD y cols.: Plasma L-arginine concentrations, oxygenation index, and systemic blood pressure in premature infants. *Crit Care Med* 1998; 26:1271-1276.
12. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U y cols.: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1489-1496.

13. Stechmiller JK, Childress B, Porter T: Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004; 13:17-23.
14. Gurbuz AT, Kunzelman J, Ratzler EE: Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats. *J Surg Res* 1998; 74:149-154.
15. Burrin DG, Davis TA: Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:79-87.
16. Shiraishi M, Hiroyasu S, Nagahama M y cols.: Role of exogenous L-arginine in hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 1997; 69:429-434.
17. Sukumar P, Loo A, Magur E, Nandi J, Oler A, Levine RA: Dietary supplementation of nucleotides and arginine promotes healing of small bowel ulcers in experimental ulcerative ileitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1530-1536.
18. Campos SB, Ori M, Dorea EL, Seguro AC: Protective effect of L-arginine on hypercholesterolemia-enhanced renal ischemic injury. *Atherosclerosis* 1999; 143:327-334.
19. Barbul A: The use of arginine in clinical practice. En: Amino acid metabolism and therapy in health and nutritional disease. Cynober LA (editor). Nueva York: CRC Press; 1995. pp. 361-372.
20. Eremin O: L-Arginine: biological aspects and clinical applications. Georgetown, TX: R.G. Landes Company; 1997. p.161.
21. Reeds PJ, Burrin DG: Glutamine and the bowel. *J Nutr* 2001; 131 (Supl.):2505S-2508S.
22. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W: Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1:CD001457.
23. Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk AP, Meijer S, Van Leeuwen PA: Glutamine alimentation in catabolic state. *J Nutr* 2001; 131 (Supl.):2569S-2577S.
24. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP y cols.: Clinical evidence for enteral nutrition support with glutamine: A systematic review. *Nutrition* 2003; 19:805-811.
25. Medina MA: Glutamine and cancer. *J Nutr* 2001; 131 (Supl.):2539S-2542S.
26. Fürst P, Kuhn KS: Amino-acid substrates in new bottles: Implications for clinical nutrition in the 21st century. *Nutrition* 2000; 16:603-606.
27. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V: Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Supl.):S116-122.
28. Novak M, Monkus EF, Buch M, Silverio J, Clouston OM, Casady JC: L-carnitine supplementation of a soybean-based formula in early infancy: plasma and urine levels of carnitine and acylcarnitines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:220-224.
29. Zeisel SH: Nutritional importance of choline for brain development. *J Am Coll Nutr* 2004; 23 (Supl.):621S-626S.
30. Zeisel SH: Choline. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Modern nutrition in health and disease. Lea Febiger, Philadelphia, PA, 1993. pp. 449-458.
31. Wood JL, Allison RG: Effects of consumption of choline and lecithin on neurological and cardiovascular systems. *Fed Proc* 1982; 41:3015-3021.
32. McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO: "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19:957-975.
33. Farriol M, Segovia-Silvestre T, Venereo Y, Orta X: Poliaminas en el tracto gastrointestinal. *Nutr Hosp* 2000; 15:85-91.
34. Chesney RW, Helms RA, Christensen M, Budreau AM, Han X, Sturman JA: The role of taurine in infant nutrition. *Adv Exp Med Biol* 1998; 442:463-476.
35. Chapman RA, Suleiman MS, Earm YE: Taurine and the heart. *Cardiovasc Res* 1993; 27:358-363.
36. Schuller-Levis GB, Park E: Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem Res* 2004; 29:117-126.
37. Hansen SH: The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:330-346.
38. Cosgrove M, Davies DP, Jenkins HR: Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1996; 74:F122-F125.
39. Uauy R, Stringel G, Thomas R, Quan R: Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10:497-503.
40. López-Navarro AT, Ortega MA, Peragón J, Bueno JD, Gil A, Sánchez-Pozo A: Deprivation of dietary nucleotides decreases protein synthesis in the liver and small intestine in rats. *Gastroenterology* 1996; 110:1760-1769.
41. Iijima S, Tsujinaka T, Kido Y: Intravenous administration of nucleoside and a nucleotide mixture diminishes intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 1993; 17:265-270.
42. Ogoshi S, Iwasa M, Yonezawa T, Tamiya T: Effect of nucleotide and a nucleoside mixture on rats given total parenteral nutrition after 70% hepatectomy. *J Parenter Enter Nutr* 1985; 9:339-342.
43. Ohyanagi H, Nishimatsu S, Kanbara Y, Usami M, Saitoh Y: Effects of nucleosides and a nucleotide on DNA and RNA syntheses by the salvage and de novo pathway in primary monolayer cultures of hepatocytes and hepatoma cells. *J Parenter Enter Nutr* 1989; 13:51-58.
44. Arnaud A, Fontana L, Sáez-Lara MJ, Gil A, López-Pedrosa JM: Exogenous nucleosides modulate the expression of rat liver extracellular matrix genes in single cultures of primary hepatocytes and a liver stellate cell line and in their co-culture. *Clin Nutr* 2004; 23:43-51.
45. Arnaud A, Fontana L, Angulo AJ, Gil A, López-Pedrosa JM: Exogenous nucleosides alter the intracellular nucleotide pool in hepatic cell cultures. Implications in cell proliferation and function. *Clin Nutr* 2003; 22:391-399.
46. Pérez M J, Suárez A, Gómez-Capilla JA, Sánchez de Medina F, Gil A: Dietary-nucleotides supplementation reduces thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *J Nutr* 2002; 132:652-657.
47. Fontana L, Moreira E, Torres MI y cols.: Dietary nucleotides correct plasma and liver microsome fatty acid alterations in rats with liver cirrhosis induced by oral intake of thioacetamide. *J Hepatol* 1998; 28:662-669.
48. Valdés R, Ortega MA, Casado FJ, Felipe A, Gil A, Sánchez-Pozo A, Pastor-Anglada M: Nutritional regulation of nucleoside transporter expression in rat small intestine. *Gastroenterology* 2000; 119:1623-1630.
49. Siahianidou T, Mandyla H, Papassotiropoulos I, Anagnostakis D: Serum lipids in preterm infants fed a formula supplemented with nucleotides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:56-60.
50. Sánchez-Pozo A, Ramírez M, Gil A, Maldonado J, Van Biervliet JP, Rosseneu M: Dietary nucleotides enhance plasma lecithin cholesterol acyl transferase activity and apolipoprotein A-IV concentration in preterm newborn infants. *Pediatr Res* 1995; 37:328-333.
51. Gil A, Lozano E, De-Lucchi C, Maldonado J, Molina JA, Pita M: Changes in the fatty acid profiles of plasma lipid fractions induced by dietary nucleotides in infants born at term. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42:473-81.
52. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA: Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of feces of at term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986; 1:34-38.
53. Brunser O, Espinoza J, Araya M, Cruchet S, Gil A: Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr* 1994; 83:188-91.
54. Sánchez-Pozo A, Rueda R, Fontana L, Gil A: Dietary nucleotides and cell growth. En: Pandalai SG (ed). Trends in Comparative Biochemistry and Physiology. Transworld Research Network, Trivandrum, India, 1998; 5:99-111.

Artículo

Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de las patologías de base inflamatoria

M. D. Mesa García, C. M. Aguilera García y A. Gil Hernández

Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada.

Resumen

En las últimas décadas, el conocimiento acerca de las propiedades antiinflamatorias de los lípidos ha facilitado el desarrollo de productos adaptados a la nutrición enteral y parenteral que han sido utilizados como terapia en numerosas enfermedades de base inflamatoria. En esta revisión se ofrece una visión general de los efectos de los lípidos utilizados en nutrición enteral, sobre ciertas patologías en cuya base están implicados procesos inflamatorios, como es el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales, la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar y la artritis reumatoide, entre otras.

Durante los procesos inflamatorios se producen mediadores químicos, como los eicosanoides, a partir de ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas celulares. La actividad inflamatoria de estas moléculas depende del ácido graso precursor. Los derivados del ácido araquidónico (de la serie n-6) tienen una elevada actividad proinflamatoria, mientras que los derivados del eicosapentaenoico (de la serie n-3) son débilmente inflamatorios. Así, al ingerir aceites de pescado, ricos en ácidos grasos n-3, aumenta el contenido de eicosapentaenoico y disminuye el araquidónico en las células del sistema inmune, por lo que se reduce la estimulación inflamatoria debido a la presencia de mediadores menos activos. Éste parece ser el mecanismo inmunomodulador fundamental de las dietas ricas en n-3. Asimismo, pero mediante mecanismos de acción diferentes, se ha demostrado que el ácido oleico disminuye la intensidad de algunos procesos inflamatorios, al disminuir la producción de mediadores quimiotácticos de inflamación.

Podemos concluir que la suplementación de dietas para nutrición enteral con ácidos grasos poliinsaturados n-3 y oleico resulta beneficiosa para el tratamiento de ciertas patologías donde los procesos inflamatorios participan activamente en su desarrollo, mejorando su evolución y disminuyendo las dosis de fármacos antiinflamatorios con importantes efectos secundarios.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:30-43)

Palabras clave: *Inflamación. Ácidos grasos. Poliinsaturados. Monoinsaturados.*

IMPORTANCE OF LIPIDS IN THE NUTRITIONAL TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

Abstract

Over the last decades, scientific advances in the knowledge of anti-inflammatory properties of lipids have led to the development of new formulas for enteral and parenteral nutrition. These products have been utilised as a treatment for a variety of inflammatory diseases. In this review we expose the effects of lipids used in enteral nutrition on different inflammatory pathologies such as inflammatory bowel disease, atherosclerosis, lung fibrosis, rheumatoid arthritis, and others.

During inflammatory diseases, eicosanoids are produced from polyunsaturated fatty acids present in cellular membranes. Inflammatory activity of these molecules depends on the nature of their precursors: when arachidonic acid (n-6) is present, pro-inflammatory molecules are released, whereas eicosapentaenoic acid (n-3)-derived eicosanoids are weakly inflammatory. In this way, fish oils, rich in n-3 polyunsaturated fatty acids, increase the content of eicosapentaenoic-eicosanoids and decrease arachidonic acid in immune and endothelial cells leading to a lower inflammatory eicosapentaenoic-derived eicosanoids. Likewise, oleic acid exhibits anti-inflammatory effects by preventing the release of particular chemotactic molecules.

In summary, enteral diets supplemented with n-3 polyunsaturated fatty acids and oleic acid benefits the treatment of patients with inflammatory pathologies, leading to better outcomes, and decreasing the doses of anti-inflammatory drugs, which exhibit important secondary effects.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:30-43)

Key words: *Inflammation. Polyunsaturated fatty acids. Monounsaturated fatty acids.*

Introducción

La importancia de los lípidos de la dieta como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria radica en sus implicaciones en el metabolismo celular. Una vez ingeridos, pasan a formar parte de los fosfolípidos de las membranas del organismo. Allí son precursores de moléculas biológicamente activas con importantes implicaciones en los procesos inflamatorios, tanto a nivel intracelular como extracelular. Además, la actividad proinflamatoria de los derivados será mayor o menor en función del ácido graso precursor.

El objetivo de este trabajo es revisar los datos clínicos que describen el efecto de los ácidos grasos con actividad antiinflamatoria en distintas situaciones patológicas, en las que se ha prescrito nutrición enteral. Tras describir brevemente la estructura y metabolismo de los ácidos grasos, se detallará el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados en distintas patologías de base inflamatoria, como las enfermedades inflamatorias intestinales, la aterosclerosis, la pancreatitis aguda, la artritis reumatoide, algunas enfermedades pulmonares y renales, la enfermedad de Alzheimer, y otras situaciones patológicas que requieren el uso de nutrición enteral, y podrían beneficiarse de la suplementación con determinados tipos de ácidos grasos.

Grasas alimentarias

Las grasas alimentarias incluyen todos los lípidos de los tejidos vegetales y animales que se ingieren como alimentos, entre los que predominan los *triacilglicéridos* (triglicéridos), aunque también se puede encontrar cantidades menores de otros *lípidos complejos*, como los glicerofosfolípidos (fosfolípidos) y los esfingolípidos, y *esteroles*, concretamente el colesterol en los tejidos animales y los fitosteroles, como el β -sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, en los productos vegetales. Por otro lado, las grasas alimentarias son el vehículo de una gran variedad de *componentes no glicéridos* que están presentes en pequeñas concentraciones, pero que aún así, cada vez están cobrando más importancia por sus implicaciones en la salud, principalmente porque muchos de ellos presentan acciones vitamínicas y antioxidantes. Dentro de estos compuestos se encuentran *tocoferoles* (vitamina E), *retinol* (vitamina A), *vitamina D*, y *carotenoides* junto con otras moléculas de carácter no vitamínico como son los *compuestos fenólicos*, *ubiquinonas*, *alcoholes derivados del metilesterol* y *del triterpeno* y el *escualeno*.

Los ácidos grasos son las moléculas lipídicas con mayor interés nutricional. Forman parte de los triglicéridos, de los lípidos complejos y pueden esterificar al colesterol. Están formados por una cadena lineal hidrocarbonada más o menos larga, que puede estar saturada o tener una o más insaturaciones, normalmente en posi-

ción *cis*. Existen dos clases básicas de ácidos grasos, los *saturados* (AGS), estructuras lineales de átomos de carbono unidos por enlaces simples que abundan en los animales terrestres, especialmente en los mamíferos, así como en algunos aceites vegetales como el de coco y palma. Por otro lado, los *insaturados*, contienen dobles enlaces, que les proporcionan codos en sus estructuras. Dentro de los *ácidos grasos monoinsaturados* (AGMI), el principal representante es el ácido oleico (*cis* 18:1 n-9) presente en casi todas las grasas animales y en algunos aceites vegetales, especialmente en el aceite de oliva, donde puede alcanzar hasta un 80%. Por otro lado, los *ácidos grasos poliinsaturados* (AGPI) se clasifican en función de la posición del último doble enlace respecto al metilo terminal de la molécula; según esto, existen dos familias: los AGPI n-6 y los n-3. La mayoría de los ácidos grasos pueden ser sintetizados por los mamíferos a partir de los hidratos de carbono de la dieta, pero hay dos de ellos: el ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) y el ácido α -linolénico (LNA, 18:3 n-3) que no pueden ser sintetizados de forma endógena y, sin embargo, son necesarios como precursores de los AGPI de cadena larga y para el correcto funcionamiento del organismo¹. Estos ácidos grasos se denominan "esenciales" ya que deben ser obligatoriamente ingeridos a través de los alimentos. Los AGPI n-6 derivan del LA, ampliamente distribuido en las plantas, principalmente en los aceites de semillas vegetales como el maíz, girasol y soja. Es precursor del ácido araquidónico (AA) sintetizado en los mamíferos, y por lo tanto, presente en los alimentos de origen animal. Por otro lado, los AGPI de la serie n-3 derivan del LNA, que es predominante en plantas de hoja verde oscuro y en los aceites de semillas de lino, colza, nueces y grosella y en la soja. A partir de éste último se sintetizan los ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), que también pueden ser ingeridos a través de la dieta. Los animales que viven en el fondo del mar, al igual que las algas y el plancton marino, son ricos en estos AGPI n-3. Se cree que una pequeña cantidad de LA (alrededor de un 2% de la energía total) y de LNA (alrededor del 0,5% de la energía total) es suficiente para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales en el humano adulto².

A menudo, los aceites vegetales insaturados se hidrogenan parcialmente para producir grasas más sólidas, más plásticas y más estables. En este proceso un doble enlace puede cambiar de configuración *cis* a *trans* (isomerización geométrica) o cambiar de posición dentro de la cadena de átomos de carbono (isomerización posicional), de modo que los *ácidos grasos trans* contienen al menos un doble enlace con esta configuración. Los más frecuentes son los AGMI, pero también pueden encontrarse isómeros diinsaturados³. Las fuentes más frecuentes de ácidos grasos isoméricos son las margarinas y grasas de repostería que contienen aceites vegetales o de pescado parcialmente hidrogenados, así como la carne de los rumiantes y la grasa de la leche.

Digestión, absorción y transporte de lípidos

La mayor parte de las grasas alimentarias se suministran en forma de triglicéridos, que se deben hidrolizar para dar ácidos grasos y monoglicéridos antes de ser absorbidos por los enterocitos de la pared intestinal. Los triglicéridos de cadena media son mejor tolerados en las personas que presentan una alteración de los mecanismos de absorción de las grasas, y frecuentemente se utilizan como fuente de energía en su alimentación⁴. En general, los ácidos grasos con longitudes de cadena inferiores a 14 átomos de carbono entran directamente en el sistema portal y son transportados hacia el hígado, mientras que los de 14 o más átomos de carbono se vuelven a esterificar dentro del enterocito y entran en circulación a través de la ruta linfática en forma de quilomicrones. Las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) y el colesterol son liberados directamente en el hígado como una parte de los restos quilomicronicos⁵. La figura 1 muestra el metabolismo de las lipoproteínas y la influencia de los lípidos de la dieta sobre las síntesis de triglicéridos, la unión de lipoproteínas a receptores específicos y la formación de LDL modificadas.

Metabolismo de ácidos grasos

Además de ser ingeridos directamente con la dieta, los ácidos grasos pueden ser formados en el citoplasma de las células a partir de acetil-CoA, gracias a la acetil-CoA carboxilasa, que es limitante y está regulada por diferentes metabolitos y hormonas. Esta enzima transforma el acetil-CoA en malonil-CoA, sustrato de la ácido graso sintasa la cual constituye una de las estructuras polipeptídicas multifuncionales más complejas que se conocen. Este complejo multienzimático detiene su actividad cuando forma palmítico, que se integra en diversas rutas metabólicas de elongación y desaturación según los requerimientos del organismo.

Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados. A partir del palmítico y esteárico (18:0), y mediante la Δ^9 -desaturasa, se obtienen los AGMI más abundantes del organismo, el ácido palmitoleico (16:1 n-7) y el oleico. Las células del organismo humano no poseen actividad Δ^{12} - ni Δ^{15} -desaturasa, por lo que no pueden introducir dobles enlaces en los carbonos 12 ni 15, siendo éste el motivo por el que no somos capaces de sintetizar LA ni LNA⁶, que son sintetizados por las plantas, y así forman parte de la dieta de los mamíferos.

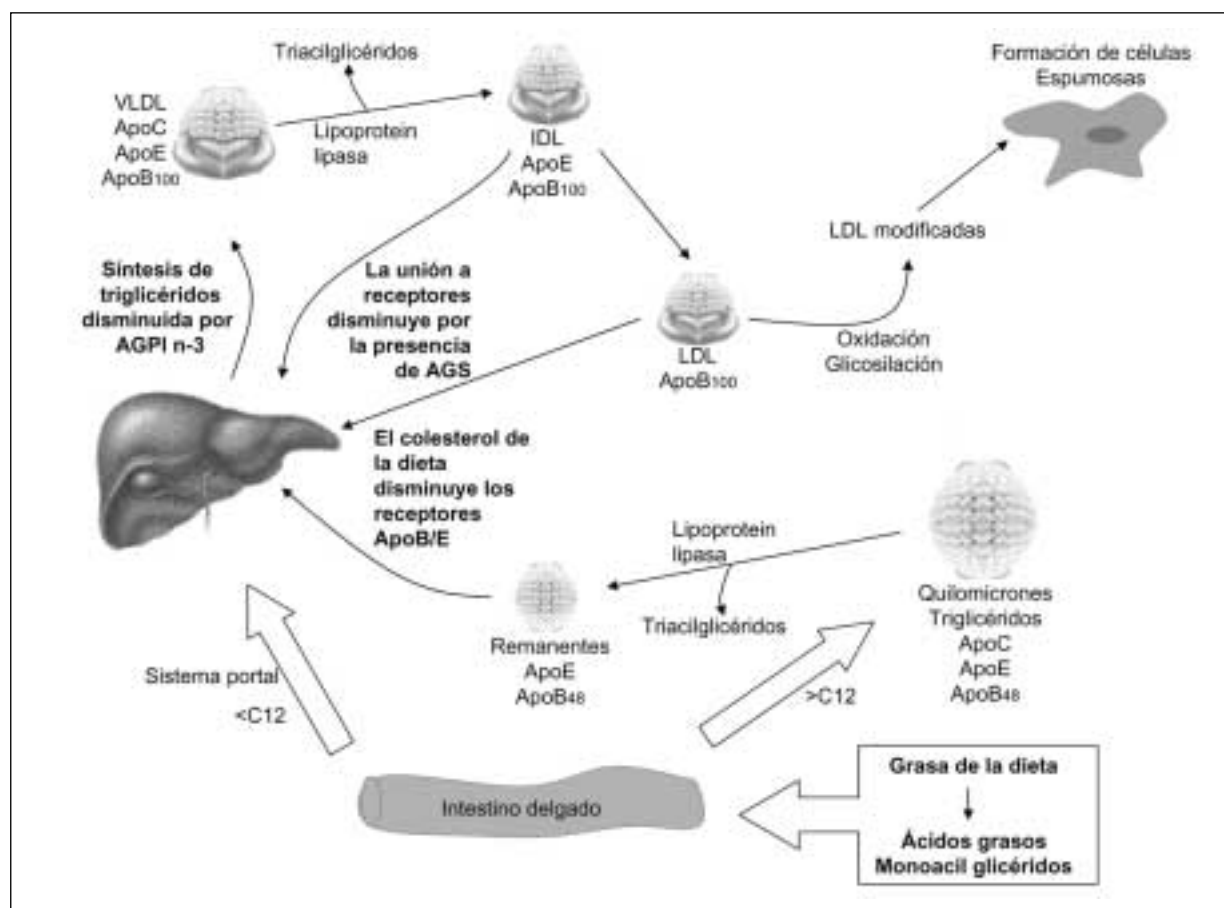


Fig. 1.—Metabolismo de las lipoproteínas e influencia de los lípidos de la dieta sobre la síntesis de triglicéridos, la unión de lipoproteínas a receptores específicos y la formación de LDL modificada (AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados; AGS: Ácidos grasos saturados).

Los ácidos grasos esenciales LA y LNA, así como el palmitoleico y el oleico, son los precursores de las especies más insaturadas de cada familia, síntesis que pueden estar limitada en algunas etapas del desarrollo o en algunas patologías. Principalmente se sintetizan AA y DHA, fundamentales para una gran variedad de funciones fisiológicas⁷. Estos ácidos grasos se forman a nivel de retículo endoplasmático, y tan sólo en órganos o tejidos especializados principalmente en hígado, aunque también pueden ser formados en el intestino, cerebro y en la retina. Por otro lado, las dos familias de AGPI no son interconvertibles entre sí en nuestro organismo, y además compiten por las mismas enzimas a distintos niveles de la síntesis microsomal. La figura 2 esquematiza la formación de AGPI de cadena larga, que consta de reacciones de elongación y desaturación alternativas, catalizadas por la enzima ácido graso elongasa y las Δ^6 y Δ^5 -desaturasas; parece ser que la Δ^6 -desaturasa condiciona el paso limitante de la ruta biosintética. Las acil-CoA desaturasas presentan una especificidad de sustrato relativamente pobre que es mayor para los sustratos más insaturados. El mecanismo final por el que se llega a la síntesis de DHA aún no está del todo claro, aunque todo apunta a que la síntesis tiene lugar mediante elongación y Δ^6 -desaturación, seguidas por una retroconversión a través de una β -oxidación peroxisomal⁸. En condiciones fisiológicas el

contenido de AA y DHA en los tejidos se mantiene mediante una regulación *feedback* de la ruta biosintética. La actividad ácido graso desaturasa y la síntesis de AGPI de cadena larga están bajo el control de la grasa de la dieta y otros factores endógenos, tales como la insulina, la hormona del crecimiento, estímulos inflamatorios y proliferadores peroxisómicos⁹.

La proporción de LNA/LA y el contenido de AGPI de cadena larga de la dieta son factores importantes que limitan la síntesis endógena de AGPI¹⁰. El LA es el ácido graso más abundante en la dieta, lo que hace que los derivados de la serie n-6 estén en una concentración relativamente mayor que los n-3 en la mayoría de los tejidos corporales. Sólo en casos de deficiencia grave de ácidos grasos esenciales se forman AGPI a partir del oleico, y por tanto la acumulación de su derivado poliinsaturado de cadena larga: eicosatrienoico (20:3 n-9) se considera un índice de deficiencia de ácidos grasos y de malnutrición¹¹.

Degradación de los ácidos grasos. Los ácidos grasos que no se utilizan para sintetizar eicosanoides ni se incorporan a los tejidos se utilizan para producir energía a través de la β -oxidación que tiene lugar en las mitocondrias de todas las células, excepto en las del cerebro y riñón. El primer paso de la β -oxidación se lleva a cabo mediante distintas deshidrogenasas específicas que van generando sucesivas moléculas de acetyl-CoA que entran en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos o en otras

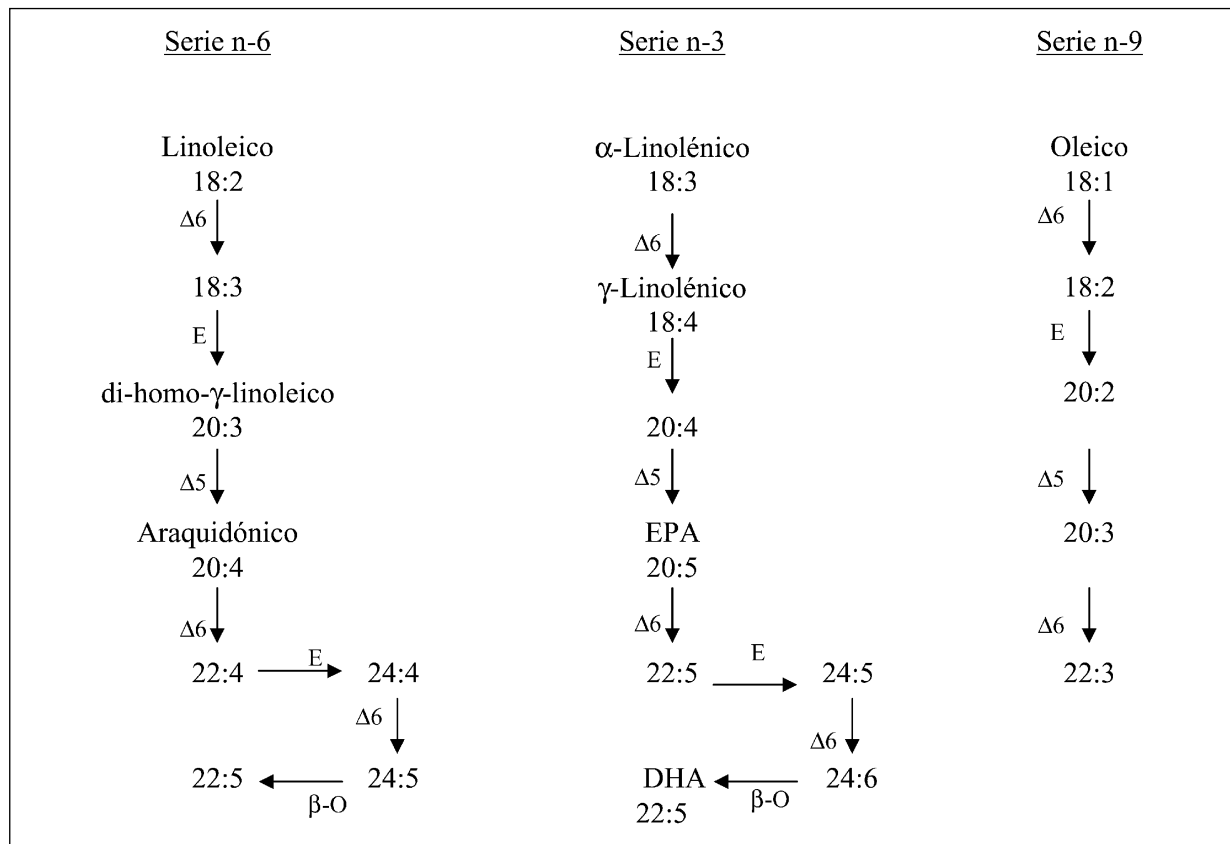


Fig. 2.—Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (β -O: β -oxidación; Δ^5 : Δ^5 -Desaturasa; Δ^6 : Δ^6 -Desaturasa; E: Elongasa).

rutas metabólicas para producir acetato y ATP¹². La velocidad de oxidación de los ácidos grasos depende del grado de instauración y de la longitud de la cadena. A la mitocondria se transfiere un ácido graso acortado para completar su oxidación hasta acetato. Los ácidos grasos de más de 24 carbonos son oxidados preferentemente en los peroxisomas hasta que la longitud de la cadena se reduce a 22 carbonos y la oxidación puede continuar en la mitocondria. Los peroxisomas son orgánulos celulares de tipo membranoso con funciones catabólicas y anabólicas relacionadas con el metabolismo de los lípidos. Al contrario de lo que ocurre en la β -oxidación mitocondrial, en los peroxisomas la β -oxidación no requiere carnitina para la salida de los acil-CoA, y además, la hidratación y deshidrogenación, correspondientes al segundo y tercer paso de la oxidación mitocondrial, se realiza mediante una única enzima bifuncional¹³. Este tipo de oxidación puede inducirse con alimentos de alto contenido en grasas, así como con una gran variedad de xenobióticos¹⁴. Por otro lado, la oxidación de los ácidos grasos *trans* es menos efectiva que la de sus isómeros *cis*; a diferencia de lo que ocurre en el caso del oleico, la oxidación del ácido eláidico provoca la acumulación de su derivado 5 *trans*-C14:1-CoA en las mitocondrias¹⁵.

Lípidos, inflamación y sistema inmune

Los avances en el conocimiento de las propiedades metabólicas, inmunomoduladoras e inflamatorias de los ácidos grasos ha permitido el desarrollo de nuevas fórmulas lipídicas, adaptadas a la nutrición enteral y parenteral, útiles para conseguir una mejor evolución de las patologías de base inflamatoria, facilitando una recuperación más rápida y la disminución de las dosis de fármacos antiinflamatorios con importantes efectos adversos. Estos beneficios han llevado a considerar a los ácidos grasos como inmunonutrientes, principalmente los AGPI n-3 y el oleico. La tabla I resume las enfermedades crónicas susceptibles a ser tratadas con AGPI n-3.

La respuesta inflamatoria es fundamentalmente una respuesta de carácter protector, que cuando se perpetua constituye el mecanismo de un gran número de enfermedades como la aterosclerosis¹⁶ algunas infecciones persistentes¹⁷, enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide¹⁸, el lupus eritematoso¹⁹ y la fibrosis pulmonar, así como la cirrosis hepática y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII)²⁰. Las células del sistema inmune activadas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos), son susceptibles de modificar el perfil de ácidos grasos de sus membranas según el aporte de lípidos de la dieta. Durante la inflamación, los procesos de marginación, rodamiento, adhesión, y la posterior trans migración de los leucocitos a través del endotelio (diapédesis) están conducidos por distintos mecanismos de estimulación quimiotáctica, y determinados por la fijación de moléculas de adhesión complementarias entre la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales. Asimismo,

Tabla I

Enfermedades crónicas de base inflamatoria, susceptibles de tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3

- Enfermedades de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Pancreatitis aguda
- Artritis reumatoide
- Traumas de origen múltiple
- Asma
- Fibrosis quística
- Enfermedad de Alzheimer
- Neuropatía por inmunoglobulina A.

existen varios mediadores químicos (factores quimiotácticos y citoquinas) que influyen sobre estos procesos, y modulan tanto la expresión génica de moléculas de superficie, como la intensidad de la fijación. El perfil lipídico de las membranas de las células inmunitarias va a condicionar la producción de mediadores químicos, determinando así la intensidad de la respuesta²¹.

Dentro de los mediadores químicos de la inflamación vamos a destacar los *eicosanoides*, que son productos derivados de los AGPI de 20 carbonos, principalmente del AA y EPA, y cuya formación va a depender de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta ingerida²². Los eicosanoides tienen una vida muy corta, actúan localmente de forma autocrina o paracrina y ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos como la inflamación y la hemostasia, contribuyendo a cronificar el proceso inflamatorio²³.

Efectos de los ácidos grasos sobre la producción de mediadores químicos de la inflamación

El ácido graso mayoritario que se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares es el AA, por lo tanto, el precursor más importante de los eicosanoides, tanto cualitativa como cuantitativamente. Como ya se ha descrito previamente, el EPA compite con el AA por las enzimas implicadas en su metabolismo. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie, que se diferencian en la velocidad de su síntesis y en la intensidad de sus efectos²⁴. Los ácidos grasos liberados de los fosfolípidos son transformados mediante las enzimas ciclooxigenasa (COX), 5-lipoxigenasa (5-LPOX) o por enzimas específicas encargadas de sintetizar prostaciclina (PC), prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT); dependiendo del ácido graso precursor y de la célula donde se metabolice serán de una determinada serie (fig. 3). Muchos de los cambios que ejercen los AGPI n-3 en el sistema inmune están mediados por cambios en la producción de estos eicosanoides menos activos que los sintetizadas a partir de n-6. En resumen, a partir del AA se sintetizan PG de la serie 2 y LT de la serie 4, moléculas con una actividad proinflamatoria

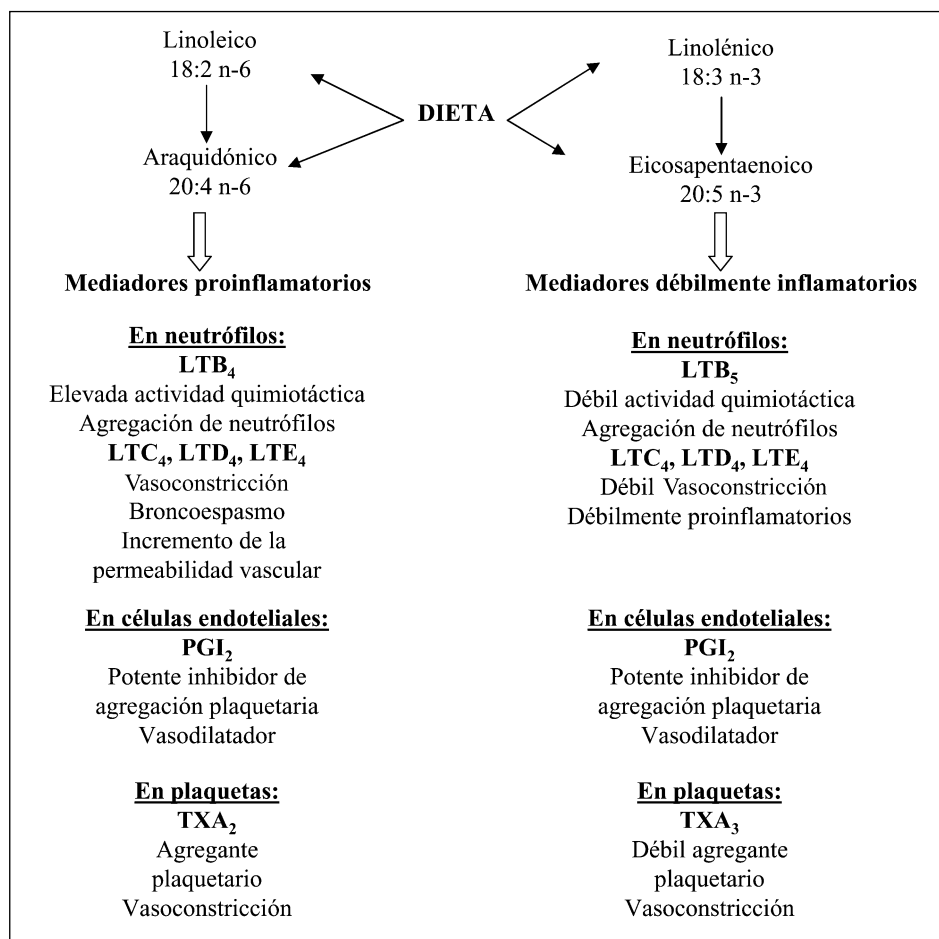


Fig. 3.—Principales eicosanoides derivados del ácido araquidónico (n-6) y eicosapentaenoico (n-3). (LT: Leucotrienos; PG: Prostaglandinas; TX: Tromboxanos).

bastante elevada, mientras que, a partir del EPA se sintetizan PG de la serie 3 y LT de la serie 5, cuya actividad inflamatoria es menor que las de sus análogos procedentes del AA. Además, la enzima COX es poco eficiente cuando utiliza el EPA como sustrato.

Se ha descrito una relación inversa y exponencial entre el contenido de EPA en las membranas de las células mononucleares y su capacidad para la formación de algunas citoquinas proinflamatorias: IL-1 β y TNF- α de forma independiente a la regulación por eicosanoides²⁴. Se desconocen los mecanismos responsables de estas acciones, pero parece ser que la inhibición de la síntesis de TNF- α inducida por el EPA se realiza a través de la modulación del factor nuclear NF κ B²⁵. Los AGPI n-3 procedentes de la dieta pueden modificar la composición de los microdominios de las membranas de las células T que participan activamente en los mecanismos de transducción de señales, modulando la producción *in vivo* de citoquinas proinflamatorias procedentes de los n-6. Estos ácidos grasos también disminuyen la acumulación de estas células en los lugares de inflamación, bien por inhibición de la proliferación²⁶ o por incremento de la apoptosis²⁷. Además, la suplementación con aceite de pescado afecta a la expresión de antígenos en la superficie de los linfocitos²⁸. La figura 4 muestra los efectos de los AGPI n-3

sobre el sistema inmune, como sustancias antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

El efecto de los AGPI n-3 puede variar dependiendo de las dosis utilizadas, de la duración de la suplementación, además del tipo de ácido graso que se utilice. Así, la suplementación con 4,9 g/d de DHA durante 4 semanas, previene la activación de algunos parámetros de linfocitos T en humanos sanos, mientras que este efecto no se observa cuando los individuos fueron suplementados con EPA²⁹. Por otro lado, dependiendo de la dosis, el aceite de pescado es capaz de inhibir la formación de IL-6 en las células mononucleares³⁰.

En relación al ácido oleico, se ha observado que este ácido graso no estimula los procesos inflamatorios y puede compensar el efecto proinflamatorio de las dietas con elevado contenido graso o con ácidos grasos *trans*, que incrementan en mayor o menor grado, la producción de E-selectina, la IL-6 y la proteína C reactiva³¹. El ácido oleico no incrementa la formación de IL-6³², y además previene la formación de IL-8 en condiciones de estrés oxidativo³³. Por otra parte, la sustitución del aceite de soja por oliva en la base de emulsiones lipídicas para alimentación parenteral da lugar a una menor respuesta inflamatoria, según demuestra un estudio *in vitro* realizado con linfocitos humanos donde se observó una menor producción de TNF- α e

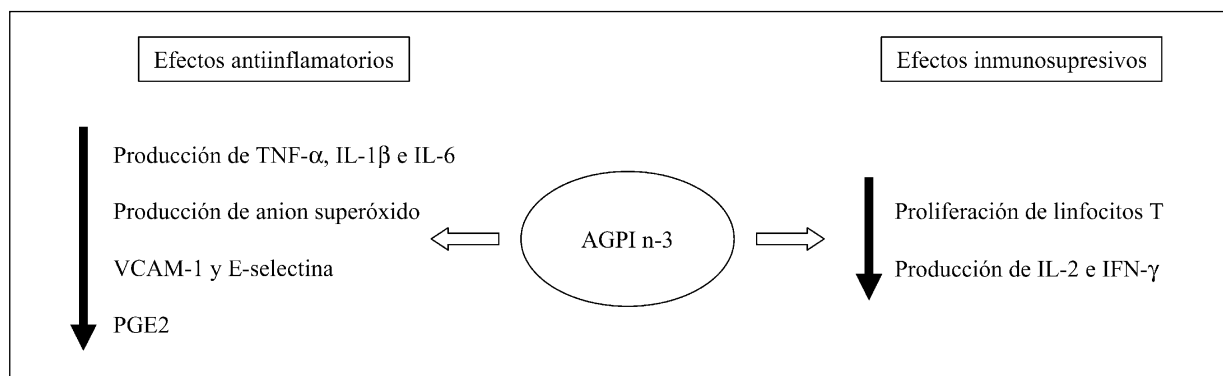


Fig. 4.—Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 sobre el sistema inmune (AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados).

IL-1 β en el grupo tratado con emulsiones de base oleica³⁴. Finalmente, el uso de dietas ricas en ácido oleico podría inhibir la formación de LT de la serie B, moléculas quimiotácticas derivados del AA vía LPOX, ya que se ha comprobado que pequeñas cantidades de su derivado eicosatrienoico, de la serie n-9, inhiben la LTA $_4$ -hidrolasa, enzima que transforma los LTA $_4$ de menor actividad, en LTB $_5$ ³⁵.

Lípidos y nutrición enteral en las enfermedades de base inflamatoria

En las últimas décadas se ha observado que la modificación del perfil lipídico de la dieta puede modular de forma beneficiosa los procesos inflamatorios y así disminuir las dosis de fármacos antiinflamatorios que provocan numerosos efectos adversos. La ingesta de aceite de pescado y de aceite de oliva favorece una respuesta adecuada ante la agresión de patógenos y de otros agentes proinflamatorios y aminora los efectos perjudiciales ocasionados por la cronificación de estos procesos³⁶.

Diversos estudios tanto experimentales como clínicos han mostrado ciertos efectos beneficiosos del aceite de pescado en diferentes enfermedades de base inflamatoria: las enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis reumatoide o el asma, y también en condiciones donde la eficacia del sistema inmune está comprometida como es el caso de los pacientes quemados, postquirúrgicos o en enfermos sometidos a tratamientos con ciclosporina tras un trasplante renal³⁷⁻³⁹.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los principales estudios que han evaluado el efecto de los ácidos grasos sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) concluyen que tanto los AGMI, particularmente el ácido oleico, como los AGPI n-3 de cadena larga tienen propiedades antiinflamatorias debido a la modulación de la síntesis de mediadores químicos de la inflamación, especialmente eicosanoides y citoquinas proinflamatorias⁴⁰.

Inicialmente, estudios epidemiológicos observaron una menor incidencia de EII en las poblaciones japonesas y entre los esquimales, evidenciando la importancia de la ingesta dietética de los ácidos grasos n-3 procedentes del pescado. Posteriormente, diversos estudios han apoyado el uso de estos ácidos grasos como coadyuvantes terapéuticos en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, incluida la EII⁴¹.

Debido a las alteraciones funcionales del intestino que provocan carencias durante las EII, estos enfermos necesitan una terapia nutricional para corregir estas deficiencias, que a su vez puedan modular la respuesta inflamatoria y mejorar el estado del paciente. Dentro de esta terapia, los ácidos grasos de cadena corta, que resultan mejor tolerados, y los inmunonutrientes como los AGPI n-3 pueden suponer una alternativa terapéutica para su tratamiento, aunque todavía se necesitan más estudios clínicos que reflejen su efectividad. Los datos de la literatura sugieren que la suplementación parenteral con AGPI n-3 ejerce un beneficio mayor y más rápido que la intervención con dietas enterales, aunque ese tipo de intervención todavía requiere evaluación de otros factores como la estructura de los triglicéridos de las fórmulas artificiales, la duración del tratamiento y la composición de los suplementos²¹.

El descanso intestinal o la nutrición parenteral total son tan efectivos como los corticoesteroides para conseguir la remisión de la sintomatología producida durante la *enfermedad de Crohn*, mientras que la nutrición enteral resulta menos efectiva en estos casos. Sin embargo, la suplementación de esta última con AGPI n-3, que inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias, resulta ser efectiva para el tratamiento de esta enfermedad⁴². Aun así, los efectos de los AGPI n-3 en pacientes con enfermedad de Crohn son algo contradictorios, ya que algunos autores han podido observar una remisión de la enfermedad tras la suplementación con este tipo de ácidos grasos⁴³, mientras que otros autores no⁴⁴. Esta disparidad en cuanto a las investigaciones acerca del efecto *in vivo* de los ácidos grasos de la serie 3 sobre el sistema inmune puede ser debida a la dificultad a la hora de diseñar estudios adecuados y a diferencias en el tiempo y las dosis utilizadas²⁴. En el

futuro, las estrategias terapéuticas para el tratamiento de este tipo de pacientes pasarán por el diseño de unas fórmulas enterales adecuadas para cada individuo, en las que los ácidos grasos serán unos componentes imprescindibles⁴⁵.

Por otro lado, la suplementación con AGPI n-3 junto con antioxidantes en pacientes con enfermedad de Crohn induce un mayor efecto inmunomodulador, ya que éstos mejoran la estabilidad de los ácidos grasos y previenen los posibles inconvenientes de carácter oxidativo que puedan ejercer, lo que conllevaría un mejor desenlace de la enfermedad⁴⁶.

Se ha demostrado que el LA induce la producción de IL-8 en las células del músculo liso intestinales de pacientes con enfermedad de Crohn⁴⁷, mientras que la suplementación con aceite de pescado modifica la composición de las células periféricas de la sangre y provoca una disminución de su síntesis de PGE₂ e IFN- γ ⁴⁸. Además, los infartos gastrointestinales multifocales, que constituyen uno de los primeros pasos en el desarrollo de esta enfermedad, sugieren que las plaquetas y el TXA₂ pueden desempeñar un papel fundamental durante su desarrollo⁴⁹. Por todo esto, el tratamiento con aceites de pescado y la sustitución de aceites vegetales ricos en LA por aceite de oliva, podría ser recomendable para disminuir la actividad inflamatoria en estos pacientes.

Los enfermos con EII presentan perfiles plasmáticos anormales de AGPI n-3 normales; este perfil todavía se observa en los pacientes con *colitis ulcerosa* seis meses después de la colectomía, lo que indica una anormalidad primaria en el metabolismo de los AGPI durante estas enfermedades⁵⁰. Aunque los resultados no son del todo concluyentes, y se necesitan más estudios que los apoyen, el tratamiento clínico con AGPI n-3 parece ser bastante efectivo en este tipo de enfermos, disminuyendo los síntomas de la enfermedad, la necesidad del uso de corticoesteroides, y mejorado las lesiones histológicas intestinales^{21,51}. Parece ser que el efecto beneficioso está mediado por una menor producción de LTB₄, elevado en la mucosa intestinal inflamada, y por la inhibición de la síntesis de algunas citoquinas proinflamatorias⁵².

Enfermedades cardiovasculares

La aterosclerosis representa un conjunto de alteraciones del endotelio vascular común a varias enfermedades del sistema cardiovascular (ECV) que cursa con acumulación de lípidos en la pared arterial, crecimiento de la íntima y aumento de la producción de proteínas de matriz extracelular. Actualmente se considera a la *aterosclerosis* como una enfermedad de base inflamatoria, más que la simple acumulación de lípidos en la pared arterial, ya que la inflamación participa en cada una de las etapas de desarrollo de la enfermedad, desde la disfunción vascular hasta las complicaciones trombóticas finales.

El tipo de grasa de la dieta puede influir, directa o indirectamente, sobre algunos de los mediadores de la

respuesta inflamatoria que participan en el desarrollo de la aterosclerosis. Los ácidos grasos de la dieta afectan de manera importante a la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas, lo que también influye sobre la activación de moléculas de adhesión y otros factores inflamatorios⁵³.

La sustitución de grasa saturada por otras mono o poliinsaturadas en la dieta origina descensos significativos de los niveles de colesterol plasmático y LDLc, hecho ampliamente aceptado y que concuerda con los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en conejos con aterosclerosis experimental^{54,55}. La influencia de los AGMI de la dieta, mayoritariamente a través del aceite de oliva, sobre los lípidos plasmáticos tiene un efecto favorable, principalmente debido a un incremento de HDLc y a una caída en los niveles de colesterol total y LDLc. En cambio, las dietas ricas en AGPI n-6 disminuyen las concentraciones de colesterol total, HDLc y LDLc. Recientemente se ha observado que la sustitución de una dieta rica en grasa saturada por otra rica en LA ha reducido la placa aterosclerótica en un modelo de ratones apoE deficientes, hecho acompañado de un descenso significativo de colesterol LDL y un aumento del HDLc, a pesar de provocar un mayor estrés oxidativo y estatus inflamatorio en las células endoteliales de la pared arterial⁵⁶. Finalmente, la acción principal de los AGPI n-3 en humanos es la reducción de la concentración de triglicéridos en plasma^{57,58}.

Los niveles de las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1), que permite una adhesión firme de los monocitos a la superficie de los vasos, se elevan en el endotelio vascular durante las primeras etapas de la aterosclerosis. En un estudio reciente se ha comprobado que una dieta rica en colesterol y grasa saturada puede incrementar la expresión de VCAM-1 y E selectina de las membranas endoteliales de babuinos⁵⁹. Por el contrario, se ha publicado que el DHA disminuye significativamente la expresión de VCAM-1, la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) y E-selectina tanto en cultivos de células endoteliales⁶⁰, como en humanos⁶¹.

Para explicar el efecto de los AGPI n-3 sobre la expresión de las moléculas de adhesión se han propuesto tres posibles mecanismos. El primero es a través de la alteración de los eicosanoides derivados del AA, activadores de las citoquinas que estimulan la adhesión celular. El enriquecimiento de AGPI n-3 en las membranas celulares conlleva una inhibición de la síntesis de promotores del proceso inflamatorio como son la PGE₂ y LTB₄⁶².

En segundo lugar los AGPI n-3 de la dieta y sus metabolitos pueden influir directamente sobre la expresión génica de muchos factores mediadores de la respuesta inmune, regulando la activación de los factores de transcripción mediante fosforilación, modificación proteolítica o unión covalente, y alterando así su expresión génica. La expresión génica de las citoquinas y de las moléculas de adhesión está regulada por el NF κ B, de manera que la fosforilación del mismo por la proteína-quinasa C y la consecuente disociación de su

inhibidor, el I κ B, da lugar a la activación de citoquinas como la IL-2 e IL-6, y de moléculas de adhesión como la ICAM-1⁶³.

Por último, se ha demostrado que los AGPI n-3 pueden influir sobre la producción de óxido nítrico (NO), ya que disminuye la expresión del TNF- α a través del factor de transcripción NF κ B, inhibiendo, por tanto, la estimulación de VCAM-1 e ICAM-1⁶⁴. El NO presenta una acción redox por la que interacciona con los radicales libres, y dependiendo de su concentración puede provocar una inducción o una inhibición de la peroxidación lipídica. Numerosos estudios han destacado el importante papel que juega el NO en el desarrollo de la aterosclerosis. El aceite de pescado en la dieta aumenta la producción de NO por los macrófagos. Se ha encontrado un incremento de metabolitos de NO en la orina de humanos sanos tras el consumo diario de 5 g de un concentrado de aceite de pescado durante 3 semanas. Por el contrario, otros trabajos aseguran un efecto neutro⁶⁵ o inhibitorio de los AGPI n-3 sobre la producción de NO, debido a la inhibición que provoca el DHA sobre la transcripción de la enzima NO-sintasa y la acumulación de su mRNA⁶⁶. A pesar de todo, parece estar más ampliamente aceptado el posible efecto estimulador del aceite de pescado sobre la producción de NO.

El inicio de la formación de la estría grasa consiste en la captación y acumulación de lípidos en monocitos y macrófagos que terminarán formando las células espumosas. Este proceso está acompañado por la migración de las células del músculo liso, la activación de las células T y la adherencia y agregación plaquetaria. La oxidación de la LDL provoca una alteración de la misma que permite el reconocimiento por los receptores "scavenger" de los macrófagos, llevando a la formación de las células espumosas⁶⁷. De esta manera, la oxidación de las lipoproteínas, en especial la LDL oxidada, puede ayudar al reclutamiento de los monocitos en la pared arterial induciendo su activación y adhesión. Es conocido que la resistencia a la oxidación lipídica de las lipoproteínas puede ser modificada por el perfil de ácidos grasos en la dieta y por su contenido en antioxidantes. Se ha demostrado que el consumo de una dieta rica en aceite de oliva virgen o refinado en conejos con aterosclerosis experimental protege a las partículas de LDL frente a la oxidación⁵⁴.

Por otro lado, es importante destacar el papel que puede jugar la presencia de compuestos minoritarios con carácter antioxidante en la fracción insaponificable de los aceites vegetales. Se ha observado una menor susceptibilidad a la oxidación de la LDL de pacientes normolipémicos al comparar el consumo de aceite de oliva virgen extra frente al de aceite de girasol alto oleico. Recientemente nuestro grupo de investigación ha publicado un trabajo realizado en pacientes con patología vascular periférica en el que se demuestra que el aceite de oliva virgen protege mejor a la LDL frente a la oxidación en comparación con el aceite de girasol, a pesar del alto contenido en vitamina E de éste último, atribuyendo como posible causa la presencia de otros

compuestos de carácter antioxidante en el aceite de oliva virgen extra⁶⁸. Esta conclusión se ve apoyada por los recientes resultados obtenidos en un modelo de conejos con aterosclerosis, donde se ha observado un menor desarrollo de la enfermedad junto a una mejora del status antioxidante tras la administración de una dieta rica en hidroxitirosol, uno de los compuestos fenólicos más importantes del aceite de oliva⁶⁹. Resultados similares se han obtenido con la quercetina, un flavonoide presente en los vegetales⁷⁰. Estos resultados abren una nueva línea en la investigación de la aterosclerosis, destacando el papel protector que puede jugar la presencia de sustancias antioxidantes naturales, principalmente polifenoles y tocoferoles, presentes en la fracción insaponificable del aceite de oliva virgen extra, sobre el desarrollo de las ECV.

Además de las LDL oxidadas, los factores implicados en la formación y activación de las células espumosas son el factor de activación de colonias de monocitos (M-CSF), la IL-1 y el TNF- α . A su vez, la activación de las células T está mediada por el TNF- α y la IL-2. Las células del músculo liso arterial migran, se diferencian hacia células de tipo fibroblasto y se multiplican por el PDGF, FGF-2 y el factor de crecimiento de transformación blástica (TGF- β). Todos estos procesos, junto con la adherencia y agregación plaquetaria, activados por integrinas, selectina P, fibrina, TXA₂, factor tisular y los factores de adherencia y migración de los leucocitos, anteriormente señalados, conducen a la formación de estrías grasas⁶⁷.

La formación de la capa fibrosa en las lesiones ateroscleróticas conlleva la migración y proliferación de las células del músculo liso, lo que da lugar a un importante avance en el desarrollo de la aterosclerosis, ya que supone un aumento del tamaño de la lesión y una disminución del grosor de la capa media. Un gran número de citoquinas y de factores de crecimiento regulan estos procesos, principalmente IL-1 β , IL-6, TNF- α y factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina (HB-EGF)⁶⁷.

Los resultados encontrados en la literatura científica sobre la influencia de los lípidos de la dieta en la producción de algunas citoquinas y factores de crecimiento importantes en el desarrollo tanto de estrías grasas como de capa fibrosa, son diferentes sin llegar a conclusiones contundentes. Robinson y cols.⁷¹ demostraron que los linfocitos de ratones alimentados con dietas ricas en aceite de pescado, producían niveles inferiores de mRNA de IL-1 β que aquellos alimentados con sebo de ternera. Este efecto parece estar asociado a una inhibición de la transcripción génica de la citoquina, aunque se desconoce el mecanismo molecular. Fernández y cols.⁷² encontraron que la suplementación con aceite de pescado en conejos sometidos a un daño quirúrgico en la carótida previene la formación de la neointima al reducir la activación celular en la media y adventicia.

Los AGPI n-6 ejercen una acción proinflamatoria, especialmente el AA que parece jugar un importante papel en la expresión génica de factores reguladores de

la funcionalidad vascular, como son las citoquinas; la actividad de los factores de transcripción endoteliales parece estar regulada por el balance entre el estrés oxidativo celular y el estatus antioxidante. El LA se puede considerar como un ácido graso aterogénico ya que activa la expresión génica de las citoquinas mediadoras de la respuesta inmune en la pared vascular al incrementar el estrés oxidativo.

Por último, los ácidos grasos *trans* producen efectos diferentes a sus isómeros *cis*. A diferencia del ácido oleico, que eleva los niveles de HDL, su isómero *trans* 18:1 n-9 (elaídico) tiende a elevar los niveles séricos de LDL y a reducir los de HDL, por lo que el efecto sobre el cociente entre colesterol total y HDL parece ser más desfavorable cuando se ingieren ácidos grasos *trans* que con cantidades equivalentes de oleico⁷³. Por lo tanto, el consumo elevado de estos ácidos grasos no es conveniente y se desconoce si son más o menos perjudiciales que los AGS.

Otras situaciones patológicas

Existen algunas enfermedades cuya patología no es exclusivamente inflamatoria, pero que aún así cursan con algunas alteraciones del sistema inmune y algunos procesos inflamatorios.

La *pancreatitis aguda* es una enfermedad inflamatoria que cursa inicialmente con procesos locales de secreción de citoquinas, y que desemboca en una respuesta inflamatoria sistémica. La mayoría de estos pacientes desarrollan una malnutrición que hace necesaria la administración de un soporte nutricional. En un principio, se recomendaba nutrición parenteral total, aunque ésta conlleva graves complicaciones con cuadros de infecciones y sepsis. Actualmente, la administración continuada directamente en yeyuno es el tratamiento de elección mientras que no se presenten complicaciones de intolerancia. Así, se ha observado que la administración enteral en yeyuno de una fórmula polimérica con aceite de pescado, disminuye el tiempo de hospitalización y la necesidad de nutrición enteral, así como las complicaciones generales de estos pacientes; por otro lado, eleva la capacidad antioxidante al aumentar la actividad superóxido dismutasa eritrocitaria⁷⁴.

Otra enfermedad inflamatoria de naturaleza autoinmune bastante frecuente es la *artritis reumatoide*, para cuyo control clínico resulta útil la administración por vía oral de AGPI n-3^{24,39,75}. Existen evidencias de la menor prevalencia de esta enfermedad en los países mediterráneos, aunque se desconocen las razones de este hecho⁷⁶. Se ha demostrado que la inclusión en la dieta de cantidades elevadas de ácidos grasos n-3 procedentes del aceite de pescado puede disminuir algunos parámetros indicativos de esta enfermedad, y permitiría reducir el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroídicos⁷⁷.

La ingesta de una dieta rica en aceite de pescado en pacientes con artritis reumatoide, disminuye la producción de IL-1 por los monocitos en un 38%⁷⁸. Por otra

parte, la producción de IL-2 y de su receptor en los linfocitos disminuye cuando son alimentados con dietas enriquecidas en aceite de oliva, tanto en modelos experimentales como en sujetos humanos sanos⁷⁹. Finalmente, cabe destacar que el efecto beneficioso del aceite de pescado sobre esta enfermedad se incrementa al combinarlo con aceite de oliva, lo que constituye una nueva terapia para su tratamiento⁸⁰. El uso combinado de estos dos suplementos para el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias comienza a ser estudiado, aunque todavía son necesarios más estudios clínicos que lo corroboren.

Por otro lado, el ácido gamma-linolénico (18:3 n-6) (GLA) parece actuar como una molécula antirreumática, enlenteciendo el desarrollo de la artritis reumatoide mediante distintos mecanismos que todavía están por determinar, pero que también permitiría disminuir el uso de fármacos antiinflamatorios y corticoesteroides y así sus efectos perjudiciales principalmente a nivel gastrointestinal⁸¹.

Varias enfermedades pulmonares cursan con inflamación asociada. La estructura de los pulmones está diseñada para que puedan permitir el intercambio de gases entre el aire y la sangre. Debido a la gran exposición de los pulmones a agentes lesivos, en estos órganos se producen continuamente procesos inflamatorios⁸². Ante diversos estímulos primarios, el pulmón produce mediadores químicos de inflamación para eliminarlos. Los más importantes son la histamina, que produce broncoconstricción directa e incrementa la permeabilidad de las vénulas a través de un reflejo colinérgico, y el LTB₄, que atrae selectivamente eosinófilos y neutrófilos al área estimulada, aunque el pulmón también produce mediadores secundarios como LT, PG, el factor activador de las plaquetas (PAF) y citoquinas como la IL-1, el TNF- α y la IL-6. Los neutrófilos, eosinófilos y linfocitos reclutados en el área dañada, producen a su vez numerosos mediadores que cronifican de esta forma el proceso inflamatorio.

Existen numerosas evidencias acerca del papel de los ácidos grasos de la serie 3 sobre la función y el envejecimiento pulmonar en sujetos sanos y con enfermedades de origen inflamatorio. Ya hemos descrito anteriormente el papel antiinflamatorio de los AGPI n-3, mediante la producción de eicosanoides menos activos, lo que también favorece el funcionamiento de los pulmones y los protege de la aparición de estas enfermedades y del envejecimiento⁸³.

Dos grandes estudios epidemiológicos han observado una asociación positiva entre el volumen espiratorio forzado y el consumo de pescado⁸⁴. Por otro lado, un estudio epidemiológico realizado en EE.UU. ha constatado que el consumo de pescado se asocia a una menor incidencia de bronquitis crónica en los adultos mayores de 30 años⁸⁵, mientras que el efecto positivo de la ingesta de ácidos grasos n-3 en la enfermedad obstructiva crónica es dosis dependiente, particularmente en el caso de los fumadores⁸⁶.

El *asma* es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto respiratorio, caracterizada por la producción exagerada de eicosanoides derivados del AA, principalmente LT con actividad broncoconstrictora. Su prevalencia está aumentando de manera alarmante, por lo que su prevención resulta imprescindible para mantener una calidad de vida aceptable. Los pacientes con asma y rinitis alérgica mejoran tras la ingesta de una dieta pobre en sodio, AGPI n-6 y *trans*, y también con dietas ricas en AGPI n-3⁸⁷. El tratamiento de pacientes asmáticos con suplementos de aceites de pescado reduce las concentraciones de AA en los neutrófilos y de forma paralela su quimiotaxis, la síntesis de LT proinflamatorios, y la respuesta de estas células ante la exposición frente a alérgenos⁸². Nagakura y cols.⁸⁸ observaron que la ingesta de estos suplementos en niños con asma bronquial conduce a una mejora sensible de su sintomatología y de la respuesta a la acetilcolina. En otros estudios de tipo epidemiológico se ha constatado que un mayor consumo de pescado entre la población infantil se asocia a una menor prevalencia de asma y a una menor hiperreactividad, aunque no todos los estudios llegan a las mismas conclusiones⁸⁹. Por otro lado, se ha observado que la suplementación durante 12 meses con 2 g/d de GLA, precursor de DGLA y 15-HETrE, modula los mediadores inflamatorios endógenos generados durante los procesos asmáticos, aunque sin inhibir de forma significativa la formación de LTB₄⁹⁰.

En el caso de la *fibrosis quística* la suplementación con AGPI n-3 mejora algunos biomarcadores en unos pacientes que desarrollan graves anomalías pulmonares debido a las alteraciones en la producción de moco, aunque de nuevo las evidencias de mejoría clínica son menores⁸². Todos estos resultados abren un campo de investigación muy amplio para intentar encontrar la manera más adecuada de prevenir un gran número de enfermedades pulmonares cuyo tratamiento farmacológico conlleva una serie de efectos secundarios que podrían ser evitados mediante una terapia nutricional a base de aceites procedentes del pescado.

En general durante el envejecimiento se produce una disminución en el flujo sanguíneo cerebral y una disminución de la densidad de receptores de neurotransmisores en el hipocampo, alteraciones que son especialmente significativas en pacientes con *enfermedad de Alzheimer* y demencia vascular⁹¹. Otra característica que disminuye con la edad es la capacidad cognitiva, cuyo empeoramiento representa un gran problema para estos pacientes limitándoles la posibilidad de funcionar de forma independiente. Se ha comprobado que el contenido de DHA en el tejido cerebral está disminuido en los pacientes que sufren alguna alteración neuronal, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia, hiperreactividad, esclerosis múltiple, isquemia y en los desórdenes peroxisómicos, alteraciones que mejoran tras la administración de DHA (Horrocks y Farooqui, 2004)⁹². Además, Morris y cols.⁹³ observaron que la ingesta semanal de pescado reducía

el riesgo de desarrollar Alzheimer en una población mayor de 65 años.

Estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre la ingesta alimentaria de grasas y el desarrollo de Alzheimer⁹⁴, corroborada por estudios experimentales, que han demostrado que una ingesta elevada de colesterol y grasa saturada incrementa el riesgo de sufrir esta enfermedad, mientras que el consumo de aceite de pescado lo reduce⁹⁵. Lo que todavía no está claro es si, además del DHA, el EPA también es capaz de contribuir a esta acción beneficiosa por algún mecanismo específico. Por lo tanto, sería útil recomendar el consumo de alimentos ricos en DHA a las personas con edad avanzada, con el fin de mejorar sus capacidades e impedir en lo posible el deterioro de los tejidos neuronales y la aparición de este tipo de enfermedades. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder entender los mecanismos de acción y establecer las cantidades adecuadas de esta suplementación.

La *nefropatía por inmunoglobulina A (IgA)* es la enfermedad glomerular más común en todo el mundo. Es una glomerulonefritis causada por la deposición mesangial de complejos de IgA, aunque su etiopatogenia es muy poco conocida. Los síntomas más característicos son hipertensión, que a su vez constituye un importante factor de riesgo asociado, proteinuria, signos de glomerulosclerosis, fibrosis intersticial, y por último, entre el 20 y el 40% de los pacientes desarrollan un fallo renal progresivo. Sin embargo, existe una considerable variabilidad clínica que hace difícil evaluar la efectividad de cualquier tratamiento⁸³. Los factores de riesgo relacionados con la dieta que podrían favorecer el desarrollo de esta enfermedad son el elevado consumo de sal, hidratos de carbono y huevos crudos, mientras que la ingesta preferente de proteínas y algunas grasas, como los AGMI y AGPI n-3, parece que de alguna manera protege frente al desarrollo de esta nefropatía⁹⁶. Se ha observado una deficiencia de LNA en estos pacientes, junto con una menor elongación de ácidos grasos de ambas series, que son sustituidos por AGS y AGMI. Este hecho es indicativo de una carencia nutricional y funcional de AGPI n-3, y a la vez de un déficit metabólico de AGPI n-6⁹⁷.

Entre las terapias utilizadas, el uso de corticoides y la suplementación con ácidos grasos de la serie n-3 han proporcionado los mejores resultados. Este tratamiento se basa en la premisa de que los AGPI n-3 pueden limitar la producción y la acción de citoquinas y eicosanoides inducida por un daño inmunológico crónico en estos órganos, además de su posible acción vasodilatadora a nivel renal, la reducción de LT proinflamatorios, una menor filtración de albúmina y algunos mecanismos que previenen la nefrotoxicidad de la ciclosporina⁹⁸.

Cuatro estudios clínicos han evaluado el efecto de la administración de AGPI n-3, y sólo dos han mostrado su eficacia como estabilizadores de la función renal. El estudio más amplio, llevado a cabo en 106 pacientes, demostró que la administración durante dos años de 12

g/d de aceite de pescado (1,8 g/d de EPA y 1,2 g/d de DHA) reduce la progresión de la enfermedad⁹⁹. Estos beneficios persisten después de 6,4 años de seguimiento de estos pacientes¹⁰⁰. Además, se ha comprobado que el tratamiento conjunto, con ciclosporina A y AGPI n-3 reduce la nefrototoxicidad ocasionada por el uso de este inmunosupresor¹⁰¹. Otro estudio ha comprobado que el DHA es capaz de inhibir las alteraciones nefrológicas producidas por la acumulación de IgA en el riñón, mejorando el estado de la enfermedad¹⁰². Incluso, la administración de dosis muy bajas: 0,81 g de EPA y 0,54 g de DHA durante 1 año¹⁰³ ó 0,85 g de EPA junto con 0,57 g de DHA durante 4 años¹⁰⁴ resultó efectiva para su tratamiento. Sin embargo, un estudio reciente ha descrito que la suplementación durante 6 meses con 4 g/d de una mezcla de AGPI n-3 no beneficia la excreción de proteína ni la velocidad de filtración glomerular, aunque sí mejora la función tubular, el perfil lipídico y el estrés oxidativo relacionado con esta enfermedad¹⁰⁵, lo que podría ser debido a la corta duración del tratamiento. Actualmente se están realizando dos estudios multicéntricos a gran escala en EE.UU. para comparar los efectos beneficiosos de los tratamientos actuales con corticosteroides y con ácidos grasos n-3 sobre esta enfermedad renal, y para determinar la conveniencia de esta terapia nutricional⁸³.

Vamos a mencionar algunas *patologías originadas por procesos traumáticos* en las que se produce una supresión temporal del sistema inmune, como en los pacientes quemados y en situaciones postoperatorias. Algunos estudios han demostrado que la suplementación enteral con AGPI n-3, arginina y nucleótidos, administrada antes y/o después de una intervención quirúrgica¹⁰⁶, o en pacientes quemados¹⁰⁷, reduce de manera significativa las infecciones y otras complicaciones características de dichos pacientes, gracias al efecto positivo que estos nutrientes ejercen sobre el sistema inmunológico.

Finalmente, cabe destacar que existen otras enfermedades que pueden mejorar tras la suplementación con algunos ácidos grasos, pero para las que no es necesaria la alimentación enteral. Concretamente, algunas *enfermedades de la piel* como la dermatitis atópica o eczema y la psoriasis puede ser tratada con suplementos de GLA¹⁰⁸, o síndromes relacionados con *alteraciones de los peroxisomas*, como es el caso del *síndrome de Zellweger* para el que el tratamiento con DHA mejora algunos síntomas clínicos¹⁰⁹.

En conclusión, los AGPI n-3 administrados por vía enteral en las patologías de base inflamatoria tienen efectos beneficiosos debido a su papel como precursores de mediadores químicos con escasa actividad proinflamatoria y a sus efectos en la disminución de la producción de varias citocinas inflamatorias. Por otro lado, el ácido oleico resulta también beneficioso en este tipo de enfermedades, principalmente en la aterosclerosis, no sólo por su efecto directo sobre parámetros inflamatorios, sino también por su efecto sobre los procesos oxidativos que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad.

Referencias

1. Spector AA: Essentiality of fatty acids. *Lipids* 1999; 34:1-3.
2. Wijendran V, Hayes KC: Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:597-615.
3. Flickinger BD, Huth PJ: Dietary fats and oils: technologies for improving cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6:468-476.
4. Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bristian BR: The new dietary fats in health and disease. *J Am Diet Assoc* 1997; 97:280-286.
5. Kowdley KV: Lipids and lipid-activated vitamins in chronic cholestatic diseases. *Clin Liver Dis* 1998; 2:373-389.
6. Morimoto KC, Van Eenennaam AL, Depeters EJ, Medrano JF: Hot Topic: Endogenous Production of n-3 and n-6 Fatty Acids in Mammalian Cells. *J Dairy Sci* 2005; 88:1142-1146.
7. McCowen KC, Bristian BR: Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:207-215.
8. Qiu X: Biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA, 22:6-4, 7,10,13,16,19): two distinct pathways. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68:181-186.
9. Nakamura MT, Nara TY: Essential fatty acid synthesis and its regulation in mammals. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68:145-150.
10. Emken EA, Adolf RO, Duval SM, Nelson GJ: Effect of dietary docosahexaenoic acid on desaturation and uptake *in vivo* of isotope-labeled oleic, linoleic, and linolenic acids by male subjects. *Lipids* 1999; 34:785-791.
11. Smit EN, Muskiet FA, Boersma ER: The possible role of essential fatty acids in the pathophysiology of malnutrition: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71:241-250.
12. Ren Y, Schulz H: Metabolic Functions of the Two Pathways of Oleate β -Oxidation Double Bond Metabolism During the β -Oxidation of Oleic Acid in Rat Heart Mitochondria. *J Biol Chem* 2003; 278:111-111.
13. Muriana F: Metabolismo de los ácidos grasos. En: Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Ed. Médica Panamericana, Granada 2004; 35-48.
14. Hiltunen JK, Mursula AM, Rottensteiner H, Wierenga RK, Kastaniotis AJ, Gurvitz A: The biochemistry of peroxisomal beta-oxidation in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27:35-64.
15. Yu W, Liang X, Ensenauer RE, Vockley J, Sweetman L, Schulz H: Leaky beta-oxidation of a trans-fatty acid: incomplete beta-oxidation of elaidic acid is due to the accumulation of 5-trans-tetradecenoyl-CoA and its hydrolysis and conversion to 5-trans-tetradecenoylcarnitine in the matrix of rat mitochondria. *Biol Chem* 2004; 10:52160-52167.
16. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP: Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004; 15:20-26.
17. Posnett DN, Yarinil D: Amplification of autoimmune disease by infection. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:74-84.
18. Wong SH, Lord JM: Factors underlying chronic inflammation in rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004; 52:379-388.
19. Carroll MC: A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:825-831.
20. Danese S, Sans M, Fiocchi C: Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3:394-400.
21. Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, Mucerino DR, Kiss DR, Habr-Gama A: Pharmacological nutrition in inflammatory bowel diseases. *Nutr Hosp* 2003; 18:57-64.
22. Serhan CN: Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:115-121.
23. Chlopicki S, Lomnicka M, Gryglewski RJ: Obligatory role of lipid mediators in platelet-neutrophil adhesion. *Thromb Res* 2003; 15:287-292.
24. Yaqoob P: Lipids and the immune response: from molecular mechanisms to clinical applications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:133-150.

25. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH: Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:71-78.
26. Calder PC: Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:345-58.
27. Switzer KC, McMurray DN, Morris JS, Chapkin RS: (n-3) Polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in murine T lymphocytes. *J Nutr* 2003; 133:496-503.
28. Lombardi VRM, Cagiao A, Fernández-Novoa L y cols.: Short term food supplementation effects of a fish derived extract on the immunological status of pregnant rats and their suckings pups. *Nut Res* 2001; 21:1425-1434.
29. Kew S, Mesa MD, Tricon F, Buckley R, Minihane AM, Yaqoob P: Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:674-681.
30. Wallace FA, Miles EA, Calder PC: Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2003; 89:679-689.
31. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:969-973.
32. Bordin L, Priante G, Musacchio E y cols.: Arachidonic acid-induced IL-6 expression is mediated by PKC alpha activation in osteoblastic cells. *Biochemistry* 2003; 42:4485-4491.
33. Leik CE, Walsh SW. Linoleic acid, but not oleic acid, upregulates production of interleukin-8 by human vascular smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites under conditions of oxidative stress. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12:593-598.
34. Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, Malnoe A, Duto G: Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions *in vitro*. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:113-118.
35. Jakschik BA, Morrison AR, Sprecher H: Products derived from 5,8,11-eicosatrienoic acid by the 5-lipoxygenase-leukotriene pathway. *J Biol Chem* 1983; 10:12797-12800.
36. De La Puerta Vázquez R, Martínez-Domínguez E, Sánchez Perona J, Ruiz-Gutiérrez V: Effects of different dietary oils on inflammatory mediator generation and fatty acid composition in rat neutrophils. *Metabolism* 2004; 53:59-65.
37. Gerster H: The use of n-3 PUFAs (fish oil) in enteral nutrition. *Int J Vitam Nutr Res* 1995; 65:3-20.
38. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA: Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* 2002; 87:31-48.
39. Nieto N, Torres MI, Ríos A, Gil A. Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J Nutr* 2002; 132:11-19.
40. Gil A: Papel de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en los procesos inflamatorios. En: Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Ed. Médica Panamericana. 2004; 65-80.
41. Belluzzi A: Polyunsaturated fatty acids (n-3 AGPIs) and inflammatory bowel disease (IBD): pathogenesis and treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:225-229.
42. Ling SC, Griffiths AM: Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:339-344.
43. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M: Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1557-1560.
44. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C y cols.: (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:778-785.
45. Goh J, O'Morain CA: Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:307-320.
46. Geerling BJ, Badart-Smook A, Van Deursen C y cols.: Nutritional supplementation with N-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:77-84.
47. Alzoghbi MA, Walsh SW, Willey A, Yager DR, Fowler AA 3rd, Graham MF: Linoleic acid induces interleukin-8 production by Crohn's human intestinal smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286:528-537.
48. Trebble TM, Arden NK, Wootton SA y cols.: Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1137-1144.
49. Carty E, Rampton DS, Schneider H, Rutgeerts P, Wright JP: Lack of efficacy of rosigrel, a thromboxane synthase inhibitor, in a placebo-controlled, double-blind, multi-centre clinical trial in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1323-1329.
50. Esteve M, Navarro E, Klaassen J y cols.: Plasma and mucosal fatty acid pattern in colectomized ulcerative colitis patients. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1071-1078.
51. Grimminger F, Fuhrer D, Papavassilis C y cols.: Influence of intravenous n-3 lipid supplementation on fatty acid profiles and lipid mediator generation in a patient with severe ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:706-715.
52. Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002; 21:495-505.
53. Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Gil A: Protective effect of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the development of cardiovascular disease. *Nutr Hops* 2001; 16:78-91.
54. Ramírez-Tortosa MC, Aguilera CM, Quiles JL, Gil A: Influence of dietary lipids on lipoprotein composition and LDL Cu²⁺-induced oxidation in rabbits with experimental atherosclerosis. *BioFactors* 1998; 8:79-85.
55. Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Ramírez-Tortosa CL, Gil A: Sunflower, virgin olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 162:335-344.
56. Sato M, Shibata K, Nomura R, Kawamoto D, Nagamine R, Imaizumi K: Linoleic acid-rich fats reduce atherosclerosis development beyond its oxidative and inflammatory stress-increasing effect in apolipoprotein E-deficient mice in comparison with saturated fatty acid-rich fats. *Br J Nutr* 2005; 94:896-901.
57. Ramírez-Tortosa MC, López-Pedrosa JM, Suárez A, Ros E, Mataix J, Gil A: Olive oil and fish oil enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 1999, 82:31-39.
58. Ramírez-Tortosa MC, Suarez A, González MC, Mir A, Ros E, Mataix J, Gil A: Effect of extra virgin olive oil and fish-oil supplementation on plasma lipids and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative alteration in free-living Spanish male patients with peripheral vascular disease. *Clin Nutr* 1999, 18:167-174.
59. Shi Q, Vandeberg JF, Jett C y cols.: Arterial endothelial dysfunction in baboons fed a high-cholesterol, high-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:751-759.
60. De Caterina R, Libby P: Control of endothelial-leukocyte adhesion molecules by n-3 fatty acids. *Lipids* 1996; 31:557-563.
61. Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baro L y cols.: Cardiovascular effects of omega-3-fatty acids and alternatives to increase their intake. *Nutr Hops* 2005; 20:63-69.
62. Nieto N, Fernández MI, Torres MI, Ríos A, Suárez MD, Gil A: Dietary monounsaturated n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids affect cellular antioxidant ulcerative colitis induced by trinitrobenzen sulfonic acid. *Digest Dis Sci* 1998; 43:2676-2687.
63. Yaqoob P: Lipids and immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1:153-161.
64. Khan BV, Parthasarathy S, Alexander RW, Medford RM: Modified LDL and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95:1262-1270.
65. Hubbard NE, Chapkin RS, Erickson KE: Effect of dietary linseed oil on tumoricidal activity and eicosanoid production in murine macrophages. *Lipids* 1994; 29:651-655.

66. Khair-EL-Din T, Sicher SC, Vázquez MA, Chung GW, Stalworth KA, Kitamura K: Transcription of the murine INOS gene is inhibited by docosahexaenoic acid, a major constituent of fetal and neonatal sera as well as fish oils. *J Exp Med* 1996; 183:1241-1246.
67. Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233-241.
68. Aguilera CM, Mesa MD, Ramírez-Tortosa MC, Nestares MT, Ros E, Gil A: Sunflower oil does not protect against LDL oxidation as virgin olive oil does in patients with peripheral vascular disease. *Clin Nutr* 2004; 23:673-681.
69. González-Santiago M, Martín-Bautista E, Carrero JJ y cols.: One-month administration of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant present in olive oil, to hyperlipemic rabbits improves blood lipid profile, antioxidant status and reduces atherosclerosis development. *Atherosclerosis* 2005; 17.]
70. Kamada C, Da Silva EL, Ohnishi-Kameyama M, Moon JH, Terao J: Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Res* 2005; 39:185-94.
71. Robinson DR, Urakazr M, Huang R, Taki H, Sugiyama E, Knoell CT: Dietary marine lipids suppress continuous expression of interleukin-1 β gene transcription. *Lipids* 1996; 31:23-31.
72. Fernández G, Chandrasekar B, Luan X, Troyer DA. Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by n-3 fatty acids. *Lipids* 1996; 31:91-96.
73. Larqué E, Zamora S, Gil A: Dietary trans fatty acids in early life: a review. *Early Hum Dev* 2001; 65: 31-41.
74. Laszity N, Hamvas J, Biro L y cols.: Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis — a prospective randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2005; 24:198-205.
75. Calder PC: N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 8:343-352.
76. Pattison DJ, Symmons DP, Young A: Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proc Nutr Soc* 2004; 63:137-143.
77. Oh R: Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18:28-36.
78. Kremer JM: N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:349-351.
79. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W y cols.: Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum* 1990; 33:810-820.
80. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I: Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21:131-136.
81. Fan YY, Chapkin RS: Importance of dietary gamma-linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr* 1998; 128:1411-1414.
82. Schwartz J: Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 7:393-396.
83. Gil A: Papel de los ácidos grasos poliinsaturados en la piel, enfermedades de la piel y otras patologías emergentes. En: Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Ed. Médica Panamericana, 2004; 99-110.
84. Schwartz J, Weiss ST: The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). *Eur Respir J* 1994; 7:1821-1824.
85. Schwartz J, Weiss ST: Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1990; 132:67-76.
86. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, Tockman MS y cols.: Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 28:228-233.
87. Jaber R: Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. *Prim Care* 2002; 29:231-261.
88. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K: Dietary supplementation with fish oil rich in n-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 861-865.
89. Wong KW: Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma. *Am Diet Assoc* 2005; 105:98-105.
90. Ziboh VA, Naguwa S, Vang K y cols.: Suppression of leukotriene B4 generation by *ex vivo* neutrophils isolated from asthma patients on dietary supplementation with gammalinolenic acid-containing borage oil: possible implication in asthma. *Clin Dev Immunol* 2004 11:13-21.
91. Farkas E, Luiten PG: Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2001; 64:575-611.
92. Horrocks LA, Faroouqi AA: Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70:361-372.
93. Morris MC, Evans DA, Bienias JL y cols.: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60:940-946.
94. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D: Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 1:33-41.
95. Kalmijn S, Van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ: Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 27:2752-2780.
96. Wakai K, Kawamura T, Matsuo S, Hotta N, Ohno Y: Risk factors for IgA nephropathy: a case-control study in Japan. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:738-745.
97. Holman RT, Johnson SB, Bibus D, Spencer DC, Donadio JV Jr: Essential fatty acid deficiency profiles in idiopathic immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:648-654.
98. De Caterina R, Endres S, Kristensen SD, Schmidt EB: n-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:397-415.
99. Donadio JV: Use of fish oil to treat patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:373-375.
100. Donadio JV, Grande JP: The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24:225-224
101. Donadio JV: n-3 Fatty acids and their role in nephrologic practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:639-642.
102. Jia Q, Zhou HR, Bennink M, Pestka JJ: Docosahexaenoic acid attenuates mycotoxin-induced immunoglobulin A nephropathy, interleukin-6 transcription, and mitogen-activated protein kinase phosphorylation in mice. *J Nutr* 2004; 134:3343-3349.
103. Sulikowska B, Niewegłowski T, Manitus J, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B: Effect of 12-month therapy with omega-3 polyunsaturated acids on glomerular filtration response to dopamine in IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24:474-482.
104. Alexopoulos E, Stangou M, Pantzaki A, Kirmizis D, Memmos D: Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a "very low dose" regimen. *Ren Fail* 2004; 26:453-459.
105. Parinyasiri U, Ong-Ajyooth L, Parichatikanond P, Ong-Ajyooth S, Liammongkolkul S, Kanyog S: Effect of fish oil on oxidative stress, lipid profile and renal function in IgA nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:143-149.
106. Culebras-Fernández JM, De Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A: Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hops* 2001; 16:67-77.
107. Chuntarasakul C, Siltham S, Sarasombath S y cols.: Comparison of an immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *Med Assoc Thai* 2003; 86:552-561.
108. Horrobin DF: Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:367-372.
109. Martínez M: Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients. *J Mol Neurosci* 2001; 16:309-321.

Artículo

Lípidos de la dieta y cáncer

S. Granados*, J. L. Quiles**, A. Gil* y M. C. Ramírez-Tortosa*

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. España. **Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. España.

Resumen

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países occidentales. Entre los factores que contribuyen a la aparición de esta enfermedad, la dieta tiene un papel fundamental, y concretamente, las grasas son el principal componente relacionado con el incremento en la incidencia de la enfermedad cancerosa; sobre todo con el cáncer de mama, colorrectal, y prostático. De los lípidos de la dieta, se ha estudiado mucho el efecto beneficioso que tiene el aceite de pescado, rico en ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, así como el aceite de oliva, rico en ácidos grasos monoinsaturados —principalmente ácido oleico—. Sin embargo, se ha descrito un efecto negativo por parte de los ácidos grasos de la serie n-6 y de las grasas saturadas. La nutrición constituye un aspecto importante en la vida del paciente canceroso; actualmente, se diseñan fórmulas nutricionales suplementadas con ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, y otros componentes, como la arginina, ARN, lisina, etc., con el fin de paliar los efectos derivados de esta patología. Los resultados demuestran el descenso en la morbilidad, y por tanto, aumento de la calidad de vida, un descenso de la mortalidad, y una disminución en los costes relacionados.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:44-54)

Palabras clave: Ácidos grasos. Cáncer de mama. Cáncer colorrectal. Cáncer de próstata. Nutrición enteral.

Introducción

Una neoplasia es un desorden en el crecimiento celular, caracterizado por una proliferación excesiva, alterada e incontrolada de las células que no guarda relación alguna con las demandas fisiológicas del órgano implicado, dando como resultado una masa anormal

Correspondencia: M. del Carmen Ramírez-Tortosa
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos
Universidad de Granada
Ramón y Cajal, 4
18071. Granada. España
E-mail: mramirez@ugr.es

DIETARY LIPIDS AND CANCER

Abstract

Cancer is one of the main causes of death in Western countries. Among the factors that contribute to the appearance of this disease, diet has a fundamental role, and specifically fats are the main component related to the increase in the incidence of cancerous diseases, particularly breast, colon-rectal, and prostate cancer. From dietary lipids, much attention has been given to the beneficial effects of fish oil, rich in polyunsaturated fatty acids n-3 serie, as well as of olive oil, rich in monounsaturated fatty acids —primarily oleic acid. On the contrary, a negative effect has been reported for polyunsaturated fatty acids n-6 serie and for saturated fatty acids. Nutrition constitutes an important aspect of the life of cancer patients. Currently, nutritional formulas are being designed with supplements of polyunsaturated n-3 fatty acids and other components such as arginine, RNA, lysine, etc., with the aim of ameliorating the effects of this pathology. The results demonstrate the lower morbidity and therefore improved quality of life, a decline in mortality, and a reduction in related costs.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:44-54)

Key words: Fatty acids. Breast cancer. Colon-rectal cancer. Prostate cancer. Enteral nutrition.

(tumor) procedente de los tejidos originales¹. El proceso canceroso pasa por una serie de fases: iniciación, promoción, y progresión² (fig. 1). La neoplasia puede ser benigna o maligna, siendo ésta última la que se conoce como cáncer, caracterizado por un rápido crecimiento, invasión y destrucción de los tejidos adyacentes y una diseminación por todo el organismo (metástasis), que es la responsable en la mayoría de los casos de la muerte del individuo afectado³.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados donde además su incidencia es creciente⁴. La dieta se considera uno de los principales factores ambientales que contribuyen a la aparición de esta enfermedad junto con factores metabólicos y genéticos^{2,5,6}. Se estima que aproximadamente un ter-

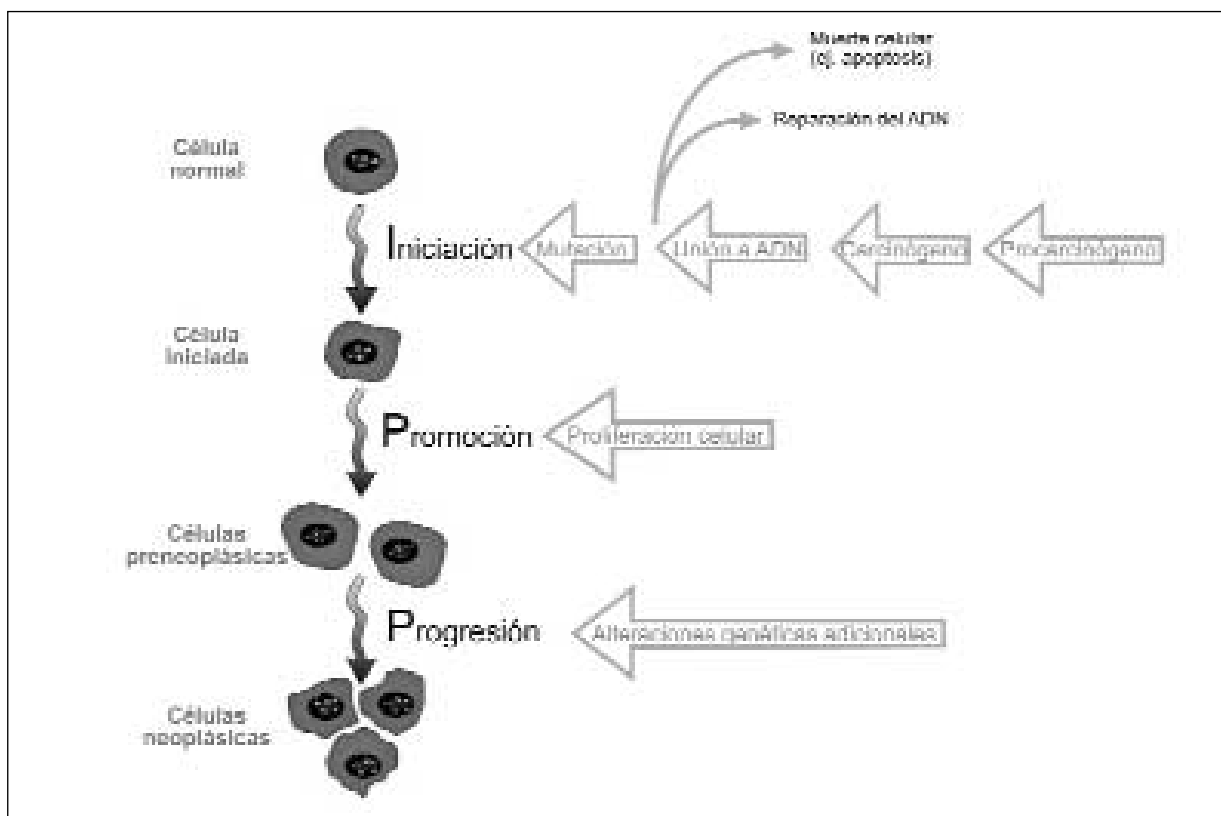


Fig. 1.—Etapas del cáncer.

cio de todos los cánceres (o lo que es igual, 3 ó 4 millones de casos en todo el mundo) son originados por una dieta inadecuada y éstos podrían reducirse mediante acciones individuales y sociales⁷, concretamente, se ha relacionado el consumo de lípidos de la dieta con un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer⁸.

En general, los estudios experimentales en modelos animales aportan resultados claros y relativamente reproducibles, ya que este tipo de estudios se llevan a cabo bajo las mismas condiciones alimentarias y fisiológicas que las que ocurren en la especie humana. El problema es que los resultados no son directamente extrapolables a humanos. Por otra parte, los estudios realizados en cultivos celulares aportan avances técnicos pero al carecer de las condiciones de la regulación fisiológica, los resultados que se obtienen pueden diferir en mucho con los obtenidos *in vivo*. En cuanto a los estudios epidemiológicos, éstos son contradictorios. Por una parte los estudios ecológicos establecen una relación positiva entre el consumo *per cápita* de grasa y el porcentaje de muertes por cáncer. Es notable que países con una dieta Mediterránea presenten valores medios para esos cánceres. Sin embargo, esa relación no queda definitivamente clara si atendemos a los estudios de casos-control y de cohortes, esto se puede deber al bajo número de efectividad de éstos últimos estudios en comparación con los internacionales¹.

Numerosos estudios epidemiológicos en humanos así como experimentos en animales de laboratorio, han implicado de forma directa a la grasa de la dieta como uno de los componentes de la misma relacionado con un aumento del riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres, especialmente de mama, colon y recto, próstata y ovarios^{5,9}, aunque ciertos estudios sugieren que no es la cantidad sino la calidad de la grasa lo realmente importante en el desarrollo de esta enfermedad¹⁰. El hecho de que esta relación no exista en todos los cánceres, sugiere una acción específica de los lípidos de la dieta, más allá de su aporte calórico¹. Ciertos investigadores han demostrado que la ingesta excesiva de grasas y/o calorías promueven la promoción del cáncer en la mayoría de los tejidos examinados¹¹⁻¹³. Estudios realizados en roedores indican la modificación del porcentaje y número de varios tumores que pueden desarrollar dichos animales mediante la modificación de la composición lipídica de la dieta administrada¹⁴.

De forma similar, se han descrito diferencias a nivel internacional en cuanto al porcentaje de cáncer y su altísima relación con las diferencias en la ingesta de grasas a través de la dieta¹⁴. Así, se ha observado una menor incidencia de diversos tipos de cánceres en países del área mediterránea que en otros del norte de Europa y Estados Unidos, aspecto que llama la atención si tenemos en cuenta que la ingesta media de grasa en los países mediterráneos es, en algunos casos, muy

superior. Esto se debe fundamentalmente a que la grasa mayoritaria en los países Mediterráneos es el aceite de oliva, en el que predomina el ácido oleico, a diferencia de la grasa poliinsaturada de la serie n-6 que es mayoritaria en los países antes mencionados⁴.

Antes de profundizar en el efecto de los lípidos procedentes de la dieta y el cáncer, hay que señalar que los estudios se centran en los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de la serie n-3, también llamados omega-3, AGPI de la serie n-6 y en los ácidos grasos saturados (AGS), aunque éstos últimos en menor medida.

Cabe destacar que existe una correlación entre la absorción de ciertos compuestos del aceite de oliva y la protección frente a diferentes patologías como el cáncer de mama, o en la piel, mientras que aquellos compuestos que no se absorben llegando a las partes distales del intestino pueden impedir la aparición de cáncer colorrectal^{15,16}. Por otra parte, investigaciones realizadas por Menéndez y cols.¹⁷, han demostrado que el ácido oléico (18: 1n-9) es capaz de inhibir la sobreexpresión del oncogen *Her-2/neu*, característico de los tumores mamarios, actuando de forma sinérgica con la inmunoterapia utilizada para activar la apoptosis de las células cancerosas, aportando un mecanismo molecular novedoso por el cual los ácidos grasos pueden controlar el comportamiento maligno del cáncer de mama

y contribuir a su tratamiento. No obstante, hay estudios contradictorios en relación al posible efecto del ácido oleico sobre las etapas de promoción, progresión y metástasis, ya que, unos describen un papel supresor de dicho ácido graso mientras que otros indican ausencia de efecto⁴.

Estudios ecológicos han demostrado la relación existente entre un consumo elevado de pescado *per cápita* y un descenso en la incidencia del cáncer en la población^{18,19}. Al igual que una alimentación pobre en pescado y más rica en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) n-6 entre mujeres japonesas durante pasadas décadas se ha acompañado de un aumento en las tasas de cáncer de mama²⁰. Sin embargo, estudios epidemiológicos de tipo caso control o cohortes no han conseguido conclusiones claras sobre el papel protector resultante del consumo de aceite de pescado o AGPI n-3 frente al cáncer²⁰, aunque otros trabajos concluyen estableciendo una asociación inversa entre la ingesta de AGPI n-3 y pescado con el cáncer de mama²¹, próstata²², de endometrio²³ y de ovario²⁴.

Existe una gran variedad de experimentos animales e *in vitro* que muestran la capacidad de suprimir el desarrollo de la mayoría de los cánceres por parte de los AGPI n-3 —ácido eicosapentaenoico (EPA, 20: 5n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22: 6n-3)—, como son el cáncer de mama, colon, próstata, hígado y pán-

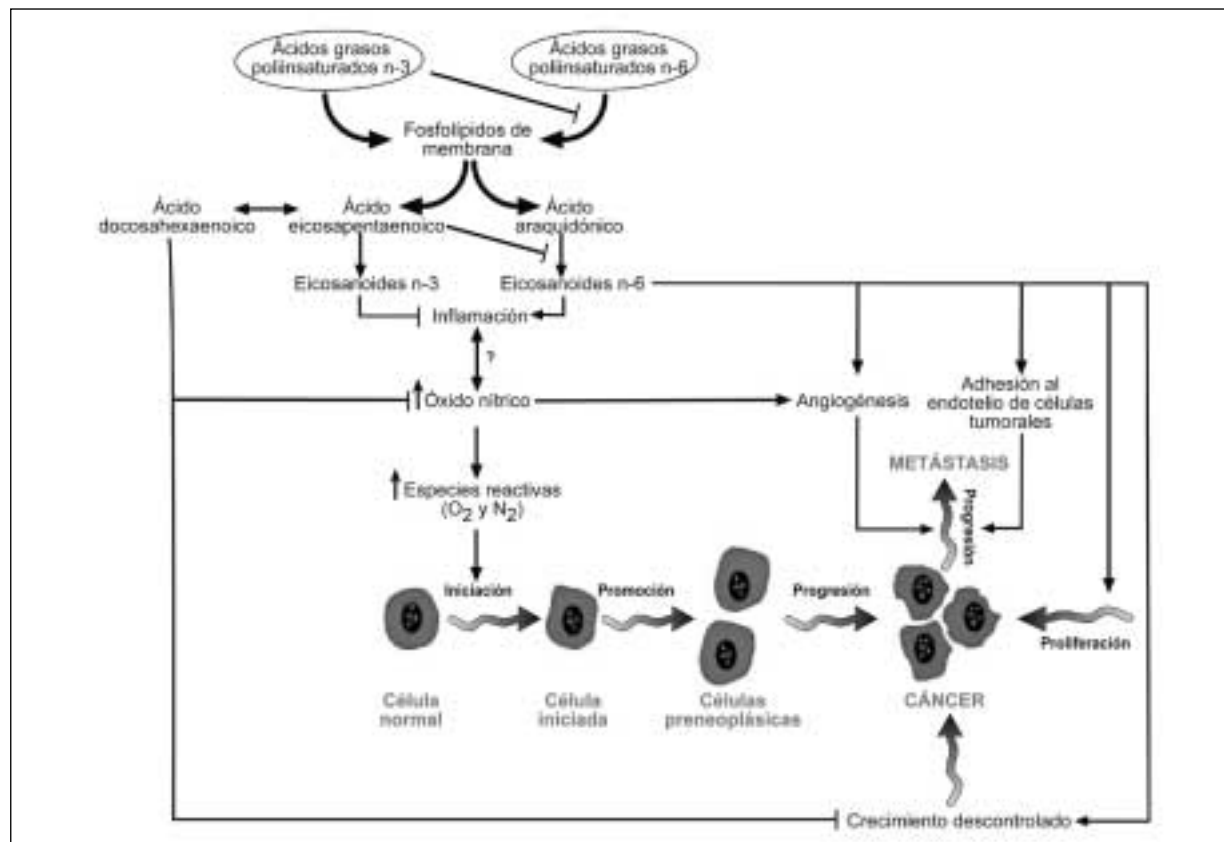


Fig. 2.—Hipótesis de los mecanismos por los que los ácidos grasos de la serie n-3 y n-6 suprimen o promueven la carcinogénesis, respectivamente (modificado de Lasson y cols.)²⁰.

creas, además de reducir el crecimiento de líneas celulares tumorales de mama, colon, páncreas, melanoma y leucémicas^{8,25,26}. Por otra parte, se ha demostrado la capacidad anticancerosa del ácido linoleico conjugado tanto en modelos de carcinogénesis en roedores como en líneas tumorales humanas, demostrando que inhibe la iniciación o promoción tumoral²⁶ además de la posible influencia en la progresión del cáncer²⁷.

Dicho efecto inhibitorio de la promoción y progresión de la carcinogénesis se debe a una serie de mecanismos moleculares, estos son (fig. 2): 1) Supresión de la biosíntesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA, 20: 4n-6), aspecto que influye en la alteración de la respuesta inmune a las células cancerosas y en la modulación de la inflamación, proliferación celular apoptosis, metástasis, y angiogénesis; 2) Influencia en la actividad de factores de transcripción, expresión génica, y transducción de señales, lo que conlleva cambios en el metabolismo, crecimiento, y diferenciación celular; 3) Alteración del metabolismo de estrógenos, lo que conlleva una reducción del crecimiento celular estimulada por estrógenos; 4) Aumento o disminución de la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Algunos investigadores se basan en estudios como el realizado por Cosgrove y cols., quienes demuestran la oxidación de ácidos grasos insaturados en sistemas homogéneos²⁸ para afirmar que los AGPI n-3 promueven la peroxidación lipídica y por tanto la promoción del cáncer. Mientras que otros investigadores como Okuyama y cols.²⁹, concluyen sus estudios indicando que comparado con los AGPI n-6, la ingesta de n-3 suprime la generación de radicales libres en enfermedades como el cáncer, envejecimiento, y aterosclerosis, sugiriendo que dicha peroxidación lipídica *in vitro* no se corresponde con los resultados obtenidos *in vivo*, y 5) Implicación en mecanismos relacionados con la sensibilidad a la insulina y la fluidez de la membrana²⁰.

De forma análoga, los AGPI n-6 promueven la carcinogénesis (fig. 2). En una célula tumoral suelen estar sobreexpresadas la lipooxigenasa (LPO), ciclooxigenasa 2 (COX-2), y la fosfolipasa A₂. Los AGPI n-6 generan una sobreproducción de eicosanoides derivados del AA, aumentan el proceso inflamatorio, estimulan la angiogénesis, reducen la apoptosis, aumentan la proliferación y la adhesión de moléculas tumorales al endotelio, conduciendo a la generación del cáncer y a su metástasis²⁰.

En resumen, hay que destacar la importancia de una ingesta de ácidos grasos en proporciones adecuadas, y para que haya protección frente al desarrollo del cáncer se necesita una ingesta de AGPI n-3 y n-6 en una proporción n-3: n-6 de 1: 1 ó 1: 2³⁰. De un modo u otro, todos los expertos están de acuerdo en la necesidad de rebajar el cociente n-6/n-3, incluso hay autores que indican que, además de disminuirlo, es necesario aumentar el cociente n-9/(n-3 + n-6)⁴.

El efecto beneficioso de los AGPI n-3 tiene una gran aplicación clínica, éstos, formando parte de productos

comerciales diseñados por las industrias farmacéuticas son administrados por vía enteral (mediante sondas nasogástricas o incluso mediante enterostomías realizadas a los pacientes) con el fin de ejercer sus efectos "farmacológicos" en situaciones cancerosas.

Los lípidos de la dieta se han asociado de forma particular con los cánceres de mama, colon-recto³¹ y próstata, y entre ellos, la tumorigénesis mamaria ha sido, hasta ahora, la más exhaustivamente estudiada¹.

Por todo ello nos vamos a centrar sobre todo en los cánceres de mama, colorrectal, y de próstata, ya que, según la literatura científica son los más relacionados con la dieta.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la patología más común entre todas las mujeres del mundo, constituyendo el 10% de todos los cánceres. Se estima que anualmente surgen más de 1,1 millón de nuevos casos de esta enfermedad, lo que viene a representar aproximadamente un 20% de todas las patologías en mujeres³². Las tasas de incidencia de la carcinogénesis mamaria son de aproximadamente 90-130 por 100.000 mujeres en los países desarrollados y de aproximadamente de 10-60 por 100.000 mujeres en los países en desarrollo³².

Entre los factores de riesgo bien establecidos y no modificables encontramos la edad, el género, antecedentes familiares etc.³³. Sin embargo, hay otros modificables que están relacionados con el ambiente y el estilo de vida y que son muy interesantes. Idea que se soporta si atendemos a aquellos estudios migratorios que demuestran que, cuando los individuos se mudan a otros países con una incidencia mucho más baja de cáncer de mama que los de procedencia, las tasas de incidencia de estas personas se hacen comparables con las existentes en el nuevo país³⁴.

Ya desde 1942, cuando Tannenbaum demostró que la incidencia de cáncer de mama era mayor en ratones alimentados con una dieta suplementada con grasa³⁵, los estudios (experimentales y epidemiológicos) que han ido surgiendo con el fin de establecer la relación entre los lípidos de la dieta y el cáncer han aumentado.

Los estudios epidemiológicos que a continuación se presentan generan gran contradicción, aspecto que ya ha sido puntualizado con anterioridad. Numerosos estudios ecológicos realizados en distintos países han establecido una relación positiva entre el consumo *per cápita* de grasa animal y la incidencia de cáncer de mama, sobre todo en mujeres postmenopáusicas^{5,36}, lo cual no ocurre cuando se consume aceite de oliva, es más, el grado de incidencia en los países mediterráneos es relativamente bajo comparado con la mayoría de los países occidentales³⁷.

Han sido muchos los estudios tipo caso-control que se han llevado a cabo con el fin de relacionar el consumo de grasa con el incremento del riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo los resultados obtenidos

son contradictorios, puesto que, unos estudios afirman de forma categórica que no existe relación alguna, o que si existe relación ésta no es aparente, o una relación no significativa, o bien una fuerte relación^{14,34,38}.

Si hacemos una revisión de los estudios ecológicos, podemos comprobar como hay unos que establecen una relación positiva entre el consumo de grasa total y el riesgo de padecer cáncer de mama³⁹, otros encontraron una relación positiva no significativa⁴⁰ y otros no encuentran relación alguna⁴¹.

El argumento utilizado por los científicos para explicar estos resultados contradictorios en los estudios epidemiológicos es que, en la relación entre el consumo de grasa y el riesgo de sufrir cáncer de mama es más importante el tipo de grasa que la cantidad total ingerida³⁴. Por esta razón nos centraremos en el efecto de las grasas saturadas, AGPI n-3 y n-6, y AGMI, sobre el riesgo de padecer esta patología.

El elevado consumo de grasas saturadas se relaciona de forma positiva con un incremento en el riesgo de cáncer de mama, hecho que ha quedado patente mediante numerosos estudios⁴².

Han sido muchos los trabajos que han intentado dilucidar la relación entre el consumo de AGMI y el riesgo de cáncer de mama, en su mayoría referentes al ácido oleico, y los resultados muestran una relación inversa³⁸. Estudios de casos-controles realizados en España⁴³, Italia⁴⁴, y Grecia³⁷ afirmaron que el consumo de aceite de oliva está relacionado con una reducción significativa de entre el 14 y el 34% en el riesgo de cáncer de mama. No obstante, Elahi y cols., afirman que los AGMI totales y el ácido oleico están significativamente asociados con un incremento en el riesgo de cáncer de mama⁴⁵.

Por otra parte, varios estudios han analizado la posible relación del cociente de AGPI n-3/n-6 y el posible papel que pueden jugar en el riesgo del cáncer de mama⁴⁶, la mayoría de ellos han observado que un cociente de AGPI n-3/n-6 más alto puede reducir el riesgo de cáncer de mama^{21,46}. En 1989, Kaizer y cols., observaron una asociación negativa entre el consumo de pescado rico en AGPI n-3 y la incidencia de cáncer de mama¹⁸. La relación existente entre los AGPI n-3 y n-6 con esta patología ha sido muy estudiada, y en muchas revisiones, como la realizada por Binukumar y Mathew, queda patente la moderada asociación inversa entre la carcinogénesis mamaria y el consumo de AGPI n-3, al igual que la moderada asociación positiva entre los AGPI n-6 y el riesgo de este tipo de cáncer³⁸.

Los estudios experimentales llevados a cabo muestran que los AGPI de la serie n-6, fundamentalmente el ácido linoleico (18: 2n-6) son los principales promotores de carcinogénesis^{8,47}, promoción asociada a que provoca el aumento en la expresión de COX-2, aspecto en que se diferencia de los AGPI de la serie n-3, que la disminuyen⁴⁸. En relación a este hecho, Escrich y cols., comprobaron como una dieta con alto contenido en AGPI n-6 mostraba una alta capacidad estimulante de

carcinogénesis mamaria experimental⁴⁹, aspecto corroborado por otros estudios^{13,50}. Dentro de esta familia de AGPI, el ácido α -linolénico (18: 3n-6) es una excepción dado que se le han encontrado propiedades anti-proliferativas⁵¹. Además, el ácido linoleico conjugado podría tener un efecto inhibitor en el cáncer de mama^{26,27}.

En referencia a los AGPI de la serie n-3 (ácido α -linolénico, DHA y EPA), los estudios llevados a cabo muestran un efecto inhibitor del crecimiento tumoral mamario y metástasis, tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*^{8,47,52}. Los mecanismos biológicos de los AGPI n-3 en la carcinogénesis mamaria incluyen una inhibición de la producción de eicosanoides⁵², disminución de la producción de COX-2⁴⁸, alteración de la respuesta de la proteína kinasa C al estímulo por hormonas y factores de crecimiento⁵³, cambio en la expresión de genes a través de rutas mediadas por PPAR⁵⁴, disminución de la expresión del factor nuclear NF- α β e inducción de la apoptosis celular²⁰.

En el cáncer de mama experimental, las grasas saturadas ejercen un papel promotor de la carcinogénesis, aunque eso sí, menos potente que el ejercido por los AGPI n-6, efecto similar al que producen los ácidos grasos *trans*¹.

Los AGMI, fundamentalmente el ácido oleico, han dado resultados muy diferentes, desde un efecto no-promotor, pasando por un efecto débilmente promotor hasta un cierto efecto protector^{13,14}. Estudios como el de Costa y cols., han descrito cierta actividad mitótica por parte del ácido oleico, que podría ser debido al aumento de la ingesta calórica asociada al consumo de aceite de oliva⁵⁵. Ha quedado demostrado el papel modulador, posiblemente protector, del aceite de oliva virgen extra en la aparición y progresión de cáncer de mama experimental, mostrando un mayor tiempo de latencia, menor incidencia y menor multiplicidad tumoral en los animales usados en los modelos animales, sin embargo solo se produce una progresión más lenta, no una regresión tumoral¹. Menéndez y cols., describieron el efecto promotor de la apoptosis por parte del ácido oleico en líneas celulares de cáncer de mama humanas como consecuencia de la inhibición de la expresión del oncogén HER-2/neu¹⁷. Anteriormente ya habían observado la capacidad del ácido oleico de potenciar la citotoxicidad del paclitaxel en células MDA-MB-231⁵⁶. Estos resultados sugieren que las dietas con alto contenido en aceite de oliva no presentan por ellas mismas capacidad terapéutica¹³.

Cáncer colorrectal

Desde los años 70 la incidencia de cáncer de colon se ha incrementado en los países occidentales, y se estima que, más de un tercio de los casos están asociados a su dieta⁵⁷. El cáncer colorrectal se ha convertido en la segunda/tercera causa de muerte, tanto en hombres como mujeres, en esos países^{58,59}.

La grasa parece ser uno de los componentes de la dieta más importante en el riesgo de esta patología, asociación aún más fuerte cuando hablamos de las grasas saturadas y animales¹⁴; en referencia a esto, el primer estudio epidemiológico de casos y controles concluyó que la ingesta de grasas estaría relacionada en la patogénesis del cáncer colorrectal¹². A pesar de ello, hay controversia en cuanto a los resultados obtenidos en los estudios epidemiológicos, al igual que lo que ocurre con el cáncer de mama, aspecto por el cual no son los mejores referentes para afirmar o negar dicha relación^{60,61}. En contraposición a esto, los estudios migratorios y los experimentales realizados en modelos animales si que demuestran esa relación grasa total-cáncer colorrectal^{14,57,62}.

Algunos autores han puesto de manifiesto a través de sus estudios que la cantidad, origen (animal o vegetal), y tipo (saturada, monoinsaturada y poliinsaturada) de ácidos grasos influyen sobre ciertos tipos de cáncer colorrectal⁶³, punto que ha sido corroborado por los correspondientes estudios en modelos animales de carcinogénesis colorrectal. Además se ha indicado que dicha influencia del tipo y cantidad de grasa de la dieta se pone de manifiesto durante las fases de promoción y post-iniciación, e incluso durante la fase de iniciación, como parece ocurrir con las grasas saturadas^{1,64}.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto promotor de cáncer colorrectal de una dieta con alto contenido en grasa. Entre estos mecanismos se incluyen el incremento de la concentración de co-carcinógenos, como los ácidos biliares secundarios en el colon por parte de los AGPI de la serie n-6. Estos inducen la proliferación celular mediada por el incremento de la ornitina descarboxilasa epitelial, alteran la composición fosfolípídica de la membrana celular y la síntesis de prostaglandinas y una respuesta inflamatoria local^{60,61}.

Las grasas saturadas son con diferencia las que más influyen en el cáncer colorrectal, estimula la formación tumoral durante las fases de iniciación y promoción⁶¹. Un estudio en ratas demostró que la administración de una dieta con alto contenido en grasa, similar a la dieta media americana y de otros países occidentales, produce lesiones displásicas en el colon⁶².

Los estudios de cohortes y de casos-contrroles no han podido demostrar una asociación consistente entre los AGPI de la serie n-6 ingeridos por la dieta y el cáncer colorrectal, al contrario que los experimentales. Tales estudios experimentales muestran un incremento en el riesgo de padecer dicha patología y el consumo de dietas altas en esos ácidos grasos¹. En concreto, el ácido araquidónico puede aumentar dicho riesgo por un aumento en la producción de COX-2, influyendo en el desarrollo del tumor⁶⁵.

Por el contrario, los estudios epidemiológicos, casos-control y experimentales han demostrado el efecto protector de los AGPI n-3. De forma general, estos ácidos grasos se han mostrado como nutrientes anti-carcinogénicos, función que desempeñan a través de diversos mecanismos, protegiendo contra la inicia-

ción y los estadios tempranos del cáncer. Entre los mecanismos se incluyen el descenso en la proliferación celular, potenciación de la apoptosis de las células tumorales, promoción de la diferenciación celular y una limitación en la angiogénesis^{57,65-67}.

Varios estudios ecológicos y de casos-contrroles sugieren que el aceite de oliva presenta un efecto protector. Por otra parte, los resultados que revelan los estudios en animales son muy dispares, generalmente muestran que el aceite de oliva no presenta efecto o bien presenta un efecto protector⁶⁸. Estudios realizados en células tumorales de colon⁶⁶ han mostrado que el aceite de oliva induce la apoptosis celular al disminuir la regulación de la expresión de la proteína COX-2, seguido de un incremento en la expresión de la proteína Bcl-2. Además, describe como ese efecto por parte del ácido oleico depende de la línea celular, hecho que hace pensar que el efecto apoptótico del aceite de oliva se debe a otros componentes diferentes del ácido oleico⁶⁶. Sin embargo, en ese mismo estudio el aceite de oliva no inhibió la proliferación celular, a diferencia del aceite de pescado y del DHA y EPA, como se ha visto en ciertos estudios realizados en ratas⁶⁹. Por primera vez, Llor y cols., describieron que, tanto el aceite de pescado, el de oliva y el ácido oleico, son capaces de inhibir la diferenciación celular de células Caco-2⁶⁶. Bartolí y cols., compararon los efectos de una dieta basada en aceite de oliva y una cantidad normal de grasa, con otra dieta con aceite de cártamo, sobre ratas Sprague-Dawley a las que se indujo carcinoma de colon. Los resultados demuestran una prevención de carcinomas de colon y anomalías en la raíz de las criptas, sugiriendo que el aceite de oliva podría tener una actividad quimiopreventiva frente al cáncer de colon⁷⁰. Suzuki y cols., demostraron que el ácido oleico es capaz de inhibir la metástasis pulmonar de células Co-26Lu implantadas en ratones⁷¹.

Al igual que ocurre con el cáncer de mama, el cociente n-3/n-6 ó (n-9 + n-3)/n-6 presenta un papel muy importante en la incidencia de cáncer colorrectal, demostrado tanto por estudios experimentales como en humanos⁶⁰.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata se ha convertido en el segundo tipo de cáncer diagnosticado en hombres un algunos países occidentales y la cuarta causa de muerte en hombres^{58,59}, representando la segunda causa de muerte en Estados Unidos, sobrepasado sólo por las enfermedades cardiovasculares⁷².

La grasa ha sido, y es, el componente de la dieta objeto de la mayoría de los estudios, aunque la literatura no es tan extensa como ocurre en los anteriores tipos de cáncer¹². Al igual que ocurre con el cáncer de mama y de colon, existe una correlación entre los índices de mortalidad por carcinogénesis de próstata y la ingesta estimada de grasa *per cápita*⁷³.

Tabla I
Efecto de la grasa de la dieta en el cáncer: estudios in vitro e in vivo

<i>Animal</i>	<i>Fuente grasa</i>	<i>Resultados</i>	<i>Referencias</i>
Ratones desnudos Nor-nu/nu y células de carcinoma mamario humanas MDA-MB-435	AGPI de la serie n-3 de cadena larga	Inhibición de la proliferación celular e inhibición de los tumores en los ratones	25
Ratas con tumores mamarios inducidos con DMBA.	AGPI n-6	Promoción de la carcinogénesis mamaria	8
Ratas (Sprague-Dawley) con carcinomas de colon inducidos con azoximetano	AO	Se previene el desarrollo de las criptas aberrantes y carcinomas de colon	70
Ratas (Sprague-Dawley) con tumores mamarios inducidos con DMBA	AM (20%) y AO (17%) + AM (3%)	Los AM incrementan la carcinogénesis mamaria. Los AO inhiben la progresión del tumor.	13, 49, 50, 55
Células de cáncer colorrectal Caco-2 y HT-29	AP, AOVE, AcO, AO y AL	Los AP inducen apoptosis e inhiben la proliferación celular. AcO induce apoptosis pero no inhibe la proliferación celular. AL inhibe la proliferación celular no efecto sobre apoptosis. AO induce apoptosis pero no inhibe la proliferación celular.	66
Línea celular de cáncer de mama SK-Br3 y BT-474	AcO o AcO + Trastuzumab	AcO suprime la sobreexpresión de HER-2/neu.	17
Líneas de carcinoma mamario humanas: MDA-MB231, MCF7, T47D	AcO y Paclitaxel; AcO + Paclitaxel	AcO y Paclitaxel aumenta la citotoxicidad del Paclitaxel; Paclitaxel + AcO no tiene efecto.	56
Ratones C57BL/6 con carcinoma de pulmón (Lewis)	0,1 ml 6 0,2 ml AcO	Se inhibe la metástasis en riñón e hígado	79
Hematoma dR Lh-84-cells	Se induce citotoxicidad con trans10, cis12-ácido linoleico conjugado se trata con AcO	AcO inhibe la citotoxicidad celular inducida vía inhibición de caspasas 3 y 9	80

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AM: aceite de maíz; AO: aceite de oliva; AcO: ácido oleico; AL: ácido linoleico; AP: aceite de pescado; AOVE: aceite de oliva virgen extra.

Los estudios epidemiológicos no han arrojado datos consistentes sobre la unión entre el consumo de grasa y el aumento en la incidencia y mortalidad⁷⁴. Los análisis ecológicos muestran una asociación positiva entre la grasa saturada y animal y el cáncer de próstata, asociación que se torna débil si hablamos de los AGPI y AGMI¹.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre el ácido linoleico y el riesgo de cáncer de próstata, aspecto que no se produce con los AGPI de cadena larga^{75,76}. Ciertos estudios experimentales describen como determinados ácidos grasos y/o sus metabolitos presentan un efecto promotor en el crecimiento tumoral prostático⁷².

En general, los estudios experimentales con animales sugieren, que la grasa de la dieta aumenta el porcentaje y la incidencia de cáncer de próstata. El tipo de grasa también ha mostrado su influencia en el crecimiento de células tumorales de próstata tanto en estudios animales como *in vitro*. El aceite de pescado se nos revela como un supresor del crecimiento tumoral, mientras que los aceites ricos en AGPI como el ácido linoleico y linoléico promueven tal crecimiento^{73,74,77}.

De nuevo, como ocurre con el cáncer de mama y de colon y recto, es necesario recordar la importancia que el cociente n-3/n-6 tiene en el cáncer de próstata⁷³.

En la actualidad no existen evidencias directas que relacionen el consumo de aceite de oliva con una determinada incidencia de este tipo de cáncer. Del mismo modo, hay una ausencia de evidencias experimentales que demuestren, con la suficiente garantía, la posible influencia del aceite de oliva en el cáncer de próstata, aunque ciertos estudios en células han descrito la generación de menores cantidades de PGE₂ por parte del ácido oleico que por el linoleico y otros AGPI⁴.

Otros tipos de cáncer

Los estudios realizados para constatar una asociación entre los lípidos de la dieta y otros tipos de cáncer no han obtenido resultados concluyentes. Belury describe en su trabajo una relación inversa entre el ácido linoleico y el cáncer de piel, acción anticancerosa que ejerce por dife-

rentes mecanismos²⁷. No son muchos los estudios que se centran en otros tipos de cánceres para intentar observar una asociación con los lípidos de la dieta; si se ha comprobado como en una serie de países del mediterráneo hay una relación inversa entre su consumo y la incidencia de cáncer de estómago, pulmón, vejiga, páncreas, y tracto urinario⁴. Además, ciertos estudios epidemiológicos establecen una asociación positiva entre el consumo de grasa y la incidencia de cáncer de ovario⁵. En general, se ha comprobado que el aceite de oliva genera una descenso del cáncer de endometrio, y puede que también de ovario (si atendemos a los niveles más bajos de éste cáncer en Grecia y España respecto al resto de Europa)⁴. Otros trabajos estudian la capacidad que tiene el ácido oleico de suprimir la tumorigénesis mamaria asociada a la inhibición de la producción de PGE² y la inactivación las señales reguladas por las quinasas⁷⁸; por otra parte, Kimura describió que la administración oral de ácido oleico inhibe la metástasis de células de pulmón tumorales (LLC y HMVEC) implantadas en ratones, además de impedir la síntesis de DNA en las células LLC, al contrario que en las HMVEC⁷⁹. Además, el ácido oleico disminuye la citotoxicidad inducida en células de hepatoma dRLh-84 mediante el *trans*10, *cis*12-ácido linoleico conjugado, e inhibe la activación que éste produce sobre las caspasas 3 y 9⁸⁰.

Para finalizar, Moses describe en un estudio que los AGPI n-3 parecen enlentecer la pérdida de peso, e incluso evitar estados de caquexia en los pacientes cancerosos, mejorando su calidad de vida⁸¹. La tabla I muestra un resumen de algunos estudios *in vivo* e *in vitro* realizados con distintos tipos de ácidos grasos sobre el cáncer.

Importancia de la nutrición enteral en el cáncer

La nutrición enteral, consiste en la administración de fórmulas con aporte definido en nutrientes por vía digestiva, bien mediante sondas, catéteres o bien por vía oral a intervalos regulares. Hay que tener bien claro que el uso de la nutrición artificial (NA) sólo se realizará en aquellos casos en los que se hayan agotado los recursos de la dietética y de la suplementación⁸².

La nutrición enteral tiene gran importancia cuando hablamos de los efectos que el cáncer produce *per se* en el enfermo, como es la caquexia. La caquexia cancerosa es un síndrome de alta complejidad asociado a estadios avanzados de la enfermedad, y puede ser causa directa de la cuarta parte de las muertes por cáncer.

La caquexia se caracteriza por una pérdida de peso corporal importante y progresiva, anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunosupresión. Se genera por dos aspectos fundamentales: aumento de la demanda calórica y malnutrición debido a la anorexia (disminución en la ingesta). La importancia de la caquexia radica en su relación con la prognosis de la enfermedad, siendo desfavorable, y reduciendo la supervivencia del paciente.

Durante el proceso canceroso, hay ciertas situaciones que pueden hacer que las necesidades energéticas del paciente aumenten o disminuyan. Por una parte, la desnutrición, la caquexia cancerosa, el estrés metabiológico en el que se encuentra el paciente (la fiebre aumenta entre un 10 y un 13% por encima de los 37 °C), pérdidas elevadas como consecuencia de la malabsorción, linforragia, etc., y un aumento de gasto energético en reposo (GER), hacen que las necesidades energéticas aumenten. Por otra parte, dichas necesidades energéticas disminuyen a causa de una pérdida en la masa magra corporal, por lo que disminuye el GER, y por una actividad física prácticamente nula; aspectos que compensan el incremento de las necesidades producido por el estrés⁸³.

El uso de la nutrición enteral en el paciente oncológico se ha incrementado en los últimos años, siendo de aplicación normal en pacientes que sufren cáncer de cabeza, cuello o esófago⁸⁴ y cáncer gástrico⁸⁵. Este tipo de nutrición se destina a aquellos pacientes oncológicos que padecen una desnutrición progresiva o riesgo de ella, consecuencia de la terapia antitumoral, malnutrición grave, anorexia severa u otras disfunciones digestivas de alto riesgo. También a pacientes malnutridos no candidatos a la terapia oncológica con funciones digestivas y calidad de vida aceptables⁸². La nutrición enteral dada a los pacientes malnutridos antes de la intervención quirúrgica disminuye las complicaciones postoperatorias, sin embargo, hay que tener en cuenta que no es apta para aquellos que se están en fase de quimio y radioterapia⁸⁶.

En comparación con la nutrición parenteral (NP), la NE presenta numerosas ventajas, como son la fácil administración, menos coste, y menores complicaciones técnicas, metabólicas o infecciosas⁸⁷.

Durante mucho tiempo han ido surgiendo fórmulas para intentar solventar los problemas asociados a la enfermedad cancerígena. Recientemente, se han introducido productos suplementados con nutrientes como la arginina, AGPI de la serie n-3, nucleótidos, ARN, y/o glutamina^{84,85}.

El término “Inmunonutrición” implica la administración de nutrientes, vía enteral o parenteral, en cantidades por encima de lo normal con el fin de conseguir un efecto “farmacológico” a nivel de parámetros inmunes e inflamatorios; a estos nutrientes se les llama “Inmunonutrientes”, y entre ellos encontramos los AGPI de la serie n-3, aminoácidos azufrados, glutamina y arginina^{88,89}. Como sabemos, el cáncer se caracteriza por un estrés oxidativo e inflamatorio y una inmunosupresión elevada, relacionada con la caquexia^{88,89}; por tanto, el uso de este tipo de nutrientes se presenta como una estrategia interesante contra el cáncer, incluso en quimioprevención⁹⁰.

De forma general encontramos que tanto los AGMI como los AGPI de la serie n-3 y los AGMI reducen la sensibilidad a las citocinas y a la respuesta inflamatoria sistémica, efecto opuesto al causado por los AGPI de la serie n-6. Los AGPI de la serie n-3, ácido eicosapentae-

noico y docosahexaenoico, compiten con los AGPI de la serie n-6 en el metabolismo de la COX en la membrana celular y en la producción de eicosanoides. Estos AGPI de la serie n-3 favorecen la producción de prostaglandinas de la serie tres y leucotrienos de la serie cinco dando lugar al descenso en la producción de interleukina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF), e interleukina-6 (IL-6). Además de reducir la estimulación inflamatoria, los eicosanoides n-3 no son inmunosupresores, disminuyendo así las respuestas inmunes proliferativas, producción de anticuerpos y linfocinas, y citólisis mediada por células^{84,85,88,89,91}.

Se han realizado numerosos estudios usando fórmulas de nutrición enteral suplementadas, con el fin de determinar los efectos beneficiosos de éstas sobre el cáncer. De Luis y cols., sometieron a nutrición enteral a 40 pacientes con cáncer de cabeza (16 con cáncer de cavidad oral) y cuello (24 con cáncer de laringe) usando una fórmula suplementada con arginina, nucleótidos y aceite de pescado, durante una media de $21,2 \pm 10,4$ días, una vez que se calcularon las necesidades de los pacientes. Se demostró una disminución de la estancia media en el hospital de un 22%, una mejora de los parámetros bioquímicos nutricionales, presentando pocos efectos secundarios a la nutrición, nula tasa de infección postoperatoria, y un bajo coste⁸⁴.

Gómez Candela estudió los efectos de una fórmula de nutrición enteral indicada para la caquexia cancerosa, enriquecida con EPA, leucina, arginina y metionina. Los efectos atribuibles a dicha fórmula sobre los tumores sólidos son: inhibición de la síntesis del factor movilizador de lípidos (LMF) por el EPA, normalizando el metabolismo y por tanto favoreciendo el mantenimiento de las reservas lipídicas; además, el EPA inhibe la producción del factor inductor de la proteólisis (PIF), se aumenta la síntesis proteica debido a las proteínas y aminoácidos específicos y se aumenta la masa muscular. Por otra parte, el EPA disminuye la producción de citocinas, mejora el apetito, y se favorece la ganancia de peso. Todo ello hace que disminuya la caquexia cancerosa, mejorando la tolerancia al tratamiento y, por ende, la calidad de vida⁹¹.

Farreras y cols., han estudiado el efecto de una inmunonutrición enteral postoperatoria precoz en pacientes que han sufrido cirugía para cáncer gástrico, con el fin de favorecer la cicatrización de la herida quirúrgica. Partieron de un grupo control, al que suministraron una fórmula comercial control y un grupo de estudio, al que le fue administrado una fórmula comercial, indicada para pacientes con politraumatismos, suplementada con AGPI de la serie n-3, arginina y RNA, todo ello, por supuesto, tras el cálculo de las necesidades de los pacientes. Las fórmulas fueron administradas a través de una sonda de alimentación de jejunostomía, 12-18 h después de la intervención quirúrgica, y se mantuvo durante 7 días. Los resultados obtenidos indicaron que, aquellos pacientes que recibieron la fórmula suplementada con AGPI de la serie n-3, arginina, y RNA, mejoraron la

cicatrización, por un aumento en la síntesis de colágeno. Además, disminuyó la morbilidad general, el número de infecciones postoperatorias, y por lo tanto la mortalidad; además, se comprobó que la inmunonutrición mejora la evolución de los parámetros nutricionales⁸⁵.

Estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer, mostraron que una administración diaria de una fórmula enteral como parte del tratamiento, produce un aumento en el peso, masa muscular, mejora de la calidad de vida, aumento del nivel de actividad física, y un incremento de la fuerza en pacientes que ganaron peso⁹². Barber y cols.⁹³, llevaron a cabo un estudio piloto sobre 20 pacientes con cáncer de páncreas sin posibilidad de reseccionar, malnutrición y con pérdida de peso asociada. Se les administraron dos recipientes diarios durante 7 semanas. Se observó un incremento de los niveles de EPA en los fosfolípidos plasmáticos, un aumento significativo del peso (1,0 kg) a las 3 semanas, que se duplicó en la semana 7; la masa grasa, y el agua corporal se mantuvieron estables. Se mejoró la toma de la dieta, el estado funcional (Karnofsky Performance Status), una reducción significativa del GER, y un descenso del PIF. Años más tarde, esos mismos investigadores⁹⁴ describieron que, esa disminución de los niveles en orina del PIF por parte de la fórmula enteral previene la pérdida de masa corporal en algunos pacientes, además del descenso de las IL-1 y IL-6, aspecto antes descrito por Wigmore y cols.⁹⁵, Moses y cols., realizaron un estudio de doble ciego en 19 pacientes con cáncer pancreático, midieron los niveles de actividad física tras la administración de la fórmula enteral, los resultados mostraron que la suplementación de estos pacientes, con la anteriormente mencionada fórmula, incrementa dicha actividad física⁸¹.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Excelentísima Diputación de Jaén. El Dr. José Luis Quiles esta contratado por el Programa Ramón y Cajal del Ministerio de Educación y Ciencia y la Universidad de Granada; y el Ldo. Sergio Granados disfruta de una beca cofinanciada por el Plan Propio de la Universidad de Granada y la Excelentísima Diputación de Jaén.

Referencias

1. Escrich E, Solanas M, Moral R: Olive oil, and other dietary lipids, in cancer: experimental approaches. En: Olive oil and Health (JL Quiles, MC Ramírez-Tortosa & P Yaqoob) CABI Publishing, pp. 317-374, Oxford, UK, 2006.
2. Forman MR, Hursting SD, Umar A, Barret JC: Nutrition and cancer prevention. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:223-54.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases. 7th edn. W.B. Saunders Company, Elsevier Health Science, 1552 pp, Philadelphia, USA, 2004.
4. Quiles JL, Huertas J, Wahle KWJ, Battino M, Mataix J: Aceite de oliva y cáncer. En: Aceite de oliva y salud (Mataix). Universidad de Granada y Puleva Food. pp. 155-188, Granada, 2001.
5. Armstrong B, 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.

6. Willett WC: Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:3-8.
7. Colditz GA, Samplin-Salgado M, Ryan CT, Dart H, Fisher L, Tokuda A, Rockhill B: Harvard Center for Cancer Prevention. Harvard report on cancer prevention, volume 5: fulfilling the potential for cancer prevention: policy approaches. *Cancer Causes and Control* 2002; 13:199-212.
8. Bartsch H, Nair J, Owen RW: Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emergin evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999; 20:2209-2218.
9. Carroll KK: Dietary fats and cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1064S-1067S.
10. Bartsch H, Nair J, Owen RW: Exocyclic DNA adducts as oxidative stress markers in colon carcinogenesis: potential role of lipid peroxidation, dietary fat and antioxidants. *Biol Chem* 2002; 383:915-921.
11. Birt DF, Kris ES, Choe M, Pelling JC: Dietary energy and fat effects on tumor promotion. *Cancer Res* 1992; 52:2035S-2039S.
12. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research: food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: *American Institute for Cancer Research*; 1997.
13. Solanas M, Hurtado A, Costa I, Moral R, Menéndez JA, Colomer R, Escrich E: Effects of high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol* 2002; 21:745-753.
14. Kushi L, Giovannucci E: Dietary fat and cancer. *Am J Med* 2002; 113:63S-70S.
15. Owen RW, Haubner R, Wurtele G, Hull E, Spiegelhalder B, Bartsch H: Olives and olive oil in cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13:319-326.
16. Pérez-Jiménez F, De Cienfuegos GA, Badimon L y cols.: Documento Consenso, Jaén (España). International conference on the healthy effect of the olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:421-424.
17. Menéndez JA, Vellón L, Colomer R, Lupu R: Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol* 2005; 16:359-371.
18. Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, Tritchler D: Fish consumption and breast cancer risk: and ecological study. *Nutr Cancer* 1989; 12:61-68.
19. Sasaki S, Horacek M, Kesteloot H: An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. *Prev Med* 1993; 22:187-202.
20. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A: Dietary long chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935-45.
21. Maillard V, Bougoux P, Ferrari P y cols.: n-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer* 2002; 98:78-83.
22. Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB y cols.: A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:64-7.
23. Terry P, Wolk A, Vainio H, Weiderpass E: Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:143-145.
24. Bosetti C, Negri E, Franceschi S y cols.: Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2001; 93:911-915.
25. Rose DP, Connolly JM: Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999; 83:217-44.
26. Field CJ, Schley PD: Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:1190S-8S.
27. Belury MA: Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr* 2002; 132:2995-2998.
28. Cosgrove JP, Church DF, Pryor WA: The kinetics of the auto-oxidation of polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1987; 22:299-304.
29. Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S: Dietary fatty acids: the n-6/n-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res* 1996; 35:409-457.
30. Simopoulos AP: The mediterranean diets: what is so special about the diet of Greece? scientific evidence. *J Nutr* 2001; 131:3065-3073.
31. Willett WC: Epidemiologic studies of diet and cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990; 7:93-97.
32. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Estimating the world cancer burden: Globocon 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
33. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2:133-140.
34. Duncan AM: The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clinical Issues* 2004; 15:119-135.
35. Tannenbaum A: The genesis and growth of tumors. III Effects of a high fat diet. *Cancer Research* 1942; 2:468-475.
36. Prentice RL, Sheppard L: Dietary fat and cancer: consistency of the epidemiologic data, and disease prevention that may follow from a practical reduction in fat consumption. *Cancer Causes and Control* 1990; 1:81-97.
37. Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S y cols.: Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:110-116.
38. Binukumar B, Mathew A: Dietary fat and risk of breast cancer. *World J Surg Oncol* 2005; 3:45.
39. Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareman N, Khaw KT, Day N: Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer. *Lancet* 2003; 362:212-214.
40. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1079-1085.
41. Byrne C, Rockett H, Holmes MD: Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer risk: lack of an association among postmenopausal women with no history of being breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:261-265.
42. Do MH, Lee SS, Jung PJ, Lee MH: Intake of dietary fat and vitamin in correlation to breast cancer risk in Korean women: a case control study. *J Korean Med Sci* 2003; 18:534-540.
43. Martín-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L y cols.: Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 58:774-780.
44. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L: Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes and Control* 1995; 6:545-550.
45. Elahi-Saadatian M, Norat T, Goudable J, Riboli E: Biomarkers of dietary fat intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2004; 111: 584-591.
46. Goodstine SL, Zheng T, Holford TR, Ward BA, Carter D, Owens PH, Mayne ST: Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not to post-menopausal breast cancer risk in US women. *J Nutr* 2003; 133:1409-1414.
47. Stoll BA: n-3 fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition. *Br J Nutr* 2002; 87:193-198.
48. Badawi AF, El-Sohehy A, Stephen LL, Ghoshai AK, Archer MC: *Carcinogenesis* 1998; 19:903-910.
49. Escrich E, Solanas M, Soler M, Ruiz De Villa MC, Sánchez JA, Segura R: Dietary polyunsaturated n-6 lipids effects on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors. *J Nutr Biochem* 2001; 12:536-549.
50. Moral R, Solanas M, García G, Colomer R, Escrich E: Modulation of EGFR and neu expression by n-6 and n-9 high fat in experimental mammary adenocarcinomas. *Oncol Rep* 2003; 10:1417-1424.
51. Kenny FS, Gee JM, Nicholson RI, Ellis IO, Morris TM, Watson SA, Bryce RP, Robertson JF: Effect of dietary GLA+/- tamoxifen on the growth, ER expression and fatty acid profile of

- ER positive human breast cancer xenografts. *Int J Cancer* 2001; 92:342-347.
52. Rose DP, Connolly JM, Coleman M: Effect of n-3 fatty acids on the progression of metastases after excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice. *Clin Cancer Res* 1996; 2:1751-1756.
 53. Platet N, Prevostel C, Derocq D, Joubert D, Rochefort H, Garcia M: Breast cancer cell invasiveness: correlation with PKC activity and differential regulation by phorbol ester in ER positive and negative cells. *Int J Cancer* 1998; 75:750-756.
 54. Jump DB, Clarke SD, Thelen A, Liimatta M, Ren B, Badin MV: Dietary fat, genes and human health. *Med Biol* 1997; 42:167-176.
 55. Costa I, Moral R, Solanas M, Escrich E: High-fat corn oil diet promotes the development of high histologic grade rat DMBA-induced mammary adenocarcinomas, while high olive oil diet does not. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:225-235.
 56. Menéndez JA, Del Mar Barbadic M, Montero S, Sevilla E, Escrich E, Solanas M y cols.: Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2001; 37:402-413.
 57. Roynette EC, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C: n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clin Nutr* 2004; 23:139-151.
 58. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2002: *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 2.0*. IARC CancerBase n° 5. IARC Press, Lyon. <http://www-dep.iarc.fr>
 59. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Chafoor A y cols.: Cancer Statistics. *CA: a Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
 60. Jonquera-Plaza F, Culebras-Fernández JM.: Alimentación y cáncer colorrectal. *Nutr Hosp* 2000; 15:3-12.
 61. Corrêa Lima MP, Gomes-da-Silva MHG: Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors. *Nutr Hosp* 2005; 20:235-241.
 62. Rao CV, Hirose Y, Indranie C, Reddy BS: Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer Res* 2001; 61:1927-1933.
 63. Howe GR, Aronson KJ, Benito E y cols.: The relationship between dietary fat intake and risk of colo-rectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes and Control* 1997; 8:215-228.
 64. Llor X, Cabré E, Gassull MA: The effect of olive oil on inflammatory bowel disease. En: *Olive oil and Health* (JL Quiles, MC Ramírez-Tortosa & P Yaqoob) CABI Publishing. pp. 309-316. Oxford, UK, 2006.
 65. Rivas García F, Giménez Martínez R: Ácidos grasos: importancia en el cáncer colorrectal. *Nutr Clin* 2004; 24:51-54.
 66. Llor X, Pons E, Roca A, Álvarez M, Mañé J, Fernández-Bañares J, Gassull MA: The effects of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic process. *Clin Nutr* 2003; 22:71-79.
 67. Reddy BS: Omega-3 fatty acids in colorectal cancer prevention. *Int J Cancer* 2004; 112:1-7.
 68. Stark AH, Madar Z: Olive oil as a functional food: epidemiology and nutritional approaches. *Nutrition Reviews* 2002; 60:170-176.
 69. Lathman P, Lund EK, Johnson IT: Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis* 1999; 20:645-650.
 70. Bartolí R, Fernández-Bañares F, Navarro E, Castellá E, Mañé J, Álvarez M y cols.: Effect of the olive oil on early and late events of colon carcinogenesis in rats: modulation of arachidonic acid metabolism and local prostaglandin E(2) synthesis. *Gut* 2000; 46:191-199.
 71. Suzuki I, Iigo M, Ishikawa C, Kuhara T, Asamoto M, Kunitomo T y cols.: Inhibitory effects of oleic and docosahexaenoic acids on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 activities. *Int J Cancer* 1997; 73:607-612.
 72. Willis MS, Wians Jr FH: The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta* 2003; 330:57-83.
 73. Terry PD, Terry JB, Rohan TE: Long-chain (n-3) fatty acid intake and risk of cancers of the breast and the prostate: recent epidemiological studies, biological mechanisms, and directions for future research. *J Nutr* 2004; 134:3412S-3420S.
 74. Shirai T, Asamoto M, Takahashi S, Imaida K: Diet and prostate cancer. *Toxicology* 2002; 181-182:89-94.
 75. De Lorgeril M, Salen P: alpha-linolenic acid, coronary heart disease, and prostate cancer. *J Nutr* 2004; 134:3385.
 76. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, Giovannucci E: Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:204-216.
 77. Astorg P: Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Causes and Control* 2004; 15:367-386.
 78. Yamaki T, Yano T, Satoh H, Endo T, Matsuyama C, Kumagai H y cols.: High oleic acid oil suppresses lung tumorigenesis in mice through the modulation of extracellular signal-regulated kinase cascade. *Lipids* 2002; 37:783-788.
 79. Kimura Y: Carp oil or oleic acid, but not linoleic acid or linolenic acid, inhibits tumor growth and metastasis in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *J Nutr* 2002; 132:2069-2075.
 80. Yamasaki M, Chujo H, Nou S, Tachibana H, Yamada K: Alleviation of the cytotoxic activity induced by trans10, cis12-conjugated linoleic acid in rat hepatoma dRLh-84 cells by oleic or palmitoleic acid. *Cancer Lett* 2003; 196:187-196.
 81. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC: Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 8:996-1002.
 82. De Cos Blanco AI: Estrategia nutricional en el paciente oncológico: ¿nutrición enteral o parenteral?. *Nutrición Clínica* 2004; 24:58-60.
 83. Camarero E: Necesidades y recomendaciones dietéticas en el paciente oncológico. *Nutrición Clínica* 2004; 24:36-38.
 84. De Luis D, Cabezas G, Terroba C, Aller R, Cuéllar L: Nutrición enteral con una fórmula suplementada con arginina, nucleótidos y aceite de pescado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Nutrición Clínica* 2000; 20:17-22.
 85. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA: Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr* 2005; 24:55-65.
 86. Giralt J: Soporte nutricional: objetivos y justificación. *Nutrición Clínica* 2004; 24:33-35.
 87. Souba WW: Nutritional support. *N Engl J Med* 1997; 336:41-48.
 88. Philpott M, Ferguson LR: Immunonutrition and cancer. *Mutat Res* 2004; 551:29-42.
 89. Grimble RF: Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:216-222.
 90. Fujiki H, Suganuma M, Imai K, Nakachi K: Green tea: cancer preventive beverage and/or drug. *Cancer Letters* 2002; 188:9-13.
 91. Gómez Candela C: Soporte nutricional ¿convencional o específico? *Nutrición Clínica* 2004; 24:45-50.
 92. Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW y cols.: Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia. *Gut* 2003; 53:1479-1486.
 93. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC: Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci* 2000; 98:389-99.
 94. Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ y cols.: Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001; 40:118-124.
 95. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA: Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92:215-221.

Artículo

El Índice glicémico. Una controversia actual

A. Arteaga Llona

Pontificia Universidad Católica de Santiago de Chile. Facultad de Medicina. Departamento de Diabetes, Nutrición y Metabolismo.

Resumen

En el momento actual existe una fuerte controversia acerca de la utilización clínica del Índice Glicémico (IG) y de la Carga Glicémica (CG) en el manejo dietético de la Diabetes Mellitus (DM) y en la prevención de patologías crónicas no transmisibles como la DM, Obesidad, Resistencia Insulínica (RI), patología cardiovascular y neoplasias.

Se define el concepto de IG y CG de los alimentos y de la dieta. Se señala que a pesar de existir información bromatológica completa respecto al IG y CG de los alimentos, se considera que su uso clínico como indicador es prematuro debido a su falta de estandarización a su alta variabilidad y a su baja reproducibilidad. Se analizan las causales de su variabilidad.

Se analiza la información clínica y epidemiológica reciente y relevante por la calidad de los estudios, acerca, de la relación entre IG y CG, con el manejo de la DM, RI, obesidad, neoplasia y patología cardiovascular.

Se concluye que si bien existe información contradictoria, no existen evidencias suficientes y concordantes, a largo plazo para avalar la utilización del IG y CG de los alimentos en la prevención de patologías crónicas no transmisibles.

Se señala que en el manejo clínico dietético de la DM, la reducción del aporte global de hidratos de carbono sigue siendo la estrategia fundamental aceptándose que la utilización del concepto de IG de los alimentos o de la dieta puede entregar un beneficio adicional.

Se destaca mejores asociaciones de la CG en relación al IG con el control de la DM y prevención de la RI.

Se sugiere en el momento actual recomendar los alimentos con IG y CG baja dentro del contexto de una dieta saludable, sin llegar a la prescripción detallada que significa una acción compleja no justificable.

(Nutr Hosp 2006, 21:55-60)

Palabras clave: *Índice glicémico. Carga glicémica. Diabetes mellitus. Resistencia insulínica. Obesidad. Patologías cardiovasculares. Neoplasias.*

THE GLICEMIC INDEX. A CURRENT CONTROVERSY

Abstract

The nutrition community is divided over the role of the Glycemic Index (GI) or Glycemic Load (GL) in the dietetic management of Diabetes Mellitus (DM) and in the prevention of chronic diseases as DM, Obesity, Insulin Resistance (IR), Cardiovascular diseases and Cancer.

The concept of GI and GL of food and diet is defined. Methodological problems are analyzed: poor standardization, bad reproducibility and high variability. The factors that determine the food glycemic index and the causes of its variability are analyzed.

Recent and qualified clinical and epidemiological evidences about the relation between the GI and GL of food and diet, on the management of DM, and prevention of Obesity, DM, RI, Cardiovascular disease and Cancer, are discussed. It is concluded that there are insufficient evidences of clinical efficacy in the use of this concept for the prevention of Obesity, IR, Cardiovascular diseases and Cancer.

In relation to the treatment of DM, ADA states that the most important dietetic tool is the reduction of the total amount of carbohydrates, but accepts that the use of the GI could give additional benefits.

Although the GI has the potential to be a valuable clinical tool.

For now consumers should focus on eating a diet plant-based, with a variety of vegetables, fruits, whole grain and legumes. At the moment we must be cautious in making dietary changes based solely on this concept.

(Nutr Hosp 2006, 21:55-60)

Key words: *Glycemic index. Glycemic load. Diabetes mellitus. Obesity. Cardiovascular diseases. Cancer.*

Introducción

Los hidratos de carbono constituyen la principal fuente de energía de la dieta humana. Originalmente las recomendaciones de su consumo se estimaron en base al requerimiento energético total, considerando los requerimientos proteicos y lipídicos. Solo a fines de siglo pasado, en la década de los 80 se comenzaron a estudiar los efectos biológicos de los hidratos de carbono sobre la salud humana a nivel poblacional y en grupos con requerimientos especiales como diabéticos, dislipidémicos y obesos.

El índice glicémico (IG) fue concebido y comunicado el año 1981 por David Jenkins y cols., en la Universidad de Toronto Canadá, como un arma para el manejo dietético de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1). En base al concepto de que los hidratos de carbono simples (mono y disacáridos) inducían un incremento de la glicemia más rápido y mayor que los complejos (polisacáridos) y que los distintos alimentos independiente de su contenido total, presentaban una diferente proporción de hidratos de carbono simples y complejos¹.

Desde hace 20 años existe un acalorado debate, entre los que apoyan el uso del IG como un arma para controlar la glicemia y prevenir las enfermedades crónica no transmisibles y otros que señalan problemas metodológicos relacionados con los indicadores para evaluarlo y evidencias insuficientes para afirmar los beneficios de su aplicación sobre la salud a largo plazo.

Aún más, recientemente se han refutados los fundamentos inicialmente esgrimidos por Jenkins para enunciar el concepto de IG, considerándolos como una sobre-simplificación, sugiriendo que la respuesta glicémica e insulinémica frente a una carga oral de hidratos de carbono contenidos en un alimento, representa la respuesta del organismo a diferentes características físicas y químicas del alimento, entre las cuales, entre otras, está el tipo de hidratos de carbono³.

Es muy posible que en el área de las relaciones entre nutrición y patologías crónicas no transmisibles, nunca logremos evidencias irrefutables y consistente, ya que el diseño óptimo para lograrlas son los estudios poblacionales prospectivos, aleatorizados, casos-control, controlados y con una población suficiente para alcanzar potencia estadística. Como podemos ver conseguir una población que realice cambios de hábitos alimentarios persistentes a través del tiempo, y una control sin ellos, es casi una utopía. Aún más, se deben tomar en cuenta otras consideraciones como las interacciones de los alimentos en una dieta mixta y la multifactorialidad de las patologías crónicas no transmisibles, en que la dieta es uno de los factores etiopatogénicos.

¿Qué es el índice glicémico?

El IG categoriza a los alimentos que contienen hidratos de carbono en relación a su capacidad de incrementar los niveles de glicemia (velocidad y mag-

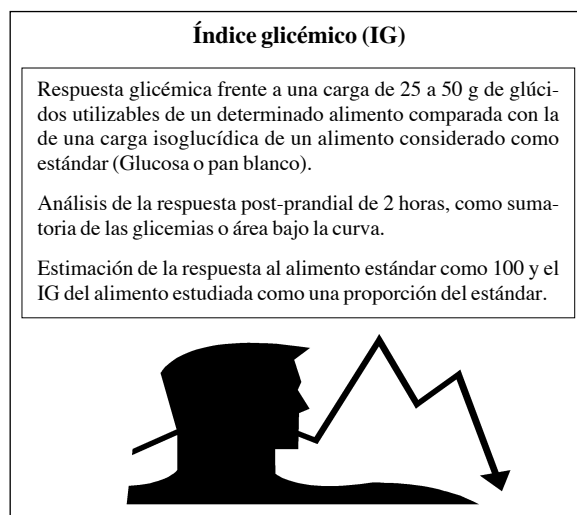


Fig. 1.—¿Qué es el índice glicémico (IG)?

nitud). Se mide comparando el incremento de la glicemia inducido por un alimento aislado, en condiciones isoglucídicas (50 g hidratos de carbono), con el inducido por un alimento de referencia, siendo los más utilizados una solución de glucosa pura o el pan blanco. La comparación de las sumatorias de los valores de glicemia o el área bajo la curva en las dos horas siguientes a la ingesta del alimento estudiado con los cambios observados con el alimento elegido como referencia, define el IG.

A la respuesta frente al alimento utilizado como referencia, se le da el valor de 100, y todos los alimentos se comparan con este valor, usando como expresión el valor porcentual¹ (fig. 1).

Los valores del IG se agrupan en tres categorías. IG alto ≥ 70 , IG intermedio 56-69, IG bajo de 0-55.

En el año 2002, Foster y cols., publicaron una tabla Internacional de valores de IG y de carga glicémica de los alimentos (CG)⁴, con la finalidad de iniciar su evaluación y eventual aplicación a nivel poblacional y clínico.

El IG es el producto de una serie de factores físicos y químicos que interactúan en el alimento entre los que destacan: las técnicas de procesamiento (molienda y congelación), culinarias (calor, agua y tiempo de preparación), tipo de almidones (amilosa y amilopeptinas), contenido de fibra, tipo de hidratos de carbono, contenido de grasas, y acidez (utilización de vinagre y jugo de limón)⁵.

Existen evidencias que el IG de un alimento difiere cuando se mide en forma aislada o en el contexto de una comida mixta, forma esta última, como, el ser humano consume habitualmente los alimentos⁶.

Flint y cols., en un estudio en 14 individuos⁷ demostraron que el IG de una comida mixta (desayuno) calculada por tabla no predice el GI real medido y, aún más, observaron que los hidratos de carbono no juegan un papel importante en la determinación del IG de una comida mixta (fig. 2).

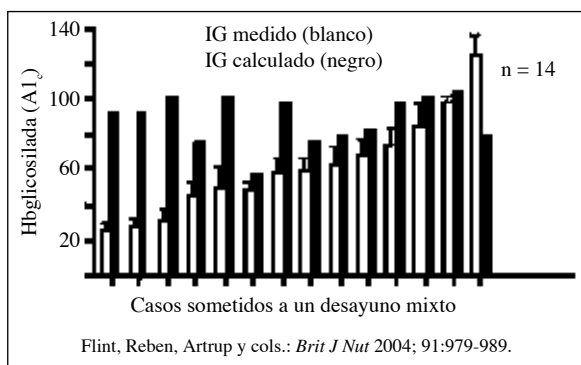


Fig. 2.—Índice glicémico estimado y medido en 14 sujetos sometidos a un desayuno de prueba.

Existen una serie de razones que explican el porqué el IG es tan controvertido: la gran variabilidad de la respuesta en la misma persona y entre individuos, por no tomar en cuenta la cantidad de glúcidos presentes en el alimento, por el hecho que la asociación con otro alimento en la dieta mixta cambia los resultados, por la falta de estandarización de la técnica y el uso de diferentes estándares de referencia y porque en ocasiones la aplicación de este concepto lleva a recomendaciones nutricionales desequilibradas².

En 1997 un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard, Salmeron y cols.⁸, definieron un nuevo concepto, el de la carga glicémica (CG) que cuantifica el impacto de una porción habitual de un alimento con determinado IG. Su estimación puede hacerse según la siguiente fórmula $CG = IG \times \text{contenido neto de hidratos de carbono por porción en g/100}$, los valores resultantes han sido categorizados CG alta ≥ 20 , CG media 11-19 y CG baja ≤ 10 .

En la tabla I se exponen las diferencias que existen entre el IG y CG de determinados alimentos.

Índice glicémico y salud

Se ha postulado que una dieta con GI alto, llevaría a un incremento de los niveles de glucosa e insulina séri-

Tabla I			
Diferencia entre el índice glicémico (IG) y la carga glicémica (CG) de alimentos seleccionados			
	IG bajo	IG medio	IG alto
CG baja	Cereales integrales Maní Fresas (frutillas)	Veterana Piñas Melones	Palomitas de maíz Sandía Pan integral
CG media	Plátanos Fetuccini Pan blanco	Cereales refinados Camote Arroz integral	Cerezas Harina tostada
CG alta	Fideos Macarrones Espaguetis	Cuscus Arroz refinado	Papas Cornflakes

ca y a través de ello induciría patologías como obesidad, diabetes Mellitus (DM), cardiovasculares y cáncer. Si bien esta teoría es interesante, y merece ser investigada, aún no ha sido probada.

Índice glicémico y control de la diabetes mellitus

La Asociación de Diabetes Americana (ADA) en sus recomendaciones para el año 2005⁹ señala textualmente: “La cantidad total de hidratos de carbono consumidos constituye el mejor predictor de la respuesta glicémica, y se mantiene como una estrategia clave para el manejo dietético de los pacientes con DM, sin embargo un meta-análisis reciente de trabajos casos-controles, aleatorizados, muestra que el IG puede aportar beneficios adicionales al control de la DM”.

En la figura 3 se expone el resultado del meta-análisis publicado¹⁰, en que se expresa el control de la DM a través del % de cambio de la hemoglobina glicosilada A_{1c} . En 11 estudios, con un máximo de 12 meses de observación, con dietas entre 40-60% de las calorías como glúcidos, estratificados con IG alto y bajo. Las diferencias medias ponderadas demuestran que los sujetos que consumían dietas con IG bajos tenían una significativa mayor reducción de la hemoglobina glicosilada (8,0 a 7,2%) que la observada para los que consumían una dieta con IG alto.

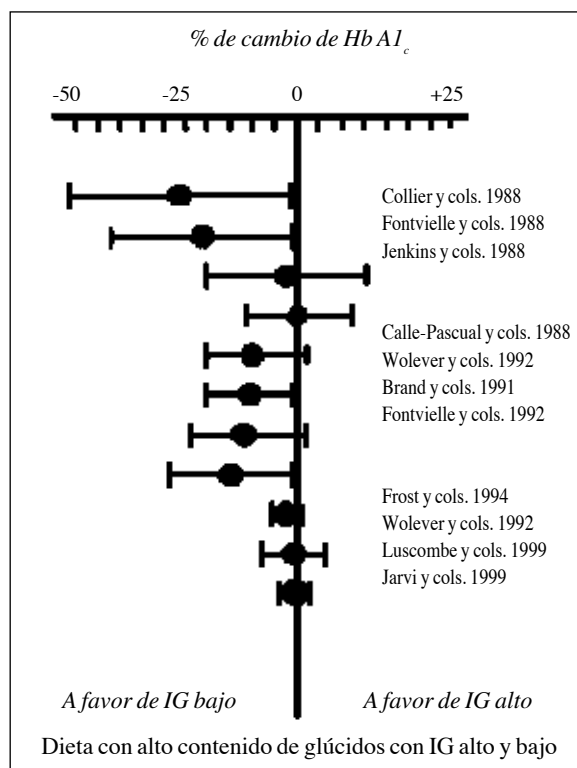


Fig. 3.—Meta-análisis. Cambios en la hemoglobina glicosilada en sujetos diabéticos sometidos a una dieta con IG alto y bajo.

Índice glicémico, carga glicémica y resistencia insulínica

Se ha postulado que una dieta con IG alto, induciría resistencia insulínica (RI), al asociarse con mayores niveles insulínicos de respuesta a una carga de glucosa.

En la figura 4 se muestra la ausencia de correlación significativa entre el índice glicémico de la dieta y el índice insulínico (expresión de resistencia insulínica) en 13 individuos, lo que tiende a rechazar la hipótesis de que el IG pudiera inducir resistencia insulínica⁷.

Existen dos estudios recientes de cohorte observacionales que relacionan la ingesta de hidratos de carbono: cantidad, IG y CG, con HOMA-IR (indicador de resistencia insulínica— *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*).

Uno de ellos publicado el 2004, en que se analiza un corte de la cohorte de Framingham¹⁴, en que se asocian las medianas expresadas en quintiles, de la cantidad absoluta de hidratos de carbono ingeridos, del IG y CG de la dieta, con los niveles de HOMA-IR como expresión de resistencia insulínica (RI). En la tabla II se presentan los resultados, en donde es posible observar una asociación significativa positiva entre IG y CG de la dieta y HOMA-IR, lo que apoyaría la hipótesis de que el IG o CG altos inducirían RI.

Sin embargo, al año siguiente 2005 se publica otro estudio. Inter 99¹⁵, con 5.675 sujetos, en que analiza el grado de asociación entre el IG, CG, cantidad de hidratos de carbono, de sacarosa, de glucosa, de fructosa y de lactosa de la dieta y el HOMA-IR no ajustado y ajustado por edad, sexo, actividad física, índice de masa corporal (IMC) e ingesta alcohólica. Como se puede ver en la tabla IV no se apreció una asociación significativa entre IG y HOMA-IR ajustado, en contraste con asociaciones positivas y significativas para CG, nivel de ingesta absoluta (g) de hidratos de carbono totales, monosacáridos, glucosa, lactosa y de fructosa de la dieta.

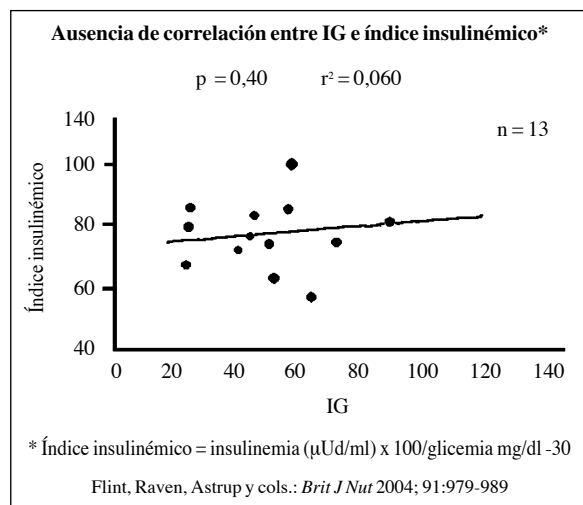


Fig. 4.—Correlación entre el índice glicémico de un alimento con el índice insulínico* de respuesta en 13 sujetos.

Tabla II

Análisis ajustado de la ingesta de hidratos de carbono como: cantidad absoluta, índice glicémico (IG), y carga glicémica (CG) en quintiles, con el HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina) en la cohorte de Framingham

Quintiles	1	2	3	4	5	p
N.º casos	566	567	567	567	567	
Mediana Ingesta día (g/día)	179	207	226	244	272	0,520
Promedio HOMA-IR	6,8	6,7	6,6	6,7	6,9	
OR HOMA-IR	1,0	0,90	0,76	1,03	0,92	
Índice glicémico	72	76	78	81	84	<0,001
Promedio HOMA-IR	6,4	6,7	6,8	6,8	7,0	
OR HOMA-IR	1,0	1,17	1,21	1,19	0,82	
Carga glicémica	13,1	15,8	17,4	19,0	22,0	0,030
Promedio HOMA-IR	6,4	6,5	6,7	6,8	7,0	
OR HOMA-IR	1,0	0,74	0,71	1,0	0,82	

*McKeown NM y cols.: *Diabetes Care* 2004; 27:358.

En la actualidad se concluye que a pesar de haberse demostrado en algunos estudios una asociación entre IG alto y RI y que la RI pudiera atenuarse al usar una dieta con IG bajo¹⁶. Se estima que no existen evidencias científicas calificadas para afirmar que el IG alto pueda a largo plazo inducir RI. Se estima que por el momento se debe considerar a la RI como consecuencia de interacción de factores genéticos y ambientales, resaltando entre estos últimos a la adiposidad abdominal y nivel de actividad física^{17,18}.

Índice glicémico y obesidad

Los estudios que relacionan IG y regulación del peso corporal, han sido ejecutados en grupos pequeños de población y por un corto período de tiempo. No existen estudios a largo plazo.

Se ha sugerido un rol del IG de la dieta sobre la saciedad, pero los resultados son controvertidos¹⁹; igualmente se ha sugerido que los individuos con sobrepeso al ser tratados con una dieta con IG bajo, tendrían una mayor reducción de peso y grasa comparados con aquellos que utilizan una dieta con IG alto²⁰.

Pese a la tendencia de culpar al IG de la dieta por nuestro sobrepeso, no existen dudas que factores genéticos, de estilo de vida, de hábitos de alimentación y psicológicos, impactan la regulación del peso corporal y por el momento, si es que tiene alguna influencia, el IG de la dieta sería un factor más en la etiopatogenia multifactorial de la obesidad.

Índice glicémico y patología circulatoria

Las patologías circulatorias obedecen a una etiología multifactorial. A pesar de la identificación de numerosos factores asociados a la incidencia de patolo-

Tabla III
Índice glicémico (IG), carga glicémica (CG), e ingesta de glúcidos simples y resistencia insulínica (HOMA-IR)
(Estudio Inter 99)

Variables Exploratorias	HOMA no ajustado (95% CI)	Variables Dependientes		
		P	HOMA-IR ajustado* (95% CI)	P
IG (por 10 Uds.)	1,02 (0,99-1,04)	0,230	1,01 (0,99-1,03)	0,315
CG (por 30 Uds.)	0,99 (0,96-1,03)	0,021	0,99 (0,99-1,00)	0,047
Hidratos de carbono (por 3 E%)	1,00 (0,99-1,00)	0,058	0,90 (0,99-1,00)	0,011
Sacarosa (por 1 E%)	1,00 (0,98-1,00)	0,147	1,00 (1,00-1,00)	0,444
Glucosa (por 1 E%)	0,90 (0,98-1,00)	0,020	0,98 (0,97-0,99)	0,001
Fructosa (por 1 E%)	0,99 (0,98-1,00)	0,020	0,98 (0,97-0,99)	0,002
Lactosa (por 1 E%)	1,02 (1,01-1,03)	0,000	1,02 (1,01-1,03)	0,000

*Ajustada por: edad, sexo, IMC, ingesta energética, actividad física y perímetro abdominal.
 Ref. E. Lau y cols.: *Diabetes Care* 2005.

gía circulatoria, un meta-análisis reciente de la mayoría de los estudios válidos de observación poblacional concluye que los factores de riesgo identificados como modificables mayores explican más del 80% de la incidencia de patología coronaria. Destacan entre ellos a las dislipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la DM²¹⁻²³. En forma reciente entre los factores emergentes se ha destacado el síndrome metabólico en el contexto de la IR.

Existen evidencias epidemiológicas prospectivas de que una elevada CG, se asocia a una mayor incidencia de cardiopatía coronaria en un estudio de 75.000 mujeres con edades entre 38-63 años, seguidas por 10 años, después de ajustar por edad, energía total consumida, presión arterial y tabaquismo. El riesgo relativo (RR) fue 2 veces mayor en aquellas mujeres con IMC < 29 kg/m², lo que sugiere una relación entre la CG e IMC. Este estudio ha sido criticado por la metodología de la encuesta alimentaria utilizada para determinar la CG²⁴.

El estudio del NHANES 2 en 14.000 participantes, demostró que una elevada CG e IG, se asociaba significativamente a una reducción de los niveles de colesterol-HDL (c-HDL)²⁵, ello ha sido corroborado en estudios clínicos de intervención en que la substitución de alimentos con IG bajo por IG alto eleva los niveles de triglicéridos séricos en 15-35% y reduce los niveles de cHDL, en una dieta hipograsa e hiperglucídica. Sin embargo en un estudio epidemiológico prospectivo observacional, en 4.000 hombres holandeses, no se encontró una asociación significativa entre IG de la dieta y niveles de lípidos²⁶.

Se ha sugerido que una dieta con IG alto, al condicionar una respuesta glicémica postprandial mayor induciría estrés oxidativo. Prueba de ello es la demostración de una reducción de la capacidad antioxidante del suero y un incremento de radicales libres al utilizar dietas con GI alto. Esta situación a su vez llevaría a una disfunción endotelial con sus consecuencias: elevación de la presión arterial, incremento de la reactividad

inflamatoria, de la trombogénesis y de la proliferación celular endotelial, factores todos ellos involucrados en la aterotrombosis¹³.

Pese a toda la información existente, no existen evidencias de que una intervención: reducción del IG y CG, de la ingesta de hidratos de carbono, a largo plazo modifique la incidencia de patología circulatoria.

Índice glicémico y cáncer

Se ha sugerido que las dietas con GI alto inducen una mayor respuesta insulínica, lo que contribuiría a mantener niveles altos de insulina circulante y de factores de crecimiento análogos a la insulina (IGF), los que a su vez podrían incrementar el riesgo de ciertos cánceres como de mama y colon²⁷.

Los estudios poblacionales observacionales, además de contener graves problemas de diseño, como ya se señaló anteriormente, son totalmente controversiales²⁸⁻³¹.

En conclusión, a pesar de que el IG tiene la potencialidad de poder llegar a ser útil como una herramienta clínica, se requiere más investigación para justificar su uso. Para poder aclarar la controversia actual, se requieren más estudios clínicos de larga duración.

“Por el momento se estima que debido a la insuficiencia de las evidencias de su eficacia clínica y poblacional, y de problemas metodológicos en su determinación, se recomienda al equipo de salud no hacer cambios en la dieta basados exclusivamente en este interesante concepto”. American Institute for Cancer Research (AICR) 2004.

Sin embargo, se estima justificado enfatizar el consumo de alimentos con IG bajo, dentro del contexto de la recomendación de una dieta saludable, aunque se considera innecesario realizar prescripciones detalladas basadas en el IG específico de cada alimento, dado su complejidad y controvertida eficacia.

Referencias

1. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM y cols.: Glycolic index of foods: a physiological basis for carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:362-6.
2. Xavier Pi-Sunyer F: Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (Supl.):290S-298S.
3. Nuttall FQ, Gannon M, Wald I, Ahmed M: Plasma glucose and insulin profile in normal subjects ingesting diets of varying carbohydrates and protein content. *J Am Coll Nutr* 1985; 4:437-450.
4. Foster-Powell K, Holt SH & Brand-Miller JC: International tables of glycemic index and glycemic loads values. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:5-56.
5. Miller Jones J: Contradictions and challenges- A look at the glycemic index Wheat Foods Council, 2002: October 1-12.
6. Chew I, Brand JC, Thorburn AW, Truswel AS: Application of glycemic index to mixed meal. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:53-56.
7. Flint A, Moller BK, Raben A, Pedersen D, Tetens I y cols.: The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composed breakfast meal. *Brit J Nutr* 2004; 91:979-989.
8. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA Wing AL y cols.: Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20:545-50.
9. ADA Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2005; 28:S1-S79.
10. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S: Low glycemic index in the management of Diabetes a meta-analysis of randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26:2261-2267.
11. Frost G, Keogh B, Smith D, Akinsanya K, Leeds A: The effect of low glycemic carbohydrates on insulin and glucose response *in vivo* and *in vitro* in patients with coronary heart disease. *Metabolism* 1996; 45:669-672.
12. Kiens B & Richter EA: Types of carbohydrates in an ordinary diet affect insulin action and muscle substrate in human. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:47-53.
13. Ludwig DDS: The glycemic index physiological mechanism related to obesity, diabetes and cardiovascular diseases. *JAMA* 2002; 287:2414-2423.
14. McKeown NM, Meigs JG, Liu S, Saltzman E, Wilson PWF, Jacques P: Carbohydrates Nutrition, Insulin Resistance, and the prevalence of the metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27:538-546.
15. Lau C, Faerch K, Glumer C, Tetens I, Pedersen O, Cartensen B y cols.: Dietary glycemic index, glycemic load, simple sugars and Insulin Resistance: the Inter 99 Study. *Diabetes Care* 2005; 28:1397-1403.
16. Daly ME, Vale CV, Walker M, Alberti KG, Mathers JK: Dietary carbohydrates and insulin sensitivity. A review of evidences and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1072-1085.
17. Groop L: Genetic of the metabolic syndrome. *Brit J Nutr* 2000; 83 (Supl. 1):S39-S48.
18. Expert Panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adult (ATP III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
19. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, MacGuckin BG, Brill C, Mohammed S y cols.: A randomized trial of a low carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348:2082-2090.
20. Brand-Miller JC, Holt SHA, Pawlak DB, McMillan J: Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (Supl. 1): S261-S285.
21. Greenland Ph, Knoll MD, Stamler J y cols.: Major Risk Factors as Antecedent of fatal o non-fatal coronary disease events. *JAMA* 2003; 290:891-897.
22. Khot UN, Koht MB, Bajzer ChT y cols.: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003; 290:898-904.
23. Hackman DG & Anand SS: Emerging risk factors of atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidences. *JAMA* 2003; 290:932-940.
24. Liu S, Willet W, Stampfer MJ y cols.: A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1455-1461.
25. Ford ES & Liu S: Glycemic index and serum high -density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch Int Med* 2001; 161:572-576.
26. Van Dam RM, Visscher AW, Feskens EJ y cols.: Dietary glycemic index in relation with metabolic factors and incidence of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:726-731.
27. Augustine LS, Dal Masso L, La Vecchia C y cols.: Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk. A case control study. *Ann Oncol* 2001; 12:1533-1538.
28. Jonas CR, Mc Cullough MI, Teras LR y cols.: Dietary glycemic index, glycemic load and incident breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:573-577.
29. Slattery MI, Benson J, Berry TD y cols.: Dietary sugar and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1997; 6:677-685.
30. Franceschi S, Del Maso L, Augustin LS y cols.: Dietary glycemic load and colorectal cancer risk. *Ann Oncol* 2001; 12:173-178.
31. Giovannucci E: Insulin like grow factor-1 (IGF1) and binding protein 3, and risk of cancer. *Horm Res* 1999; 51 (Supl.):34-51.

Artículo

La fibra dietética

E. Escudero Álvarez y P. González Sánchez

Unidad de Dietética y Nutrición. Hospital La Fuenfría. Madrid.

Resumen

Actualmente y después de treinta años de investigación, la fibra dietética forma parte de lo que se considera una dieta saludable. No existe todavía una definición única que englobe los distintos componentes de la fibra dietética y sus funciones. Los factores mayoritarios de la fibra son los hidratos de carbono complejos y la lignina, aunque nuevos productos pueden ser, en el futuro, incluidos en el concepto de fibra. Las fibras dietéticas alcanzan el intestino grueso y son atacadas por la microflora colónica, dando como productos de fermentación ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, dióxido de carbono y metano. Los ácidos grasos de cadena corta representan no solo una forma de recuperar energía, sino que van a estar implicados en otras funciones beneficiosas para el organismo humano. Aunque no existen todavía datos concluyentes sobre la recomendación de los distintos tipos de fibra, sigue siendo adecuado indicar una dieta que aporte de 20-35 g/día de fibra de diferentes fuentes. Existe consenso en recomendar mezcla de fibras o fibra tipo polisacárido de soja en el estreñimiento. Hay pocos datos concluyentes, todavía, acerca del beneficio de la fibra en la prevención del cáncer colorrectal y la enfermedad cardiovascular. Pero una ingesta rica en fibra es recomendable desde los primeros años de la vida, ya que a menudo va acompañada de un estilo de vida que a largo plazo ayuda a controlar otros factores de riesgo.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:61-72)

Palabras clave: *Fibra dietética. Flora colónica. Fermentación. Ácidos grasos de cadena corta.*

Introducción

El interés por la fibra en nutrición humana aparece con fuerza a partir de los trabajos de Burkitt y cols., que se interesan por la relación que parece existir entre el consumo inadecuado de fibra y el aumento progresivo de enfermedades degenerativas en las sociedades desarrolladas¹.

Correspondencia: Elena Escudero.
Unidad de Dietética y Nutrición.
Hospital La Fuenfría.
Ctra. Las Dehesas, s/n.
28470 Cercedilla (Madrid).
E-mail: eescudero.hfff@salud.madrid.org

DIETARY FIBRE

Abstract

Currently and after 30 years of research, dietary fibre is part of what is considered a healthy diet. There is no single definition yet comprising the different components of dietary fibre and its functions. The main factors of fibre are complex carbohydrates and lignin, although new products may be included in the future within the concept of fibre.

Dietary fibres reach the large bowel and are attacked by colonic microflora, yielding short chain fatty acids, hydrogen, carbon dioxide, and methane as fermentation products.

Short chain fatty acids represent a way of recovering energy and they are also implicated in other beneficial functions for the human organism.

Although there are no yet conclusive data on recommendations of different types of fibre, it is still appropriate to indicate a diet providing 20-35 g/day of fibre from different sources.

There is a consensus to recommend a mixture of fibres or fibre like soybean polysaccharide for constipation. There are few conclusive data, still, on the benefit of fibre on prevention of colorectal cancer and cardiovascular disease. However, a fibre-rich diet is recommended from early years of life since it is often associated to a lifestyle that in the long term helps controlling other risk factors.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:61-72)

Key words: *Dietary fibre. Colonic Flora. Fermentation. Short chain fatty acids.*

La fermentación de la fibra, por parte de las bacterias colónicas, va a tener efectos beneficiosos tanto directos como indirectos para la salud.

Se sabe que la flora intestinal coloniza el tracto del niño desde los primeros días de su nacimiento, como consecuencia del contacto con el ambiente. Va a ir cambiando a lo largo del tiempo por diversos factores externos como la dieta, medicación, clima, estrés etc., aunque se mantiene en relativo equilibrio en el individuo sano hasta edades avanzadas.

Existe una clara relación entre la actividad biológica de las bacterias, los metabolitos producidos en la fermentación de la fibra y la fisiología del ser humano.

Debido a los beneficios que pudieran derivarse de la manipulación de la flora intestinal a través de la ingestión de algunos tipos de fibra, se abren unas espléndidas perspectivas en investigación, que probablemente se traduzcan en nuevas y más concretas recomendaciones en los próximos años.

Definición de fibra

La fibra dietética se reconoce hoy, como un elemento importante para la nutrición sana. No es una entidad homogénea y probablemente con los conocimientos actuales tal vez sería más adecuado hablar de fibras en plural. No existe una definición universal ni tampoco un método analítico que mida todos los componentes alimentarios que ejercen los efectos fisiológicos de la fibra. Según Rojas Hidalgo, “la fibra no es una sustancia, sino un concepto, más aun, una serie de conceptos diferentes en la mente del botánico, químico, fisiólogo, nutriólogo o gastroenterólogo”.

Tras la definición de Trowel³ se han considerado fibras dietéticas a los polisacáridos vegetales y la lignina, que son resistentes a la hidrólisis por los enzimas digestivos del ser humano.

A medida que han ido aumentando los conocimientos sobre la fibra tanto a nivel estructural como en sus efectos fisiológicos, se han dado otras definiciones que amplían el concepto de fibra.

La American Association of Cereal Chemist (2001) define: “la fibra dietética es la parte comestible de las

plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso. La fibra dietética incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias asociadas de la planta. Las fibras dietéticas promueven efectos beneficiosos fisiológicos como el laxante, y/o atenúa los niveles de colesterol en sangre y/o atenúa la glucosa en sangre”.

Una definición más reciente⁴, añade a la definición previa de fibra dietética el concepto nuevo de fibra funcional o añadida que incluye otros hidratos de carbono absorbibles como el almidón resistente, la inulina, diversos oligosacáridos y disacáridos como la lactulosa. Hablaríamos entonces de fibra total como la suma de fibra dietética más fibra funcional.

Desde un punto de vista clínico, probablemente son los efectos fisiológicos o biológicos de la fibra y por tanto su aplicación preventiva o terapéutica los que van a tener mayor importancia.

Resumiríamos diciendo que son sustancias de origen vegetal, hidratos de carbono o derivados de los mismos excepto la lignina que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivos humanos y llegan intactos al colon donde algunos pueden ser hidrolizados y fermentados por la flora colónica.

Componentes de la fibra

Con las nuevas definiciones, el número de sustancias que se incluyen en el concepto de fibra ha aumentado y



Fig. 1.—Clasificación de la fibra dietética. Ha MA (5).

es probable que la investigación que se está llevando a cabo en este campo permita que nuevos productos puedan ser incluidos en el concepto de fibra dietética.

La clasificación propuesta por Ha MA⁵ recoge de forma global los conocimientos actuales que permiten una ordenación conceptual (fig. 1).

Los principales componentes serían:

Polisacáridos no almidón

Los polisacáridos son todos los polímeros de carbohidratos que contienen al menos veinte residuos de monosacáridos. El almidón digerido y absorbido en el intestino delgado es un polisacárido, por ello se utiliza el término polisacáridos no almidón para aquellos que llegan al colon y poseen los efectos fisiológicos de la fibra. Podríamos clasificarlos en celulosa, β -glucanos, hemicelulosas, pectinas y análogos, gomas y mucílagos (tabla I).

Oligosacáridos resistentes

Hidratos de carbono con un nivel de polimerización menor, tienen de tres a diez moléculas de monosacáridos. Se dividen en fructooligosacáridos (FOS) e inulina, galactooligosacáridos (GOS), xilooligosacáridos (XOS), isomaltooligosacáridos (IMOS) (tabla II).

Ligninas

No es un polisacárido sino polímeros que resultan de la unión de varios alcoholes fenilpropiólicos; contribuyen a dar rigidez a la pared celular haciéndola resistente a impactos y flexiones. La lignificación de los tejidos también permite mayor resistencia al ataque de los microorganismos.

La lignina no se digiere ni se absorbe ni tampoco es atacada por la microflora bacteriana del colon.

Una de sus propiedades más interesantes es su capacidad de unirse a los ácidos biliares y al colesterol retrasando o disminuyendo su absorción en el intestino delgado.

Tabla II
Oligosacáridos resistentes

- *Fructooligosacáridos (FOS):*
 - Levanos. Fuente: producido por bacterias.
 - Inulina (contiene más de 10 monómeros)
Fuente: Achicón, cebolla, ajo, alcachofa.
- *Galactooligosacáridos (GOS):*
 - Fuente: leche de vaca, legumbres.
- *Xilooligosacáridos (XOS):*
 - Fuente: frutas, verduras, miel y leche.
- *Isomaltosoligosacáridos (IMOS):*
 - Fuente: salsa de soja, sake, miel.

La lignina es un componente alimentario menor. Muchas verduras, hortalizas y frutas contienen un 0,3% de lignina, en especial en estado de maduración. El salvado de cereales puede llegar a un 3% de contenido en lignina.

Sustancias asociadas a polisacáridos no almidón

Poliésteres de ácidos grasos e hidroxiácidos de cadena larga y fenoles.

Los más importantes son la suberina y la cutina.

Se encuentran en la parte externa de los vegetales, junto con las ceras, como cubierta hidrófoba⁶.

Almidones resistentes

Son la suma del almidón y de sus productos de degradación que no son absorbidos en el intestino delgado de los individuos sanos⁷.

Se dividen en cuatro tipos:

- *Tipo 1 o AR1 (atrapado):* se encuentran en los granos de cereales y en las legumbres.
- *Tipo 2 o AR2 (cristalizado):* no puede ser atacado enzimáticamente si antes no se gelatiniza. Sus fuentes son las patatas crudas, plátano verde y la harina de maíz.

Tabla I
Polisacáridos no almidón

- *Celulosa:* Compuesto más abundante de las paredes vegetales.
Fuentes: verduras, frutas, frutos secos y cereales (salvado).
- *β -Glucanos:* Fuente: vegetales
- *Hemicelulosa:* Se encuentran asociados a la celulosa como constituyente de las paredes.
Fuente: Vegetales y salvado
- *Peptina y análogos:* Se encuentran en la laminilla media de la pared de las células vegetales
Fuente: Cítricos y la manzana.
- *Gomas:* Proviene de la transformación de polisacáridos de la pared celular (traumatismo).
Fuente: Arábigo, karaya, tragacanto, gelana.
Algarrobo y guar (conceptualmente no son gomas auténticas).
- *Mucílagos:* Constituyentes celulares normales y con capacidad de retención hídrica.
Fuente: Semillas del plátano, flores de malva, semillas de lino y algas.

- *Tipo 3 o AR3* (retrogradado): almidón que cambia su conformación ante fenómenos como el calor o el frío. Al calentar el almidón en presencia de agua se produce una distorsión de las cadenas polisacáridos adquiriendo una conformación al azar, este proceso se denomina gelatinización. Al enfriarse comienza un proceso de recristalización, llamado retrogradación. Este fenómeno es responsable por ejemplo del endurecimiento del pan. Sus fuentes son pan, copos de cereales, patatas cocidas y enfriadas y alimentos precocinados.
- *Tipo 4 o AR4* (modificado): almidón modificado químicamente de forma industrial. Se encuentra en los alimentos procesados como pasteles, aliños industriales y alimentos infantiles. Estudios recientes señalan que la cantidad de almidón que alcanza el intestino grueso puede ser de 4 a 5 g/día, aunque en países donde la ingesta de hidratos de carbono es mayor, esta cantidad puede ser más elevada. Este almidón se comporta en el colon como un sustrato importante para la fermentación bacteriana colónica.

- Curdlan, Escleroglucano y análogos.
- Oligosacáridos sintéticos.

Fibras de origen animal

Sustancias análogos a los hidratos de carbono que se encuentran principalmente en alimentos de origen animal. Serían:

- Quitina y Quitosán: forman parte del esqueleto de los crustáceos y de la membrana celular de ciertos hongos.
- Colágeno.
- Condroitina.

Algunas sustancias que pueden ser incluidas como fibra dietética pero que todavía resultan controvertidas serían:

- polioles no absorbibles (manitol, sorbitol);
- algunos disacáridos y análogos no absorbibles;
- algunas sustancias vegetales (taninos, ácido fítico, saponinas).

Hidratos de carbono sintéticos

Son hidratos de carbono sintetizados artificialmente pero que tienen características de fibra dietética. Serían:

- Polidextrosa.
- Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa, Hidroximetilpropilcelulosa y otros derivados de la celulosa.

Propiedades de la fibra dietética

Aunque se considera que deben desaparecer de la nomenclatura sobre fibra términos como soluble/insoluble, fermentable/no fermentable y viscosa/no viscosa, estas propiedades son la base de sus beneficios fisiológicos.

Fibra	Lignina		Insoluble en agua ("fibra insoluble")
	Polisacáridos no almidónicos	Celulosa	
		Hemicelulosa (tipo B)	
	Hemicelulosa (tipo A) Pectinas Gomas Mucílagos Otros Polisacáridos	Soluble en agua ("fibra soluble")	
Sustancias análogas a la fibra	Inulina Fructooligosacáridos		En su mayoría soluble en agua
	Almidón resistente		
	Azúcares no digestibles		

Fig. 2.—Clasificación de la fibra según grado de hidrosolubilidad.

FIBRA

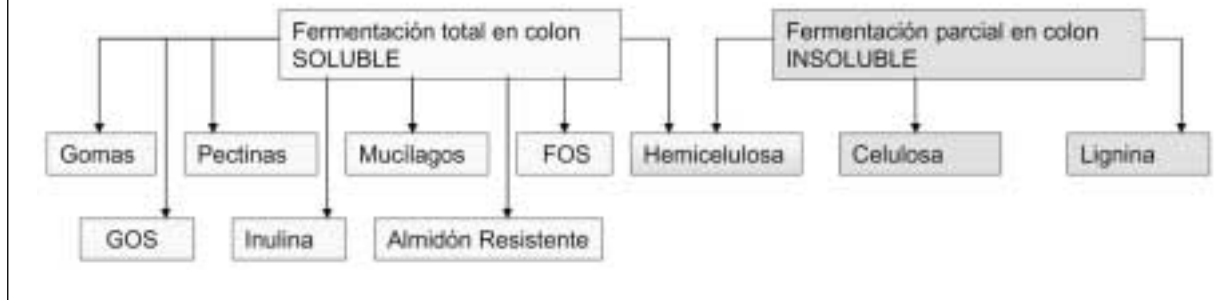


Fig. 3.—Clasificación de la fibra según grado de fermentabilidad. Tomada de García Peris. Apuntes sobre fibra.

cos por lo que desde un punto de vista práctico sería una clasificación apropiada, tal como lo plantea García Peris y cols., derivándose conceptos ampliamente aceptados como: fibra fermentable, soluble y viscosa y fibras escasamente fermentables, insolubles y no viscosas⁸.

Estas propiedades dependen de la composición de la fibra concreta que estemos administrando, no de la fibra en general.

El grado de solubilidad en agua es muy variable para las distintas fibras (fig. 2).

Las fibras solubles en contacto con el agua forman un retículo donde queda atrapada, originándose soluciones de gran viscosidad. Los efectos derivados de la viscosidad de la fibra son los responsables de sus acciones sobre el metabolismo lipídico, hidrocarbonado y en parte su potencial anticarcinogénico.

Las fibras insolubles o poco solubles son capaces de retener el agua en su matriz estructural formando mezclas de baja viscosidad; esto produce un aumento de la masa fecal que acelera el tránsito intestinal. Es la base para utilizar la fibra insoluble en el tratamiento y prevención de la constipación crónica. Por otra parte también contribuye a disminuir la concentración y el tiempo de contacto de potenciales carcinogénicos con la mucosa del colon⁹.

Parece que también el tamaño de la partícula de la fibra puede influir en su capacidad de captar agua; serán factores influyentes el procesado del alimento, como por ejemplo la molienda de cereales, y la masticación.

Asimismo es interesante resaltar que la retención hídrica se ve también afectada por los procesos de fermentación que puede sufrir la fibra dietética en el intestino grueso¹⁰.

Es probablemente la fermentabilidad, la propiedad más importante de un gran número de fibras, ya que de ella derivan multitud de efectos tanto locales como sistémicos.

La fermentabilidad está bastante relacionada con la solubilidad de cada fibra (fig. 3).

La fibra dietética llega al intestino grueso de forma inalterada y aquí las bacterias del colon, con sus numerosas enzimas de gran actividad metabólica, pueden digerirla en mayor o menor medida dependiendo de su estructura. Este proceso de digestión se produce en condiciones anaerobias, por lo que se denomina fermentación¹¹. En el colon se dan fundamentalmente dos tipos de fermentación: fermentación sacarolítica y fermentación proteolítica.

Los principales productos de la fermentación de la fibra son: ácidos grasos de cadena corta (AGCC), gases (hidrógeno, anhídrido carbónico y metano) y energía.

Los polímeros de glucosa son hidrolizados a monómeros por acción de las enzimas extracelulares de las bacterias del colon. El metabolismo continúa en la bacteria hasta la obtención de piruvato, a partir de la glucosa, en la vía metabólica de Embden-Meyerhoff. Este piruvato es convertido en ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acetato, propionato y butirato, en una proporción molar casi constante 60:25:15. En menor proporción también se producen: valerato, hexanoato, isobutirato e isovalerato. Se puede calcular por ejemplo que 64,5 moles de glúcidos fermentados producen 48 moles de acetato, 11 moles de propionato y 5 moles de butirato^{12,13} (fig. 4).

La fermentación proteolítica produce derivados nitrogenados como aminos, amonio y compuestos fenólicos algunos de los cuales son carcinogénicos.

Más del 50 por ciento de la fibra consumida es degradada en el colon, el resto es eliminado con las heces.

Todos los tipos de fibra, a excepción de la lignina, pueden ser fermentadas por las bacterias intestinales, aunque en general las solubles lo son en mayor cantidad que las insolubles. La celulosa tiene una capacidad de fermentación entre el 20 y el 80%; la hemicelulosa del 60 al 90%; la fibra guar, el almidón resistente y los fructooligosacáridos tienen una capacidad del 100%. El salvado de trigo sólo el 50%.

Fermentación bacteriana

Polisacáridos colónicos

Glucosa

Piruvato

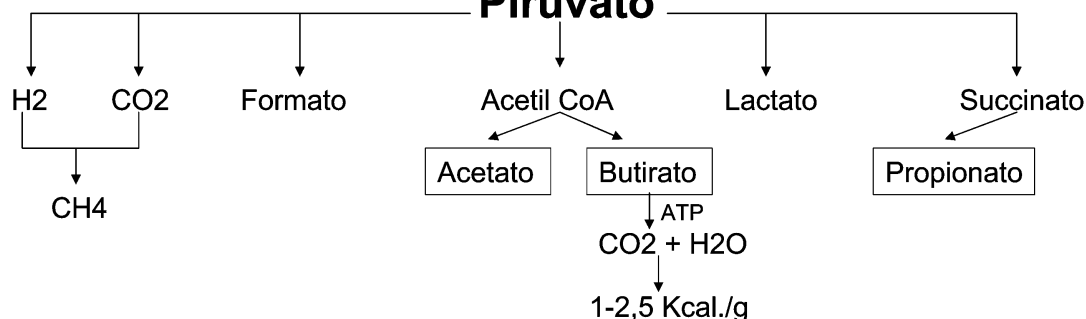


Fig. 4.—Fermentación bacteriana. García Peris¹³.

Por otra parte, la propia fibra, los gases y los AGCC generados durante su fermentación, son capaces de estimular el crecimiento del número de microorganismos del colon. Se estima que la ingesta regular de 20 gramos/día de goma guar (muy fermentable) incrementaría en un 20% el peso de las heces, con la ventaja del efecto masa y anticarcinogénico que esto supone.

La ingestión de fructooligosacáridos (fibra funcional) puede multiplicar por diez la representación numérica de las bifidobacterias¹⁴, en lo que se ha denominado *efecto prebiótico*: “componentes no digeribles de la dieta que resultan beneficiosos para el huésped porque producen el crecimiento selectivo y/o la actividad y/o de una o un número limitado de bacterias del colon”^{15,16}.

Ciertos géneros bacterianos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se han asociado con efectos beneficiosos para la salud¹⁷. Las bifidobacterias liberan grandes cantidades de ácido láctico que disminuye el pH colónico, controla el crecimiento de bacterias perjudiciales y ayuda al huésped a eliminar el amonio tóxico. También produce vitaminas, principalmente del grupo B.

Otras bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Fusobacterium*, *Bacterioides* y *Clostridium* son potencialmente patógenos por ser proteolíticos y producir toxinas¹⁸.

Algunas fibras serían selectivamente metabolizadas por unas bacterias y no por otras, con lo que ejercerían un efecto trófico sobre las primeras.

En voluntarios sanos, la suplementación con 15 g/día de inulina o fructooligosacáridos (FOS) de una dieta controlada durante dos semanas, produjo un incremento significativo de bifidobacterias en heces, mientras disminuyó la producción de *Bacterioides*, *Clostridium* y *Fusobacterias*¹⁹.

Como ya se comentó, los ácidos grasos de cadena corta son los productos principales de la fermentación bacteriana

de carbohidratos y proteínas. Cuando llegan suficientes carbohidratos al colon, la fermentación proteica y de aminoácidos se reduce y la mayor parte de la proteína es utilizada por la biomasa bacteriana, reduciéndose así los productos de fermentación proteica (amonio, compuestos fenólicos, etc.), algunos de los cuales son tóxicos para el individuo.

Los ácidos grasos de cadena corta se absorben rápidamente en más del 90% por el colonocito (en su forma protonada) por lo que también se acompaña de una importante absorción de sodio y agua²⁰, lo que disminuye la diarrea que se asocia a la mala absorción de carbohidratos.

El orden de utilización de los AGCC por el colonocito es butirato > acetato > propionato²¹.

El butirato es rápidamente utilizado por los colonocitos, metabolizándose hasta CO₂, cuerpos cetónicos y agua. Es su principal fuente de energía, estimula la producción de moco, la absorción de iones y la formación de bicarbonato. Asimismo el butirato ejerce acciones antiinflamatorias específicas en el colon, disminuyendo la producción de algunas citoquinas proinflamatorias (TNF), modulando la actividad del factor de transcripción NF- κ B en células colónicas *in vitro*²².

Por otra parte se sabe que el butirato puede actuar como regulador de la expresión de genes involucrados en la proliferación y diferenciación del colonocito²³, siendo distinta esta estimulación según sean células normales o neoplásicas. El butirato inhibe específicamente la proliferación del compartimento superficial de las criptas colónicas, que es considerado un fenómeno paraneoplásico²⁴. Por tanto, el butirato podría ejercer un papel importante en los mecanismos de defensa en contra de la carcinogénesis en el intestino grueso.

El propionato no metabolizado por la mucosa colónica, junto con el acetato, llegan al hígado a través del sistema porta.

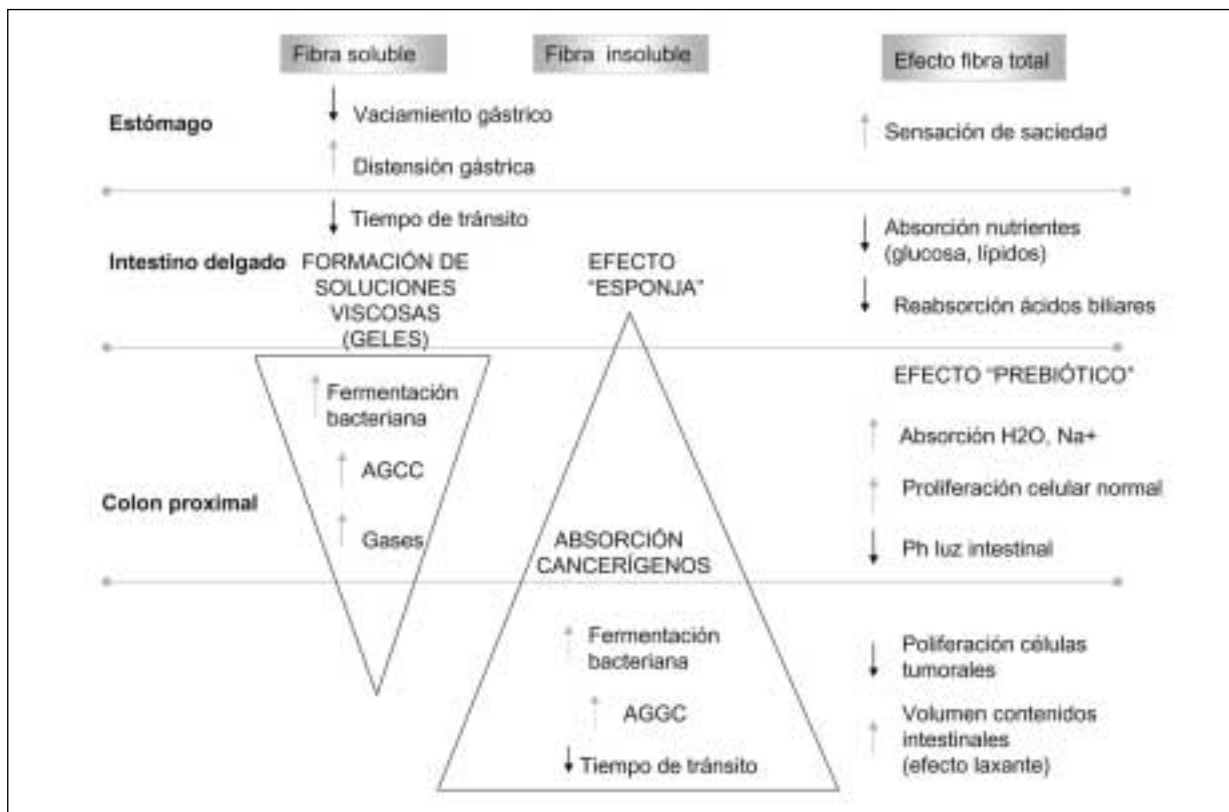


Fig. 5.—Efectos fisiológicos de la fibra. AGCC: ácidos grasos de cadena corta. Zarzuelo A¹¹.

El propionato es metabolizado en el hígado actuando de precursor en la gluconeogénesis y la lipogénesis.

El acetato es metabolizado dando glutamina y cuerpos cetónicos (acetoacetato y α -hidroxibutirato), que alcanzan el intestino delgado. La glutamina es el principal fuel respiratorio del intestino delgado²⁵.

Una parte del acetato puede ser metabolizado en los tejidos periféricos, esencialmente en el músculo, para obtener energía.

Por todo lo anteriormente señalado, la fibra también es considerada un sustrato energético, aceptándose por la FAO un valor promedio de 2 kcal/g.

Efectos fisiológicos de la fibra

La fibra va a jugar un papel en todas las funciones del sistema digestivo desde la masticación hasta la evacuación de las heces.

Las dietas con un contenido en fibra elevado requieren más tiempo de masticación por lo que enlentecen la velocidad de deglución y esto implica una mayor salivación que va a repercutir en la mejora de la higiene bucal.

A nivel del estómago las fibras solubles, como consecuencia de su viscosidad, enlentecen el vaciamiento gástrico y aumentan su distensión prolongando la sensación de saciedad.

En el intestino delgado la fibra soluble, nuevamente por la formación de soluciones viscosas, enlentece el tiempo

de tránsito. También aumenta el espesor de la capa de agua que han de traspasar los solutos para alcanzar la membrana del enterocito, lo que provoca una disminución en la absorción de glucosa, lípidos y aminoácidos²⁶. Asimismo, se producirá una disminución en la absorción de los ácidos biliares ya que estos se unen a los residuos fenólicos y urónicos en la matriz de los polisacáridos. Esto puede alterar la formación de micelas y la absorción de las grasas. Como consecuencia de la depleción de ácidos biliares pueden disminuir los niveles de colesterol, al utilizarse éste en la síntesis de novo de nuevos ácidos biliares²⁷.

La absorción de determinados minerales como el calcio, hierro, cobre y zinc pueden disminuir si se ingieren dietas muy ricas en fibra.

Algunos minerales pueden formar compuestos insolubles con elementos constitutivos de la fibra, como los fitatos de los cereales, los tanatos presentes en las espinacas, habas, lentejas y plátanos o los oxalatos de la coliflor y las espinacas. Pero los minerales pueden ser liberados por el metabolismo bacteriano de estos compuestos en el colon. Aunque la absorción de los minerales es más lenta en el colon que en el intestino delgado, se pueden llegar a absorber cantidades importantes.

La absorción del calcio ha sido ampliamente estudiada viéndose que el calcio atrapado y transportado hasta el colon se libera al hidrolizarse la fibra por efecto de las bacterias colónicas. Los ácidos grasos de cadena corta producidos facilitan la absorción de este calcio a través de las paredes del colon e incluso de las del recto²⁸.

Se han realizado estudios tanto en chicos adolescentes como en chicas próximas a la menarquia y se ha visto que al enriquecer su dieta con fructooligosacáridos en un caso y con inulina y fructooligosacáridos en el otro se incrementaba la absorción de calcio^{29,30}.

También se han realizado estudios en mujeres menopáusicas enriqueciendo la dieta con lactulosa y con galactooligosacáridos, observándose un aumento en la absorción de calcio sin dar lugar simultáneamente a un incremento en la excreción urinaria. Esto sugiere que estos compuestos pueden incrementar la captación de calcio por el hueso o bien pueden haber inhibido la resorción ósea^{31,32}.

Los resultados de estos estudios son prometedores en cuanto a la biodisponibilidad del calcio observada tras la suplementación con prebióticos, sobre todo en etapas de mayor requerimiento como la adolescencia y la posmenopáusea.

Son necesarios más estudios en personas con requerimientos elevados de minerales (hierro, magnesio, calcio) para confirmar estos esperanzadores resultados. Es necesario poder comparar entre sí los distintos prebióticos y la posible asociación de probióticos-prebióticos que pudieran tener un efecto sinérgico respecto a la biodisponibilidad de los minerales y de los oligoelementos.

Los efectos fisiológicos de la fibra a nivel del colon están estrechamente relacionados con su propiedad de fermentabilidad y efecto prebiótico, como ya se comentó anteriormente resumiéndose en la figura 5.

Efectos adversos de la fibra

La fermentación de la fibra por las bacterias anaerobias en el colon, puede producir: flatulencia, distensión abdominal, meteorismo y dolor abdominal. Estos efectos son especialmente acusados con los FOS y GOS. Se recomienda que el consumo de fibra se realice de forma gradual para que el tracto gastrointestinal se vaya adaptando.

Se han descrito algunos casos de obstrucción intestinal y de formación de fitobezoares con la ingestión de dosis altas de fibra no fermentable, especialmente cuando existe un escaso aporte hídrico.

Efectos de la fibra dietética en las enfermedades gastrointestinales y sistémicas

Desde la publicación de los trabajos de Burkitt y Trowell, diversos estudios epidemiológicos, han llamado la atención sobre los beneficios que el consumo habitual de fibra tiene sobre distintas enfermedades.

Estreñimiento

El consumo de fibra mejora el estreñimiento leve y moderado, debido al incremento de la masa fecal. Esto

es así tanto con la fibra soluble como con la insoluble.

La fibra insoluble, poco fermentable, es la que aumenta en mayor grado la masa fecal debido a los restos de fibra no digeridos y a su capacidad para retener agua.

La fibra soluble, y en general fermentable, aumenta la biomasa bacteriana y la retención de agua.

El aumento del volumen fecal y el consiguiente estiramiento de la pared intestinal, estimulan los mecanoreceptores y se producen los reflejos de propulsión y evacuación.

Las sales biliares y los ácidos grasos de cadena corta también estimulan la motilidad y aceleran el tiempo de tránsito intestinal.

Los gases producidos en la fermentación aumentan la masa fecal al quedar atrapados en el contenido intestinal e impulsan la masa fecal al actuar como bomba de propulsión.

En caso de estreñimiento severo la fibra puede ser a veces contraproducente, como en pacientes con lesiones de médula espinal o tránsito especialmente lento.

Según recientes estudios la recomendación de la fibra para el estreñimiento sería un Nivel de recomendación: A³³.

Diarrea

La fibra altamente fermentable, con la producción de AGCC, implica que al ser absorbidos se arrastre también sodio y agua. Esto se ha demostrado útil en los casos de diarrea, contribuyendo así mismo al mantenimiento de la función de barrera intestinal.

En ocasiones, con la toma de antibióticos, se rompe el equilibrio entre los diferentes tipos de bacterias del intestino causando un descenso de los lactobacilos y bifidobacterias. Éstos son los que protegen de la colonización por patógenos, produciéndose infecciones por gérmenes oportunistas (fundamentalmente *Clostridium difficile*) provocando diarrea. Parece que el asociar a la dieta fibra fermentable, esencialmente FOS e inulina, juega un papel importante a la hora de controlar este tipo de diarrea³⁴.

Asimismo, tanto en este tipo de diarrea como en las provocadas por virus y esencialmente la producida por rotavirus en niños, el uso de *probióticos*, microorganismos vivos no patógenos, que tienen un impacto significativo en la composición de la microflora intestinal tanto cualitativa como cuantitativamente y que pueden inhibir el crecimiento de la flora patógena, han demostrado efectos tanto preventivos como terapéuticos^{35,36}.

Hablaríamos de un nivel de recomendación A³³, no obstante, se hacen necesarios más estudios de larga duración para poder conocer su verdadero papel.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino que afecta a la capa mucosa del colon.

Cursa con brotes repetidos de diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y fiebre. Es de etiología desconocida aunque probablemente multifactorial. Roediger³⁷ fue el primero en proponer que en la colitis ulcerosa existía un defecto en la oxidación de los AGCC por parte del colonocito.

Dado que es el colon distal la zona que más se afecta en la colitis ulcerosa y es allí donde el colon es más dependiente del butirato, parece razonable esta asociación. Estudios realizados *in vitro*, han demostrado que la fermentación por la flora bacteriana colónica de semillas de Plátano ovata producen un aumento de AGCC, especialmente de butirato. Este tipo de fibra es fermentado lentamente a lo largo de todo el colon, manteniendo niveles elevados de butirato incluso en el colon distal.

Fernández-Bañares³⁸ realiza un estudio sobre 102 pacientes con colitis ulcerosa en remisión, comparando la eficacia de las semillas de Plátano ovata con la de la mesalamina. El estudio demostró que la administración de 10 g de esta fibra, tenía una eficacia similar en el mantenimiento de la remisión que el tratamiento con el derivado de 5-ASA. Este efecto beneficioso se asoció con un incremento en la concentración de butirato en el colon distal.

En estudios llevados a cabo en enfermedad activa, se ha visto que cuando se asocia fibra procedente de cebada germinada a derivados del 5-ASA o corticoides, los pacientes experimentan una mejoría en los parámetros clínicos analizados y se prolonga el tiempo de remisión³⁹.

Los resultados de los estudios han sido más alentadores al emplear la fibra en la dieta que en forma de enemas, ya que los beneficios probablemente dependen de que el butirato esté más tiempo en contacto con la mucosa.

Se necesitan más estudios para confirmarse estos efectos beneficiosos, estando actualmente en un nivel de recomendación B³³.

Diverticulosis

La enfermedad diverticular es muy frecuente en los países occidentales y esto se ha asociado con una baja ingestión de fibra.

Cuando existe un residuo insuficiente, el colon responde con la generación de contracciones más fuertes para poder propulsar distalmente el pequeño volumen de contenido intestinal. La fibra ayudaría a disminuir la presión intraluminal del colon, evitando la formación sacular a través de la pared intestinal.

La fibra insoluble más útil en la enfermedad diverticular parece ser la proveniente de frutas y verduras y en menor grado la procedente de los cereales integrales⁴⁰.

Cáncer colorrectal

Burkitt describió una asociación inversa entre el consumo de fibra y el riesgo de cáncer de colon al comparar

los patrones de alimentación en Inglaterra y África oriental⁴¹. Desde esa época se han realizado múltiples estudios con resultados a veces contradictorios⁴².

En el Nurses Health Study, con 88.757 mujeres de 34 a 59 años seguidas durante dieciséis años, no se encontró asociación entre la ingesta de fibra dietética y el riesgo de cáncer colorrectal. Aunque, si con el elevado consumo de carnes y grasa.

El European Propective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), estudio de ámbito mundial que incluyó casi 520.000 personas con un seguimiento durante seis años, relacionó inversamente la toma de fibra en dosis alta con la incidencia de cáncer de intestino grueso, donde el mayor efecto correspondía al colon izquierdo y el menor al recto.

En una reciente revisión de Cochrane, se analizan cinco estudios con 4.349 pacientes no encontrándose pruebas que sugieran que una mayor ingesta de fibra dietética reduzca la incidencia o recurrencia de pólipos adenomatosos en un periodo de dos a cuatro años⁴³.

Inicialmente se consideró que los efectos sobre el bolo fecal y la velocidad de tránsito intestinal que provocaba la fibra, podían ser la causa de su beneficio. Pero actualmente, existen cada vez más pruebas de que los AGCC y en especial el butirato, son los que pueden tener una función protectora por sus efectos sobre la proliferación celular, la apoptosis y la expresión genética. Por otra parte, la fibra se sabe que tiene capacidad de fijar los ácidos biliares evitando su conversión en ácidos biliares secundarios, algunos de los cuales se considera procarcinógenos. También es conocido el hecho de que al disminuir el pH del colon se inhibe la actividad del enzima 7- α -hidroxilasa que convierte los ácidos biliares primarios en secundarios.

A pesar de que no existen todavía datos concluyentes, sí existe acuerdo para recomendar, desde una edad temprana, incorporar a la dieta cantidades de fibra de 30-35 g diarios, especialmente procedente de fruta y cereales junto a otras medidas de carácter general como las propuestas por la Sociedad Americana contra el Cáncer con la finalidad de prevenir el cáncer colorrectal.

Enfermedad cardiovascular

El efecto de la fibra soluble sobre la reducción de los lípidos es probablemente el mejor conocido. Lo que no está claramente establecido es el tipo de fibra más recomendable.

El National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), recomienda el aumento de la ingesta de fibra viscosa para disminuir el colesterol sérico y reducir el riesgo de cardiopatía⁴⁴. Establecen una cantidad de fibra soluble de 10-25 g y 2 g/día de fitoesteroles.

El consumo regular de 20-30 g/día de fibra total, reduciría el riesgo de enfermedad cardiovascular entre un 12 y un 20%.

El informe más amplio sobre fibra dietética y enfermedad coronaria, consiste en un análisis que agrupa

once importantes estudios. Se observó que el efecto era mayor para la fibra soluble/viscosa que para la insoluble. La fuente de fibra era la fruta (pectina). Se asoció una reducción del 30% del riesgo de enfermedad coronaria por cada 10 g/día que se aumenta el consumo de la fibra de fruta⁴⁵.

La ingesta regular de fibra viscosa, tiene efectos beneficiosos sobre el control de colesterol con un nivel de recomendación A³³, pero la fibra es solo un factor de los muchos que están implicados en la enfermedad cardiovascular.

Los mecanismos propuestos para explicar los beneficios de la fibra estarían en relación con la capacidad de limitar la absorción del colesterol intestinal y con la acción quelante sobre las sales biliares. Asimismo, se ha visto que el propionato, tras ser absorbido desde el colon a la circulación portal, puede actuar inhibiendo la HMG-CoA reductasa, disminuyendo así la síntesis endógena de colesterol.

Diabetes

En los últimos treinta años múltiples estudios han demostrado que la administración de fibra dietética podía reducir los niveles de glucemia en pacientes con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) sigue recomendando un consumo de fibra entre 20-35 g/día tanto soluble como insoluble para mantener un mejor control glucémico e insulínico.

Parece que la fracción soluble es la más eficaz en el control de la glucemia. Los mecanismos que se proponen son:

- retraso en el vaciamiento gástrico;
- disminución en la absorción de glucosa al quedar atrapada por la viscosidad de la fibra y ser entonces menos accesible a la acción de la amilasa pancreática;
- producción de AGCC: el propionato influiría en la neoglucogénesis reduciendo la producción hepática de glucosa. El butirato podría actuar reduciendo la resistencia periférica a la insulina al reducir la producción de TNF α . Como es bien sabido, la resistencia a la insulina es uno de los factores más importantes implicados en el síndrome metabólico⁴⁶. Es importante también tener en cuenta que la insulina tiene, además de su acción metabólica, un efecto sobre el endotelio vascular que facilita la progresión de la aterogénesis.

Recomendaciones de ingesta de fibra dietética

No se han establecido unas recomendaciones específicas del consumo de fibra dietética.

Para los adultos se sugiere un aporte entre 20-35g/día o bien aproximadamente de 10-14 g de fibra dietética por cada 1.000 kcal.

En los niños mayores de dos años y hasta los dieciocho, se recomienda el consumo de la cantidad que resulte de sumar 5 g/día a su edad (ejemplo: un niño de cuatro años debería ingerir aproximadamente 9 g de fibra al día). De esta manera, a partir de los 18 años alcanzaría el consumo adecuado de un adulto.

Actualmente no disponemos de estudios que definan las cantidades idóneas de consumo de fibra en niños menores de dos años ni en ancianos.

De forma general, la fibra consumida debe tener una proporción de 3/1 entre insoluble y soluble.

Son alimentos ricos en fibra insoluble la harina de trigo, el salvado, guisantes, repollo, vegetales de raíz, cereales y frutas maduras.

Son ricos en fibra soluble la avena, las ciruelas, la zanahoria, los cítricos, judías secas y otras legumbres.

Siempre debe aconsejarse que las fuentes de fibra sean variadas y que se realice una ingestión hídrica adecuada.

En España el consumo diario de fibra es aproximadamente de 20 g/día.

No parece tampoco que ingestas superiores a 50 g/día aporten beneficios adicionales y sí podrían provocar problemas de tolerancia.

Como recomendaciones prácticas, para el consumo de alimentos ricos en fibra, podríamos establecer:

- Diariamente 3 raciones de verdura.
- Diariamente 2 raciones de fruta. Mejor completas que en zumo.
- Diariamente 6 raciones de cereales en forma de pan, cereales de desayuno, arroz o pasta. Preferiblemente integrales dado el mayor aporte de fibra.
- Semanalmente 4-5 raciones de legumbres.

Nutrición enteral

La nutrición enteral ha ido ganando importancia en los últimos años tanto a nivel hospitalario como en tratamientos domiciliarios. Actualmente contamos con un amplio número de fórmulas de nutrición enteral, estando enriquecidas con fibra de distintos tipos.

A medida que han aumentado los conocimientos sobre las funciones de la fibra, se han ido modificando las fórmulas enterales disponibles. Así desde el inicio de la década de los noventa, cuando la fibra que se aportaba era exclusivamente polisacáridos de soja con una indicación mayoritaria en casos de estreñimiento. En el momento actual, se utilizan mezclas de fibras de distintas fuentes, en proporciones variables y con indicaciones clínicas diferentes.

A pesar de todo esto, no existe suficiente evidencia científica que demuestre que la fibra en nutrición enteral tiene igual efecto que en la alimentación natural. Tampoco existe actualmente consenso entre los expertos sobre el uso razonable de la fibra en nutrición enteral.

Sin embargo, la influencia de la fibra es múltiple, ya que como se ha comentado, produce AGCC, modifica

el Ph colónico, mantiene la microflora, estimula la producción de hormonas gastrointestinales, mejora las defensas de la barrera intestinal y controla la traslocación bacteriana. Parece por todo ello que la nutrición enteral con fibra debería indicarse a todos los pacientes excepto en aquellos caso en que exista alguna contraindicación⁴⁷.

En aquellas patologías que cuentan con fórmulas enterales específicas, como puede ser el caso de la diabetes, al disponer de fibra fermentable/viscosa estarían indicadas por sus potenciales beneficios sobre el control glucémico y el perfil lipídico⁴⁷.

Recientemente y con el objetivo de establecer la posible evidencia científica sobre el beneficio de emplear fórmulas enterales con fibra comparándolas con fórmulas sin fibra, Del Olmo y cols., hacen una revisión de la literatura donde identifican 286 trabajos entre los que seleccionan 25 ensayos prospectivos aleatorizados. Los agrupan según el tipo de paciente en cuatro grupos: voluntarios sanos, pacientes críticos, pacientes con nutrición enteral a largo plazo (ACVA, coma, retraso mental) y pacientes quirúrgicos. Las variables analizadas en todos los casos fueron la frecuencia de deposiciones y la incidencia de diarrea.

Los autores concluyen que aunque faltan trabajos que permitan establecer conclusiones definitivas, se puede afirmar con un nivel de evidencia II que la fibra parece disminuir la incidencia de diarrea en pacientes críticos y posquirúrgicos.

En pacientes con nutrición enteral a largo plazo es posible que la fibra insoluble aumente el volumen de las heces y disminuya la necesidad de utilizar laxantes⁴⁹.

Estudios recientes parecen mostrar que la influencia de la nutrición enteral es más marcada en su papel inmunológico que en los parámetros nutricionales⁵⁰.

Si tenemos en cuenta que casi el 80 por ciento del sistema inmunológico se localiza en el colon es totalmente lógico el plantear la nutrición como una vía de "alimentación específica" del colonocito que permita potenciar su papel inmunomodulador.

Las soluciones de nutrición enteral deberían aportar sustratos para la fermentación colónica (prebióticos), así como preservar la flora comensal con aporte de bacterias ácido lácticas en aquellos casos en que pudieran estar disminuidas^{51,52}.

En ausencia de estudios más definitivos, las recomendaciones serían usar fibra de múltiples fuentes (soluble/fermentable/viscosa e insoluble/escasamente fermentable/no viscosa) a la que se podría añadir fructooligosacáridos e inulina, que son especialmente importantes para el desarrollo de la flora intestinal sana, auténtico "fortin" para la defensa de nuestro organismo.

Referencias

1. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS: Dietary fibre and disease. *JAMA* 1974; 229:1068-1074.

2. Rojas Hidalgo E: La fibra dietética. Rojas Hidalgo E, editor. Los carbohidratos en nutrición humana. Madrid. *Aula Médica*, 1994; 121-137.
3. Trowell H, Southgate DA, Wolever TMS, Lead SAR, Gassull MA y Jenkins DJA: Dietary fibre redefined. *Lancet* 1976; i:967 (letter).
4. Dietary Reference Intakes. Proposed definition of dietary fibre. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
5. Ha MA, Jarvis MC, Mann JL: A definition for dietary fibre. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:861-864.
6. Mateu de Antocio X: La fibra en la alimentación. *Farmacia hospitalaria* 2004 n° 3.
7. Englyst HN, Cummings JH: Non-starch polysaccharides (dietary fibre) and resistant starch. *Adv Exp Med Biol* 1990; 270:205-225.
8. García Peris P, Álvarez de Frutos V: Fibra y salud. *Nutrición y obesidad* 2000; 3:127-135.
9. Kin Y-I: A technical review: Impacto of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; 118:1235-1257.
10. Mataix J, Gassull MA: Fibra alimentaria. Mataix J (ed.): Nutrición y alimentación humana. Ergon. Madrid, 2002: 119-137.
11. Zarzuelo A, Gálvez J: Fibra dietética. Gil Hernández A (ed.) Tratado de Nutrición. *Acción Médica* 2005: 336-368.
12. Sastre Gallego A: Fibra y prebióticos: conceptos y perspectivas. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(Supl.):6-12.
13. García Peris P, Bretón Lesmes I, De la Cuerda Compes C, Cambor Álvarez M: Metabolismo colónico de la fibra. *Nutr Hosp* 2002; 17(Supl. 2):11-16.
14. Bounnik Y, Flourie B, Rottot M: Effects of fructooligosaccharides ingestion on fecal bifidobacteria and selected metabolic indexes of colon carcinogenesis in healthy humans. *Nutr Cancer* 1996; 26:21-29.
15. Gibson GR, Roberfroid MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125:1401-1412.
16. Gibson GR: Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clin Nutr* 2004; 23(Supl. 2).
17. Hartemink R, Van Laere KMJ, Rombouts FM: Growth of enterobacteria on fructo-oligosaccharides. *J Appl Microbiol* 1997; 83:367-374.
18. Nelson JL, Alexander JN, Gianotti L, Chalk CL y Pilas T: Influence of dietary fiber on microbial growth *in vitro* and bacterial translocation after burn injury in mice. *Nutrition* 1994; 10:32-36.
19. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cumming JH: Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108:975-982.
20. Musch MW, Bookstein C, Xie Y: SCFA increase interfinal Na absorption by induction of NHE3 in rat colon and human intestinal C2/bbe cells. *Am J Physiol* 2001; 280:G687-693.
21. Roediger We: The effect of bacterial metabolites on nutrition and function of the colonic mucosa symbiosis between man and bacteria. Kasper H, Goebell H: Falk Symposium 32 (eds). Colon and nutrition. Lancaster: MTP Press Limited, 1982: 11-24.
22. Inan HS, Rasoulpour RJ, Yin L, Hubbard A, Rosenberg DM, Giordina C: The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-KB activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology* 2000; 118:724-734.
23. Velázquez OC, Lederer HM, Rombeau JL: Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci* 1996; 41:727-739.
24. Velázquez OC, Zhon D, Seto RW: *In vivo* crypt surface hyperproliferation is decreased by butyrate and increased by deoxycholate in normal rat colon: associated *in vivo* effects on C-Fos and C-Jun expression. *JPEN* 1996; 20:243-250.
25. Souba W, Smith R, Wilmore D: Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN* 1985; 9:608-617.
26. Cherbut CH: Fibres alimentaires: que deviant l'hypothèse de Burkitt? *Cah Nutrition Diététique* 1998; 33:95-104.
27. Trantwein EA, Kunath-Ran A, Erbersdobler HF: Increased fecal bile acid excretion and changes in the circulating bile acid

- pool are involved in the hypocholesterolemic and gallstone-preventive actions of psyllium in hamsters. *J Nutr* 1999; 129:896-902.
28. Gordon DT: Total dietary fibre and mineral absorption. Kritchevsky D, Bonfield C, Aderson JW (ed) *Dietary fiber: chemistry, phybiology and health effects*. New York: Plenum Press, 1990: 105-128.
 29. Van den Heuvel EGHM, Muys T, Van Dokkum W, Schaafsma G: Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:544-548.
 30. Griffin IJ, Dávila PM, Abrams SA: Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr* 2002; 87(Supl. 2): 187-191.
 31. Van den Heuvel EGHM, Muijs T, Van Dokkum W, Sehaafsma G: Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1211-1216.
 32. Van den Heuvel EGHM, Schotermen MHC, Muijs T: Trans-galectooligosaccharides stimulate calcium absorption in postmenopausal women. *J Nutr* 2000; 130:2938-2942.
 33. Meier R, Gassull MA: Consensus recommendations on the effects and benefits of fibre in clinical practice. *Clinical Nutrition Supplements* 2004; 1:73-80.
 34. Zopf D, Roth S: Oligosaccharides anti-infective agents. *Lancet* 1996; 347:1017-1021.
 35. Szajewska H, Kotowska M, Arukowicz JZ, Armarska M, Mikotajczyk W: Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138:361-365.
 36. D'Sousa AL, Rajkumar CH, Cooke J, Bulpitt ChJ: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324:1361-1370.
 37. Roediger WE: The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy deficient disease? *Lancet* 1980; 2:712-715.
 38. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL: Randomized clinical trial of plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:427-433.
 39. Kanauchi O, Suga T, Tochilara M: Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial. *J Gastroenterol* 2002; 37(Supl. 14):67-72.
 40. Aldoori W: A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. *J Nutr* 1998; 128:714-719.
 41. Burkitt DP: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1971; 28:3-13.
 42. Rubio MA: Implicaciones de la fibra en distintas patologías. *Nutr Hosp* 2002; 17(Supl. 2):17-29.
 43. Asano TK, Mateod RS: Fibra dietética para la prevención de carcinomas y adenomas colorrectales. *Biblioteca Cochrane Plus*, número 4, 2005.
 44. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 45. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K y cols.: Dietary fibre and risk of coronary heart disease; a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004; 164:370-376.
 46. Eckel RA, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1428.
 47. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C: Fibra y nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2002; 17(Supl. 20): 30-40.
 48. Hofman Z, Van Drunen JDE, De Later C, Kuipers H: The effect of different nutritional feeds on the postprandial glucose response in healthy volunteers and patients with type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:1553-1556.
 49. Del Olmo D, López del Val T., Martínez de Icaya P y cols.: La Fibra en nutrición enteral: revisión sistemática de la literatura. *Nutr Hosp* 2004; 19(3):167-174.
 50. Shirabe K, Matsuma T, Shimada M Y: A corporation of parenteral hyperalimentation and early enteral feeding regarding systemic immunity after major hepatic resection- the results of a randomized prospective study. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44:205-209.
 51. Bengmark S: Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for pre-, pro-, and synbiotics. *Current Opinion in Clinical Nutrition and metabolic Care* 2002; 8:145-151.
 52. Bengmark S, Ortiz de Urbina JJ: Nutrición enteral: pasado y futuro. *Nutr Hosp* 2004; 19(2):110-120.

Artículo

Control bioecológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos

S. Bengmark¹ y Á. Gil²

¹Departamento de Patología y Cirugía. Instituto de Hepatología. Facultad de Medicina de la Universidad de Londres, 69-75 Chenies Mews. Londres. WC1E 6HX. Reino Unido. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. España.

Resumen

Un número creciente de pacientes en todo el mundo sufre de enfermedades agudas y crónicas. Evidencias actuales apoyan la asociación de las enfermedades crónicas con los hábitos de vida moderna y la disfunción del sistema inmunológico. La morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados de enfermedades crónicas son inaceptablemente elevadas a pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos. Actualmente, existe un interés elevado en el control bioecológico y nutricional de las enfermedades. El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos tales como antioxidantes, emulsiones lipídicas antiinflamatorias de ácidos grasos omega-3, fibras bioactivas, bacterias del ácido láctico (LAB), etc., aparece como una nueva herramienta para el tratamiento de la enfermedad. Los efectos de los antioxidantes y de las emulsiones lipídicas de ácidos grasos omega-3 aún están ampliamente inexplorados, pero se conocen sus efectos moduladores sobre los neutrófilos y la morbilidad. Es muy significativo que estos compuestos se estén utilizando en el tratamiento de pacientes críticos, incluidos los pacientes quirúrgicos. Algunas fibras bioactivas y algunas bacterias probióticas han demostrado una extraordinaria eficacia para restaurar y mantener la inmunidad y prevenir las complicaciones. Las LAB han demostrado su capacidad para reducir o eliminar microorganismos potencialmente patógenos, así como varias toxinas, mutágenos y carcinógenos; también promueven la apoptosis, sintetizan y liberan numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento, compuestos implicados en la coagulación y otros compuestos bioactivos, y modulan los mecanismos de defensa inmunológica innata y adaptativa. Estudios más recientes sugieren que las LAB promueven y mantienen la motilidad gastrointestinal (GI) y previenen la parálisis GI y el íleo postoperatorio, y tienen la capacidad de inhibir la infla-

BIOECOLOGICAL AND NUTRITIONAL CONTROL OF DISEASE: PREBIOTICS PROBIOTICS AND SYNBIOTICS

Abstract

A growing number of patients worldwide suffer acute and chronic diseases. Evidence supports the association of chronic diseases to modern lifestyle habits and mal-function of the immune system. Morbidity and mortality for patients affected of chronic diseases is unacceptably high despite advanced surgical and medical treatments. Nowadays there is an increasing interest in the bioecological and nutritional control of diseases. The use of prebiotics, probiotics and synbiotics, e.g. antioxidants, anti-inflammatory ω -3 lipid emulsions, bioactive fibers, lactic acid bacteria (LAB), etc, appears as a new tool for the treatment of disease. The effects of antioxidants and ω -3 lipid emulsions remain largely unexplored, but significant modulatory effects on neutrophils and morbidity have been observed. It is burning that these compounds are tried in patients including surgically and critically ill patients. Some bioactive fibers and some probiotic bacteria have demonstrated extraordinary efficacy to restore and maintain immunity and prevent complications. Lactic acid bacteria (LAB) have demonstrated ability to reduce or eliminate potential pathogen micro-organisms, as well as various toxins, mutagens and carcinogens; they also promote apoptosis, synthesize and release numerous nutrients, antioxidants, growth-factors, coagulation and other bioactive compounds, and modulate the innate and adaptive immune defence mechanisms and maintain. More recent studies suggest that LAB promote and maintain gastrointestinal (GI) motility and prevent GI paralysis and postoperative ileus and have the ability to inhibit inflammation. Further studies are needed to ascertain the molecular mechanisms by which pre-, pro- and synbiotics influence the outcome in a variety of acute and chronic diseases.

(Nutr Hosp 2006, 21:73-86)

Key words: *Prebiotics. Probiotics. Synbiotics. Lactic acid bacteria. Microbiota. Intestinal flora.*

Correspondencia: Ángel Gil
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II
Facultad de Farmacia
Campus de Cartuja
18071 Granada (España)
E-mail: agil@ugr.es

mación. Se necesitan estudios ulteriores para determinar los mecanismos moleculares por los cuales los prebióticos, probióticos y simbióticos influyen en la recuperación de los pacientes en una amplia variedad de enfermedades agudas y crónicas.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:73-86)

Palabras clave: *Prebióticos. Probióticos. Simbióticos. Bacterias de ácido láctico. Microbiota. Flora intestinal.*

Introducción

Un tsunami de enfermedad crónica y un Katrina de enfermedad crítica

Es bien conocido que la mayoría de los individuos que sufren enfermedades agudas son mayores, están afectados por una o varias enfermedades crónicas y tienen signos de disfunción del sistema inmunológico, lo que origina una resistencia reducida de enfermedad. La Organización Mundial de la Salud estima que el 46% de las enfermedades y el 59% de la mortalidad se debe a enfermedades crónicas (ChDs); 35 millones de individuos mueren cada año de enfermedades crónicas y esta cifra aumenta de manera constante¹. El incremento que parece iniciarse en el tiempo de la Revolución Industrial, es decir, a mitad de los años 1850, fue durante los primeros años relativamente pequeño, pero en las décadas más recientes ha aumentado alcanzando proporciones epidémicas. Evidencias circunstanciales apoyan la asociación de las enfermedades crónicas con la vida moderna: estrés, falta de ejercicio, abuso de tabaco y alcohol, y transición al consumo de alimentos naturales procesados, alimentos tratados con calor y alimentos condensados. La asociación entre la ingesta reducida de fibra de plantas, de antioxidantes procedentes así mismo de plantas, el aumento del consumo de productos lácteos, de azúcar refinado y de productos farináceos, y el incremento en las enfermedades crónicas y en las enfermedades críticas es obvio. El consumo *per cápita* de azúcar refinado ha aumentado de alrededor de 0,5 kg por persona y año en 1850 a alrededor de 50 kg por persona al año en el año 2000, y la producción de leche de vaca de 2 a 50 litros por día. Los productos lácteos, especialmente la leche y el queso (el 80% de la leche deriva de vacas en gestación) son ricos en moléculas proinflamatorias, hormonas —especialmente hormonas sexuales— y factores de crecimiento tales como IGF-1. El calentamiento da lugar a la aparición de productos avanzados de la glicación (AGEs) y de lipoxidación (ALEs) que son altamente proinflamatorios²⁻³. Esta información es importante ya que muchas soluciones de nutrición enteral están basadas en derivados lácteos. El pan, especialmente a partir de los granos que contienen gluten es también rico en moléculas con efecto proinflamatorio documentado⁴⁻⁶. El avance en los tratamientos médicos y quirúrgicos, así como en las

emergencias médicas y quirúrgicas, está aún afectado por una inaceptable tasa de morbilidad y mortalidad. Y lo que es peor, tanto la morbilidad y la mortalidad en la enfermedad crítica está aumentando de la manera rápida y lo ha hecho así durante las últimas décadas. Con una proporción de incremento anual del 1,5% tiene el potencial de doblarse en los próximos 50 ó 60 años. La sepsis es la complicación médica y quirúrgica más común estimándose sólo en los Estados Unidos que anualmente afecta alrededor de 751.000 personas^{7,8} y causa la muerte de aproximadamente 215.000 pacientes (el 29%)⁷, lo cual hace que la sepsis sea la décima causa más común de muerte en dicho país. Y lo que es más preocupante, la incidencia parece aumentar aproximadamente un 1,5% anual lo cual probablemente refleja una resistencia descendida a la enfermedad en las sociedades desarrolladas, pero además también indica la inefectividad de las medidas profilácticas y preventivas incluyendo los antibióticos profilácticos. Las opciones disponibles actualmente: antibióticos y antagonistas/inhibidores de citoquinas proinflamatorias no han satisfecho las expectativas inicialmente elevadas. En su lugar, estos tratamientos han instituido a menudo nuevas complicaciones y nuevas morbilidades. La descontaminación selectiva del intestino, es decir, la aplicación tópica y parenteral paralela de un conjunto de poderosos antibióticos no es finalmente una opción de tratamiento. El principal objetivo del presente artículo es revisar el potencial uso de los prebióticos, probióticos y simbióticos, como una alternativa a los tratamientos convencionales tanto de las enfermedades crónicas como de las enfermedades críticas.

La salud premórbida determina la recuperación

La mayoría de los pacientes que sufren enfermedad crítica tienen antes de dicha enfermedad signos de fallo en su sistema inmunológico. Alrededor de la mitad de los pacientes afectados por sepsis en el grupo de edad mayor de 65 años y 48% de los pacientes son neutropénicos⁹. Tanto la microbiota como las células mucosales del intestino tienen funciones endocrinas y producen y responden a las hormonas. El tracto gastrointestinal (GI) contiene 100 millones de neuronas, lo que iguala el número de neuronas en la médula espinal, distribuidas a través de

todas las capas del tracto GI¹⁰, y ejercen efectos potentes tanto sobre las células del sistema inmunológico como sobre la microbiota, afectando por tanto la homeostasis del sistema inmunológico y la resistencia a la enfermedad. Una serie de experimentos han demostrado un aumento en la proliferación de bacterias Gram-negativas expuestas a la noradrenalina hasta 100.000 veces, es decir, cinco órdenes logarítmicos¹¹, lo que explica una observación relativamente antigua sobre los elevados niveles sanguíneos de noradrenalina y adrenalina que ocurren en los pacientes que desarrollan condiciones sépticas graves comparado con los pacientes con un curso postoperativo no complicado¹². La liberación luminal de noradrenalina es un potente inductor de la virulencia aumentada de las bacterias intestinales¹³ y sugiere en gran medida que los microorganismos potencialmente patógenos (PPMs), normalmente colonizadores saprofitos, cambian bajo circunstancias de estrés su fenotipo y llegan a ser patógenos altamente invasivos¹⁴.

Nuestro conocimiento acerca del sistema inmunológico innato y su función, así como de la resistencia a la enfermedad han aumentado significativamente en los últimos 10-15 años. Evidencias sólidas sugieren que la recuperación de los pacientes después de operaciones quirúrgicas largas, así como de emergencias médicas, está íntimamente asociado con la salud premórbida y la vitalidad del sistema inmune y se refleja por la velocidad y la profundidad del deterioro funcional durante las primeras horas después del trauma.

Reducción y prevención de la inmunoparesis

Se debe de dar una elevada prioridad, en la medida de lo posible, a los esfuerzos para evitar y minimizar los tratamientos que en muchas ocasiones ocasionan la subsiguiente e inevitable inmunoparesis, tales como el uso de fármacos, incluidos antibióticos, nutrición parenteral, utilización de glucosa y de macromoléculas, sangre almacenada, drenajes y tubos, y esfuerzos para reducir la manipulación mecánica de los tejidos, tanto ventilación mecánica como quirúrgica^{15,16}. El suministro enteral de nutrientes debe hacerse con cuidado y las soluciones de nutrición que aumentan los niveles de glucosa sanguínea deben evitarse, ya que la hiperglucemia se asocia con una disfunción de los neutrófilos¹⁷ y con el aumento de la infección y de las proporciones de mortalidad, como se demuestra en los pacientes con trauma¹⁸. También las soluciones de nutrición enteral comerciales ricas en moléculas proinflamatorias derivadas de los productos lácteos deberían de evitarse. Las soluciones de nutrición parenteral y algunas dietas enterales comerciales se han utilizado en experimentos animales para demostrar que se activa la iNOS y alteran la función de barrera del intestino, así como la microbiota intestinal e induce la translocación bacteriana¹⁹. Las fórmulas para nutrición producidas en los hospitales hechas a partir de frutas frescas, vegetales, especialmente legumbres, y carne y pescado, son

probablemente más adecuadas para la nutrición enteral aunque por razones de eficiencia e higiénicas hayan sido abandonadas en los hospitales del mundo desarrollado. Estudios clínicos controlados comparando los efectos de las soluciones de nutrición estándar y de las soluciones de nutrición hechas en los hospitales sobre la inmunidad y la recuperación de los pacientes son más que deseables. Un reciente meta análisis basado en 20 artículos y con más de 3.000 pacientes indica un aumento de 3,5 veces en las infecciones postoperatorias y en los pacientes quirúrgicos que reciben transfusiones alogénicas de sangre²⁰.

El estrés y la respuesta de fase aguda y crónica implica a numerosas moléculas y vías metabólicas y afecta a múltiples funciones. La mayor parte de los fármacos diseñados para prevenir la inflamación se construyen para bloquear específicamente una molécula o una vía metabólica, lo cual parece explicar por qué el éxito ha sido y continuará siendo limitado tanto en las condiciones de inflamación aguda como crónica. La respuesta de fase aguda corporal posee numerosas vías y sólo algunas de ellas serán inhibidas por los compuestos farmacológicos. El control bioecológico, es decir, el uso de antioxidantes, emulsiones lipídicas de omega-3, fibras bioactivas y bacterias probióticas tienen la ventaja de modular todas las vías "en paralelo".

Los efectos de los antioxidantes y de las emulsiones lipídicas de ácidos grasos omega-3 permanecen ampliamente inexplorados, pero se han observado numerosos efectos moduladores significativos sobre los neutrófilos y sobre la morbilidad en unos cuantos estudios publicados en la literatura científica^{21,22}. Más intentos se han realizado con antioxidantes tales como vitaminas, glutamina y glutatión. Es importante reconocer que las frutas y los polifenoles derivados de vegetales de varias clases demuestran algunas veces sus efectos antioxidantes 10 veces más que los productos anteriores. Entre ellos están el resveratrol, que se obtiene del vino tinto y de los cacahuets, la quercetina, de manzanas y cebollas, y la curcumina, de la cúrcuma, así como muchos otros. La curcumina no es solamente un antioxidante potente sino que es un inhibidor totalmente atóxico del NFκB, COX-2, LOX e iNOS, y en

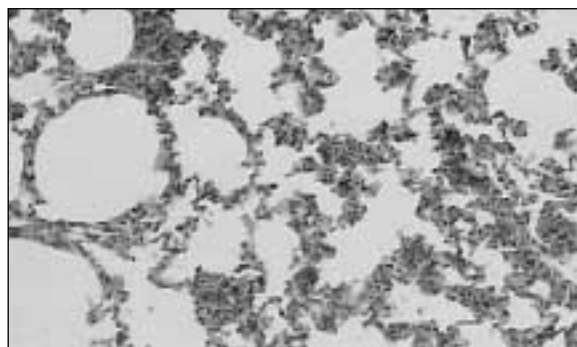


Fig. 1A.—Sección histológica de pulmón de ratona 24 h después de la ligadura y punción del ciego.

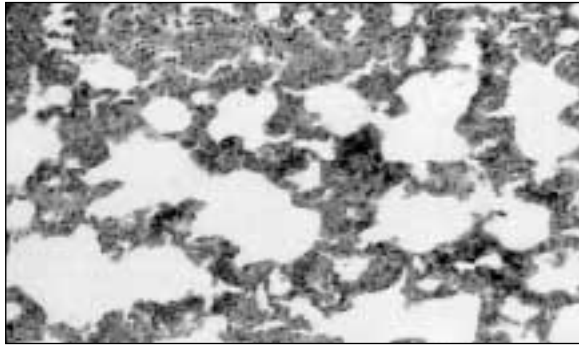


Fig. 1B.—Sección histológica de pulmón de rata 24 h después de la ligadura y punción del ciego y tratamiento con fibras bioactivas.

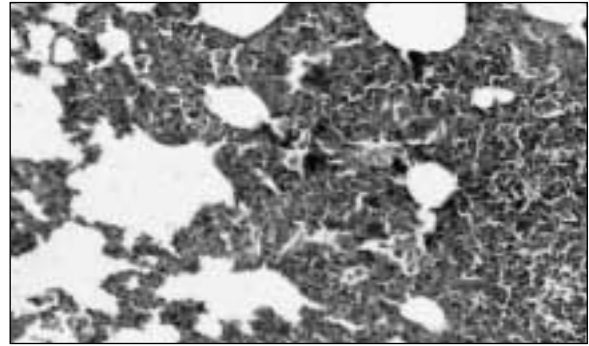


Fig. 1C.—Sección histológica de pulmón de rata 24 h después de la ligadura y punción del ciego y tratamiento con Symbiotic 2000, una mezcla de fibras bioactivas y bacterias del ácido láctico. Con permiso del Dr. Ozer Ikul Izmir. Turquía.

varios estudios experimentales muestra unos efectos preventivos importantes de enfermedades inducidas tales como lesiones pancreáticas y hepáticas agudas y enfermedades crónicas como el Alzheimer, cáncer y diabetes²³. Es importante señalar que estos compuestos se han utilizado en pacientes incluidos pacientes críticos y quirúrgicos.

Algunas fibra bioactivas y algunas bacterias probióticas han demostrado una eficacia extraordinaria para restaurar y mantener la inmunidad y prevenir complicaciones. Las bacterias del ácido láctico (LAB) han demostrado ser eficaces en:

- reducir/eliminar varias toxinas, mutágenos y carcinógenos;
- promover la apoptosis;
- sintetizar/liberar numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento, compuestos de la coagulación y otras sustancias bioactivas, y
- modular los mecanismos de defensa inmunológica innata y adaptativa.

Para una información posterior ver las referencias bibliográficas²⁴⁻²⁷. Estudios más recientes sugieren que las LAB:

- promueven/mantienen la motilidad gastrointestinal (GI) y previenen la parálisis GI y el íleo post-operativo²⁸⁻³⁰ y tienen la capacidad de inhibir la activación del NFκB^{31,32};
- inhiben la síntesis constitutiva de IL-8 y la síntesis y secreción de IL-8 inducida por el TNF-α^{33,34}, y
- inhiben la expresión de COX-2 y restauran la proporción de COX-1 a COX-2³⁵.

Alguno de estos efectos se producen tanto por las LAB vivas como muertas. Sin embargo, la inhibición de síntesis y secreción de IL-8 es solamente inducida por las bacterias vivas LAB y no por los lisados bacterianos, las LAB irradiadas con rayos γ o muertas por calor³⁶. Los efectos inmunomoduladores se influyen también por los productos microbianos tales como butirato, propionato, piruvato y algunas veces también

por lactato y acetato. El butirato y el propionato por ejemplo descienden la expresión de COX-2 en 85% y 72%, respectivamente, e incrementan la expresión de COX-1 en 37% y 23%, respectivamente, lo cual no puede obtenerse con lactato o acetato³⁵. De gran interés en este sentido son las recientes observaciones de Fink quien observó que la suplementación con piruvato tiene un efecto antioxidante sobre los radicales libres de oxígeno y exhibe efectos antiinflamatorios potentes: suprime la activación de NFκB, reduce la secreción de NO y de citoquinas proinflamatorias, previene la translocación intestinal, reduce la isquemia cardíaca y mejora la función renal³⁶. Los efectos cardioprotectores se han observado también en estudios con administración intravenosa de LAB liofilizadas³⁷. Se ha demostrado recientemente en animales experimentales sometidos a ligación del ciego que la infiltración de neutrófilos inducida por estrés del pulmón y la subsiguiente destrucción tisular puede ser prevenida efectivamente por la suplementación oral de un cóctel simbiótico. Una formulación simbiótica, Symbiotic 2000 Forte (ver más adelante) administrada oralmente antes del trauma³⁸ o una inyección subcutánea³⁹ de 4 LAB en el cóctel previene eficazmente tanto la acumulación de neutrófilos como la destrucción de tejido en los pulmones (fig. 1A-C).

Estudios clínicos con probióticos y simbióticos

El uso de probióticos y simbióticos para el control de la inflamación exagerada y de la inmunoparesis es un campo ampliamente inexplorado hasta ahora. La esperanza de identificar una “sustancia mágica” capaz de controlar todos los tipos de inflamación en todos los estados de enfermedad es y permanecerá siendo, probablemente, una ilusión. Los efectos prometedores observados en los estudios experimentales con algunas sustancias y microorganismos probióticos no han sido posibles repetirlos en pacientes, especialmente en aquellos que sufren enfermedades crónicas. Esto podría explicarse sobre la base de que las enfermeda-

des crónicas desarrolladas espontáneamente son más resistentes a la terapia que enfermedades similares provocadas en los animales. Las enfermedades inducidas raramente se vuelven crónicas y los efectos más importantes de los probióticos se obtienen generalmente en condiciones agudas, tanto en animales como en humanos. Otra posible explicación podría ser que los animales usualmente reciben dosis de probióticos mucho más grandes, tanto en relación a la superficie mucosal como al peso corporal. Desafortunadamente no se han publicado estudios sistemáticos de dosis respuesta. Los resultados con más éxito se han obtenido con el uso de cócteles de LAB con o sin suministro simultáneo de probióticos. Si embargo, estos cócteles se administran comúnmente en dosis elevadas, más grandes que cuando se utiliza una sola cepa de probiótico o una sola cepa de probiótico con una fibra simple, (simbiótico). Estos tratamientos a menudo proveen dosis diarias de $1 \text{ a } 10 \times 10^9$ LAB. Claramente la tendencia actual es hacia composiciones más complejas y hacia el uso de dosis mucho más grandes de LAB. Actualmente se están llevando a cabo estudios con el probiótico VSL-3, un probiótico multicepa, utilizando dosis que varían de $1,8 \text{ a } 3,6 \times 10^{12}$ bacterias por día, y con el VSL-3 y un sistema multifibra (Synbiotic 2000) entre 4×10^{10} y $1,2 \times 10^{12}$ LAB.

Prebióticos y probióticos comercialmente disponibles

Mientras que algunos estudios en el pasado han utilizado LAB aisladas a partir de muestras de individuos sanos, productos lácteos o una plétora de LAB disponibles en el mercado, la mayor parte de los ensayos clínicos se han realizado con menos de 10 formulaciones diferentes:

Probióticos de cepa simple

Saccharomyces boulardi comercializado por Laboratoires Biocodex, Montrouge, Francia. Se administra comúnmente en dosis de dos cápsulas que contienen 250 mg por la mañana y por la tarde, equivalente a aproximadamente 1×10^{10} organismos vivos por día.

Escherichia coli no patógeno serotipo O6:K5:H1 conocido como Nissle 1917, después de las primeras observaciones hechas por Nissle durante la Primera Guerra Mundial. Esta cepa se comercializa como Mutaflor por Ardeypharm GMBH, Herdecke, Alemania. Se administra habitualmente en dosis de menos de 1×10^{10} LAB por día.

Lactobacillus GG (LGG) comercializado por Valio, Helsinki, Finlandia. Se administra en dosis que oscilan entre $1 \text{ y } 5 \times 10^9$ LAB por día.

Lactobacillus acidophilus LA-1 (LA-1) comercializado por Nestlé, Vevey, Suiza. Se administra usualmente en dosis de menos de 5×10^9 LAB por día y en

algunos casos de menos de 1×10^9 .

Probióticos multicepa

El cóctel probiótico denominado VSL-3 es el único probiótico multicepa que se ha ensayado hasta ahora. Consiste de cuatro cepas de lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*), tres cepas de bifidobacterias (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*) y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*. VSL-3 se ha utilizado en varios estudios y ha originado resultados muy interesantes que han atraído el interés de los gastroenterólogos y de los pacientes en todo el mundo. El VSL-3 contiene 3×10^{12} bacterias vivas por gramo. Se produce y se comercializa por Sigma-Tau, Pomezia, Italia y VSL Pharmaceuticals, Fort Lauderdale, Estados Unidos. Se administra usualmente en dosis elevadas, $1,8 \times 10^{12}$ LAB y más recientemente hasta $3,6 \times 10^{12}$ LAB por día.

Simbióticos de cepa simple y fibra simple

Lactobacillus plantarum 299 ó 299V más fibra de avena. Cuando el simbiótico está basado en el 299V se denomina ProViva. La composición se construyó después de estudios extensivos con cepas de lactobacilos. Se produce y se comercializa por AB Probi, Lund, Suecia. La composición contiene 10 g de fibra de avena y 10^9 de *Lactobacillus plantarum* 299. Una dosis común es $1 \text{ a } 2 \times 10^9$ bacterias por día aunque ocasionalmente se ha utilizado 5×10^9 LAB por día. La mayor parte de la experiencia con este simbiótico se ha llevado a cabo en estudios en unidades de pacientes críticos y en conexión con cirugía extensiva.

Simbióticos multicepa y multifibra

Synbiotic 2000 consiste de una mezcla de cuatro LAB una de cada uno de los cuatro principales géneros de lactobacillus, 10^{10} de *Pediococcus pentosaceus*, $5 \text{ a } 3,3 \times 10^{10}$ de *Leuconostoc mesenteroides*, $32 \text{ a } 77 \times 10^{10}$ de *Lactobacillus paracasei* (subespecie *paracasei* 19) y 10^{10} de *Lactobacillus plantarum* 2362, es decir, 4×10^{10} LAB por dosis, más una mezcla de cuatro fibras de plantas bioactivas: 2,5 g de betaglucano, 2,5 g de inulina, 2,5 g de pectina y 2,5 g de almidón resistente, en total 10 g de fibra vegetal. La composición se ha construido después de estudios extensivos con más de 350 sujetos humanos y más de 180 cepas de plantas por los microbiólogos Åsa Ljungh y Torkel Wadström de la Universidad de Lund^{41,42}. Ellos eligieron las bacterias del ácido láctico de la citada composición basándose en la capacidad de varias LAB de producir proteínas bioactivas, de transcribir NFκB, de producir citoquinas pro- y antiinflamatorias, de producir antioxidantes y de funcionar de manera complementaria entre ellas. Las

cuatro LAB funcionan de forma diferente individualmente pero muestran efectos sinérgicos cuando se suplementan conjuntamente. Synbiotic 2000 se produce y se comercializa por Medipharm, Kågeröd, Suecia, y por Des Moines Iowa, Estados Unidos. Desde hace unos meses también existe un Synbiotic 2000 Forte y un Probiotic 2000 Forte, sin fibra añadida, basados en 10^{11} de cada una de las cuatro bacterias, es decir, 4×10^{11} LAB por dosis o si se suplementa dos o tres veces al día de $0,8$ a $1,2 \times 10^{12}$ LAB por día.

Se han publicado unos pocos estudios relacionados con lo que se denomina *reemplazamiento de flora total (TFR)*. El TFR fue introducido hace alrededor de 50 años como un tratamiento alternativo a las infecciones por *Clostridium difficile*. Se basa en la transferencia de microbiota fecal de un individuo sano, a menudo un sujeto cercano, a individuos gravemente enfermos, utilizando preparados para el suministro por vía oral mediante polietilén glicol y un tratamiento de antibióticos de amplio espectro. Este tratamiento ha sido utilizado ocasionalmente durante los últimos 50 años en casos graves de infección por *Clostridium difficile*, pero también en indicaciones tales como el estreñimiento grave, síndrome de intestino irritable (IBS) y enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Los pacientes reciben usualmente, después de un lavado previo, alrededor de 200 a 300 ml de heces frescas disueltas en una cantidad igual de solución salina. Este proceso se repite alrededor de 5 a 7 días^{43,44}.

Probióticos y simbióticos en la enfermedad gastrointestinal

Diarrea infecciosa

La diarrea es una de las expresiones más comunes de la enfermedad. En el mundo desarrollado, principalmente los ancianos y los individuos inmunocomprometidos se enfrentan a esta patología. En el mundo en desarrollo se conoce que afecta a los niños con no menos de 6 a 12 episodios por año, comparado, en el peor de los casos, con 2 veces por año en el mundo desarrollado. Se estima que más de 3 millones de niños mueren globalmente cada año de diarrea grave. La eliminación de la deshidratación es el tratamiento más efectivo pero hay una necesidad importante de tratamientos complementarios. Los prebióticos, probióticos y simbióticos tienen el potencial de ser el complemento adecuado como adición a las técnicas de rehidratación ya que son relativamente baratos, no presentan efectos colaterales y tienen también el potencial de controlar la infección y de modular la motilidad intestinal⁴⁵. Un estudio de meta-análisis reciente basado en 23 estudios controlados que implican 1917 pacientes concluye que el riesgo de diarrea se reduce 3 días (riesgo relativo 0,66) y la duración media de la diarrea en 30,5 horas⁴⁶. Los efectos son especialmente pronunciados en la diarrea por rotavirus donde la duración

media de la diarrea se reduce 38,1 horas. El estudio mostró una gran variación en los resultados con la utilización de diferentes probióticos. Una combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* parece ser el tratamiento más efectivo. Al contrario de lo que ocurre con la mayoría de los tratamientos utilizados, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* parecen no tener efecto sobre la diarrea, lo que está en línea con las observaciones en otras condiciones patológicas.

Diarrea asociada a antibióticos/ Colitis por *Clostridium difficile*

Aproximadamente una cuarta parte de los episodios de diarrea asociada a antibióticos implican al *Clostridium difficile*. Cuando se suministran 10^9 microorganismos viables de *Saccharomyces boulardii* la recurrencia se observa en 33 de 50 pacientes⁴⁷. El suministro profiláctico de 20×10^6 CFU por día de *Lactobacillus GG* (LGG) a pacientes tratados con antibióticos se utilizó en una prueba aleatorizada con 267 pacientes pero no se observaron diferencias significativas; la diarrea se desarrolló en 39 (29% de los pacientes tratados con LGG) y en 40 (el 30%) de los controles⁴⁸. 29 pacientes en los cuales se verificó más de un episodio de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que además estaban tratados con metronidazol, fueron suplementados con 5×10^9 de *Lactobacillus plantarum* 299V (LP299V o placebo)⁴⁹. No se observaron diferencias significativas en la recuperación ya que 4 de 11 de los tratados con LP299V y 6 de 9 controles mostraron signos de recurrencia. No se ha publicado ningún estudio con el uso de composiciones más complejas tales como VSL o el Synbiotic 2000. El TFR se ha utilizado en 84 pacientes: 36 pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile*, 22 con colitis por *Clostridium difficile* y 26 con colitis pseudomembranosa^{44,46}. 72 de 84 pacientes (86%) mostraron una resolución inmediata de los problemas. Ninguno de los pacientes tenía signos de relapso durante el seguimiento por 5 años. La cura se ha alcanzado con un tratamiento de choque simple en 33 de 36 pacientes (92%).

Enfermedad de Crohn (CD)

La enfermedad de Crohn es sin duda una de las enfermedades más refractarias a los tratamientos. Con el conocimiento aumentado de la cascada inflamatoria se han sugerido algunas opciones de tratamiento. El antagonismo del TNF- α con el anticuerpo monoclonal Infliximab se ha demostrado que es el tratamiento más adecuado. Los tratamientos futuros deberían de comparar el Infliximab como estándar de oro con suplementos de prebióticos y simbióticos, además del tratamiento de Infliximab. Los probióticos de cepa simple tales como el *Saccharomyces boulardii*^{50,51}, *Escherichia coli* de Nissle (ECN)⁵² y *Lactobacillus GG* (LGG)^{53,54} han sido

utilizados con éxito mínimo o ninguno. Un resumen publicado en el 2000 reivindicaba efectos con el VSL3, pero el artículo completo no ha llegado a publicarse⁵⁵. El Synbiotic 2000 se ha utilizado en dos pruebas controladas. Después de un tratamiento inicial con infliximab, 63 pacientes se aleatorizaron para recibir diariamente Synbiotic 2000 o placebo⁵⁶. La mediana del tiempo para el relapso fue de 9,8 y 10,1 meses respectivamente. En otro estudio, a 20 pacientes se les suministró Synbiotic 2000 y a 9 pacientes placebo, no observándose diferencia en la actividad de la enfermedad después de 3 meses (R. Eliakin comunicación personal). Claramente, el tratamiento bioecológico no ha sido capaz de contribuir a la mejora o recuperación en este grupo de pacientes. Sin embargo, no se puede excluir que los suplementos con dosis significativamente mayores de composiciones de pro- y simbióticos pudieran ser eficaces.

Colitis ulcerosa (UC)

De entre los probióticos de cepa simple son principalmente *Saccharomyces boulardii* (SE57) y *Escherichia coli* de Nissle (ECN)^{58,69} los que han sido utilizados con resultados satisfactorios. En uno de los estudios con ECN que incluyó 114 pacientes, 44 de 49 fueron tratados con ECN (el 75%) y 39 de 57 fueron tratados con mesalacina; en todos los casos se alcanzó la remisión. Los relapsos durante el periodo de estudio fueron 26 de 57 (67%) de los tratados con FN y 32 de 59 (73%) de los tratados con mesalacina. Subsiguientes revisores han señalado que la proporción de relapso es en el grupo de mesalacina era significativamente mayor que lo esperado a partir de la bibliografía científica⁶¹. Se ha sugerido que los grupos de estudio son heterogéneos con respecto a la gravedad de la enfermedad y que la dosis de la mesalacina utilizada en el estudio es más baja que la usada habitualmente. En el último estudio con ECN 320 pacientes con UC quiescente se trataron durante un año con ECN o mesalacina⁶⁰. La proporción de relapso fue del 45% con FN y del 36% con mesalacina. Un estudio que utilizó VSL3 dio lugar a resultados más interesantes⁶²; 20 pacientes con UC en remisión e intolerantes al 5-ASA recibieron diariamente durante un día por la mañana y por la tarde 3 g de bacterias puras de VSL3 equivalente a la cantidad de 1,2 x 10⁹ LAB. Cuatro de los pacientes mostraron relapso significativo después de 3, 5 y 7 meses. Uno se perdió durante el seguimiento y los restantes 15 estuvieron aún en remisión durante 12 meses. Las instilaciones rectales con Synbiotic 2000 reconstituido en solución salina se les administraron durante dos semanas a 10 pacientes. Un paciente se retiró después de una semana, los pacientes restantes mostraron durante 3 semanas de observación mejoras importantes en los *scores* de diarrea, sangre visible en heces, diarrea nocturna, urgencia y consistencia de las heces⁶³. Dos pacientes dijeron

que tenían ventoseo pero no se registró ningún otro efecto adverso.

Solamente 10 pacientes con IBD, 9 con UC y uno con CD, se ha publicado que hayan sido tratados con TFR^{43,44}. Todos los pacientes tenían IBD por más de 5 años y habían sido refractarios a los tratamientos convencionales. Asimismo, todos ellos mostraron una inversión completa de la enfermedad y todos los tratamientos antiinflamatorios terminaron después de 6 semanas, y aún más importante, se mantuvo la remisión después de periodos de observación de uno a 13 años. Se ha sugerido que la endoscopia al seguimiento y la histología de la mucosa tenían también una apariencia normal. Claramente esta mejora significativa con el TFR no tiene precedentes. Hay que asumir que incluso el TFR conducirá a una colonización temporal y lo más probable es que la microbiota del donante desaparecerá en el intervalo de 2 a 4 semanas ya que, al menos con los conocimientos actuales, no puede asumirse que exista una neo-colonización permanente en los adultos. La explicación más probable parece en este momento que la microbiota del donante se haya distribuido de una nueva forma para eliminar totalmente el patógeno desconocido no cultivable que subyace a la enfermedad.

Pouchitis

El *Lactobacillus GG* (LGG) se ha utilizado en dos estudios en pacientes con pouchitis^{64,65}. 20 pacientes con historia previa de pouchitis y signos endoscópicos de inflamación se aleatorizaron para recibir 1 x 10⁹ LGG o placebo. No se observaron diferencias en la actividad de la enfermedad, anaerobios y aerobios totales en las biopsias de mucosa o en las heces después de 3 meses de tratamiento⁶⁴. El suministro profiláctico de LGG, inmediatamente después de la operación con construcción de anastomosis íleo-anales, se ha utilizado en un estudio publicado recientemente⁶⁵; la comparación se hizo con controles "históricos"; 2 de 39 *versus* 8 de 78 desarrollaron episodios de pouchitis ileal, 1 *versus* 12 sufrió episodios recurrentes de pouchitis y 0 *versus* 7 sufrió pouchitis crónica. Mejoras sensibles se han publicado a partir de un estudio controlado con suministro de 1,2 x 10⁹ VSL-3 durante un periodo de 9 meses. Solamente 3 de 20 de los tratados con VSL, en contraste con 20 de 20 pacientes controles, sufrieron recidiva por pouchitis⁶⁶. Resultados similares se han obtenido en un segundo estudio en colaboración con gastroenterólogos británicos; 17 de 20, 85% de los tratados con VSL, y 1 de 16 de los controles permanecía en remisión después de un año de tratamiento⁶⁷. En un tercer estudio, el suministro de VSL-3 comenzó inmediatamente después de la construcción quirúrgica de la anastomosis íleo-anal con la esperanza de prevenir el desarrollo de pouchitis. Solamente 2 de 20, 10% en el grupo tratado con VSL-3, comparado con 8 de 20, 40% en el grupo control (P < 0,01) desarrollaron pouchitis⁶⁸.

El IBS es, probablemente, la alteración gastrointestinal más común en el mundo occidental. Se caracteriza por hábitos alterados del intestino, dismotilidad, dolor abdominal, y/o disconfort. Su patogénesis es oscura pero un estudio reciente sugiere que la mayor parte de los pacientes (34 de 44), comparados con los controles, muestran una infiltración significativa de mastocitos en la mucosa⁶⁹. Especialmente es el número de mastocitos localizados cercanos a las fibras nerviosas los que están aumentados de manera significativa en los pacientes con IBS y también ello se relaciona con el grado de dolor abdominal y de disconfort.

Los probióticos se ha demostrado que regulan la población de células enteroendocrinas en el intestino de rata⁷⁰. Se han publicado algunos intentos para afectar el desarrollo de la enfermedad con el suministro de prebióticos; 24 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5×10^9 LGG o placebo dos veces diariamente durante 10 semanas, pero no se observó diferencia en los grupos en las puntuaciones de dolor o de movimientos intestinales⁷¹. En un nuevo estudio controlado reciente en 78 pacientes a los que se les suministró 1×10^{10} de *Lactobacillus salivarius* UCC4331, *Bifidobacterium infantis* 35624 o placebo⁷² se utilizó una puntuación compuesta por dos puntuaciones diferentes basadas en los síntomas cardinales del IBS: dolor, disconfort, distensión abdominal y dificultad de movimientos intestinales, observándose una mejoría significativa con el suministro del probiótico. El efecto más pronunciado se observó con el suministro de *Bifidobacterium infantis*. La proporción de citoquinas IL-10 a IL-12 se normalizó en el grupo tratado con *Bifidobacterium infantis*.

Se han utilizado dos probióticos de cepa dual en un estudio en el cual 50 pacientes se aleatorizaron para recibir una combinación de 5×10^9 de *Lactobacillus plantarum* LP01 y 5×10^9 de *Bifidobacterium breve* BR0 durante un mes. La reducción en el dolor y en la puntuación de los síntomas generales se registró como 50 y 25% sin que hubiese un análisis estadístico posible⁷³. El VSL-3 en una dosis de $4,5 \times 10^{11}$ LAB por día se ha utilizado en un estudio controlado en 25 pacientes en la clínica Mayo⁷⁴. Después de 8 semanas no se observaron diferencias entre el grupo tratado con VSL-3 y los controles respecto al tránsito gastrointestinal medio, el dolor abdominal, la producción de gas y la urgencia por defecar.

Los simbióticos de cepa simple y fibra simple basados en *Lactobacillus plantarum* 299V y en la fibra de avena se han utilizado en 3 estudios⁷⁵⁻⁷⁷. 20 de 20 pacientes en el grupo tratado con L299V y 11 de 20 en el grupo tratado con placebo registraron una resolución del dolor abdominal. Un diseño similar en 2 x 30 pacientes encontró una influencia del tratamiento con L299V más modesta: reducción en la flatulencia pero no influencia en las heces⁷⁶. El tercer estudio no ha registrado ningún efecto del tratamiento con L299V⁷⁷.

El TFR se ha utilizado también en unos pocos pacientes pero la experiencia es hasta ahora anecdótica.

Infecciones por *Helicobacter pylori* (HP)

Unas pocas cepas de lactobacilos tienen, en contraste con otras bacterias, la capacidad de tolerar pH bajo y sobrevivir y crecer en condiciones ambientales hostiles para otros microorganismos del estómago⁷⁸. Esto puede ofrecer oportunidades únicas para prevenir el sobrecrecimiento de *Helicobacter pylori*, la principal causa de la gastritis crónica, úlceras pépticas y un factor de riesgo importante para los tumores gástricos. Un estudio interesante comparó 17 LAB diferentes y su capacidad para inhibir el crecimiento de 10 cepas de *Helicobacter pylori*⁷⁹. Todas las cepas inhibían el crecimiento a pH bajo pero el pH elevado, hasta 6, excepto para el *Lactobacillus acidophilus* CR639, perdió tal capacidad. Esta observación indica que el uso simultáneo de agentes bloqueadores H2 no es compatible con los tratamientos con LAB. 120 pacientes se aleatorizaron para recibir *Lactobacillus acidophilus* o placebo como suplemento a la terapia triple de 7 días de seguimiento (rabeprozol, claritromicina y amoxicilina)⁸⁰. Las proporciones de erradicación fueron 52 de 59 (88%) y 42 de 59 (72%), respectivamente (P = 0,03). Sin embargo, cuando se repitió con *Lactobacillus GG* no se pudo observar ningún efecto potenciador de esta terapia triple^{81,82}. El consumo diario de 4×50 ml de sobrenadante de un cultivo de *Lactobacillus acidophilus* (LA1) en suero lácteo se ha publicado que reduce significativamente el test del aliento⁸³ y desciende la densidad de *Helicobacter pylori* en el estómago⁸⁴. Estudios subsiguientes con LA1⁷⁰ y una variedad de otros lactobacilos y especies de *Bifidobacterium*^{85,86} parecen, sin embargo, disminuir de manera universal el *Helicobacter pylori*, con bastante independencia de las cepas utilizadas⁸⁷.

Enfermedad crónica hepática

La activación inducida por endotoxinas de los macrófagos se asume que es la responsable de los niveles aumentados de TNF- α circulantes y de los receptores solubles de TNF (sTNFR) observados en los pacientes cirróticos, y la expresión de receptores *toll-like* TLR2 y TLR4 está implicada en dicha activación. Los niveles de endotoxina circulante TNF- α y sTNFR, la expresión de TLR2 y TLR4 en las células mononucleares periféricas sanguíneas (PBMC) y la producción *in vitro* de TNF- α por las PBMC cuando se estimulan con endotoxina o con la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB) se midieron en 36 pacientes cirróticos suplementados con Synbiotic 2000 y 32 controles⁸⁷. La suplementación de simbiótico dio lugar a una regulación significativa de la expresión de TLR2 en las PBMC.

En un estudio subsiguiente, 55 pacientes con encefalopatía hepática mínima (MHE) se aleatorizaron para recibir Synbiotic 2000 (N = 20), sólo la fibra del Synbiotic 2000 (N = 20) o placebo (N = 15) durante 30 días⁸⁸. Los pacientes con cirrosis y MHE tenían alteraciones sustanciales en la micro-ecología del intestino con crecimiento fecal significativo de *Escherichia coli* potencialmente patogénico y de especies de *Staphylococcus*. El tratamiento con simbiótico aumentó significativamente el contenido fecal de las especies de *Lactobacillus* que no producen ureasa y redujo significativamente la endotoxemia y la microbiota potencialmente patogénica. Las alteraciones observadas en la microbiota intestinal se acompañaron de una reducción significativa en los niveles de amonio sanguíneo y en la reversión de la MHE en la mitad de los pacientes; la clasificación de Child-Turcotte-Pugh funcional mejoró en prácticamente el 50% de los casos. El tratamiento únicamente con fibra fermentable fue beneficioso en una proporción sustancial de pacientes. Las intervenciones que tienen como objeto reducir los niveles intestinales de endotoxinas de bacterias Gram-negativas, se ha sugerido también que mejoran las alteraciones del sistema hemodinámico y la cirrosis, pero los efectos sobre el sistema sanguíneo nunca se han publicado. Un estudio realizado por el mismo grupo llevado a cabo en 15 pacientes cirróticos demostró una reducción significativa (mediana 17,5% rango 1,4 a 65%) en la retención de verde de indocianina a los 15 minutos (ICG R15) en los pacientes cirróticos después de 7 días de suplementación con Synbiotic 2000 (P = 0,003)⁸⁹.

Trasplante ortotópico hepático (OLT)

Se han realizado dos pruebas prospectivas aleatorizadas con suministro de simbiótico. En el primer estudio, una preparación de simbiótico de simple fibra y de simple cepa basado en 1×10^9 de *Lactobacillus plantarum* 299 y 10 g de fibra de avena (L299) se comparó con 1×10^9 de L299 muertas por calor y de 10 g de fibra de avena (H299) para evaluar la descontaminación del tracto digestivo selectivo (SDL)⁹⁰. Un total de 95 pacientes se dividieron en 3 grupos dentro del estudio: 1) SDD cuatro veces diariamente durante 6 semanas (N = 32); 2) L299 (N = 31) durante 12 días tras la operación; 3) H299 (N = 32) durante 12 días tras la operación. Se suministró a todos los pacientes el mismo sistema de nutrición enteral y no hubo muertes. Los signos de infección ocurrían en el grupo SDD 48% (15 de 32), en el H299 34% (11 de 32) y en el L299 13% (4 de 31) (P = 0,017 respectivamente). El número de infecciones postoperatorias fueron SDD 23, H299 17 y L299 4. El número de pacientes que requirieron hemodiálisis fueron SDD 8, H299 4 y L299 2.

En un estudio aleatorizado posterior, 33 pacientes se suplementaron con Synbiotic 2000 multicepa y multifibra y otros 33 pacientes recibieron únicamente las cuatro fibras de la composición del simbiótico⁹¹. El tratamiento comenzó en el día antes de la operación y con-

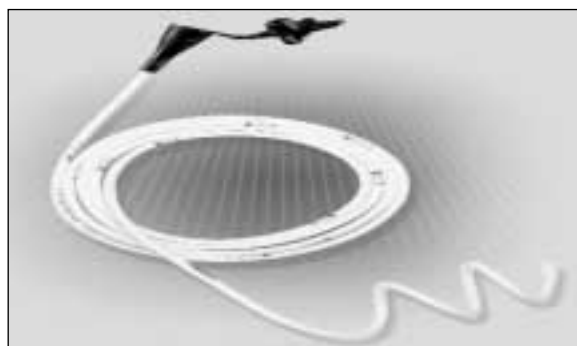


Fig. 2A.—Sonda de alimentación de Bengmark de autoposición y resistencia a la regulación.



Fig. 2B.—Radiografía de un paciente con la sonda de Bengmark insertada.

tinuó hasta el día 14 después de la operación. Solamente un paciente en el grupo tratado con simbiótico (3%) mostró signos de infección (infección urinaria durante el primer mes) comparado con 17 de 33, el 51%, de los pacientes a los que se suministraron únicamente las cuatro fibras. Las bacterias infectantes con el grupo Synbiotic 2000 fueron *Enterococcus faecalis* en un paciente comparado con 11 del grupo que consumía fibra. Los grupos a los cuales se les suministró sólo fibra sufrieron además la infección por *Escherichia coli* en tres pacientes, *Enterobacter cloacae* en dos pacientes, *Pseudomonas aeruginosa* en dos pacientes y *Staphylococcus aureus* en un paciente. El uso de antibiótico fue también significativamente más corto en el grupo tratado con Synbiotic 2000.

Cuidados perioperatorios y trauma múltiple

En un estudio aleatorizado prospectivo se ha evaluado el efecto de la administración de un simbiótico de simple cepa y simple fibra basado en *Lactobacillus*



Fig. 2C.—Scan tridimensional de un paciente con la sonda de Bengmark in situ.

plantarum 299. Se administró una dosis de 10^9 LAB por día y 10 g de fibra de avena comparado con una cantidad similar de *Lactobacillus plantarum* 299 muerto por calor y de fibra de avena H299, y con nutrición parenteral PN en 3 x 30 pacientes que sufrieron operaciones abdominales (resección hepática, resección pancreática, resección gástrica, resección colónica y bypass intestinal)⁹². Tanto los grupos L299 como H299 sufrieron significativamente menos infecciones (3 de 30 pacientes en cada grupo, 10%) comparado con la nutrición parenteral (9 de 30 pacientes, 30%) ($P < 0,001$). Una diferencia incluso mayor se observó cuando el subgrupo de pacientes que había sufrido cirugía gástrica y pancreática se analizó de manera separada: ninguno en el grupo L299, 1 de 8 pacientes en el H299 (12%) y 3 de 6 (50%) en la nutrición parenteral sufrieron infecciones.

Un estudio similar se llevó a cabo en pacientes que tenían operaciones abdominales de cáncer. 45 pacientes con cirugía mayor de cáncer abdominal fueron incluidos en un estudio controlado aleatorizado dividido en tres grupos de tratamiento: 1) nutrición enteral suplementada con Synbiotic 2000 (LEN); 2) un grupo EN con únicamente las fibras en las mismas proporciones, 20 g, y el grupo 3), nutrición parenteral estándar. Todos los tratamientos duraron 2 días preoperación y 7 días postoperación. La incidencia de infecciones bacterianas postoperativas fue 47% con PN, 20% con FEN y 6,7% con LEN ($P < 0,05$). Se observaron mejoras significativas en la prealbúmina (LEN, FEN), proteína C-

reactiva (LEN, FEN), colesterol sérico (LEN, FEN), contajes de células blancas (LEN), endotoxina sérica (LEN, FEN) e IgA (LEN) (Han Chunmao y cols., Información personal). Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de documentar resultados positivos de manera similar. Un producto comercial estándar (Trevis, Christian Hansen, Dinamarca) que contiene *Lactobacillus acidophilus* LA5, *Bifidobacterium lactis* BP12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, mezclado con 7,5 g de oligofructosa se suministró a 72 pacientes electivos de cirugía abdominal y a 65 controles respectivamente y no se obtuvieron diferencias en la translocación bacteriana, en la colonización gástrica, en la inflamación sistémica o en las complicaciones sépticas.

Pancreatitis aguda

Pacientes con pancreatitis aguda grave se aleatorizaron para recibir diariamente durante los primeros 7 días a través de un tubo nasoyeyunal, bien la preparación liofilizada conteniendo el *Lactobacillus plantarum* 299 en una dosis de 10^9 conjuntamente con un sustrato de 10 g de fibra de avena, bien la misma preparación después de inactivación por calor⁹⁴. El estudio se diseñó para ser interrumpido cuando existiesen diferencias estadísticamente significativas en favor de uno o dos de los grupos, hecho que ocurrió cuando un total de 45 pacientes habían entrado en el estudio. En este tiempo 22 pacientes habían recibido el tratamiento con bacterias vivas y 23 con las bacterias muertas por calor *Lactobacillus plantarum* 299. Las necrosis pancreáticas



Fig. 2D.—Fotografía durante la operación para demostrar la expansión de la sonda en el intestino delgado. Fig. 2A con permiso de Nutricia BV, Amsterdam, figs. 2B, 2C y 2D con permiso del Dr. Gerardo Mangiante, Verona, Italia.

infectadas y los abscesos se observaron en 1 de 22 (4,5%) en el grupo que recibía la LAB vivas *versus* 7 de 23 (30%) en el grupo que recibió las bacterias inactivadas por calor ($P = 0,023$). El único paciente en el grupo LAB de bacterias vivas que desarrolló infección tenía signos de infección urinaria en el día 15, es decir, en el tiempo en el que no recibía tratamiento durante los últimos 8 días. La duración de la estancia hospitalaria fue considerablemente más corta en el grupo que recibía las LAB vivas (13,7 días *versus* 21,4 días), pero el tamaño limitado del material no permitió obtener diferencias significativas. 62 pacientes con pancreatitis severa aguda (SAP) (puntuación de Apache II: tratamiento con simbiótico $11,7 \pm 1,9$; controles $10,4 \pm 1,5$) fueron suplementados durante 14 días con dos bolsas por día de Synbiotic 2000 que aportaban $2 \times 40 \times 10^9$ LAB por día y en total 20 g de fibra, o únicamente la misma cantidad de la fibra; 9 de 33 pacientes (27%) en el grupo tratado con Synbiotic 2000 y 15 de 29 pacientes (52%) en el grupo tratado por fibra desarrolló infecciones subsiguientes. 8 de 33 (24%) tratados con el Symbiotic 2000 y 14 de 29 (48%) de los pacientes tratados con fibra desarrollaron SIRS, MOF o ambos ($P < 0,005$) (Olah A, Comunicación personal).

El tratamiento inmediato es lo más importante

La respuesta inflamatoria es inmediata y todos los intentos para controlarla deben, por tanto, ser inmediatos. Diversos estudios en los años recientes han demostrado que la alimentación postoperatoria inmediata utilizando la ruta enteral es segura y previene el incremento de la permeabilidad mucosal del intestino. Se ha indicado también que contribuye a un balance nitrogenado positivo, reduce la incidencia de complicaciones sépticas, la incidencia de íleo postoperatorio y acelera la restitución de la capacidad pulmonar, composición corporal y capacidad física. Una observación importante es que el retraso en la instauración de la nutrición enteral durante más de 24 horas, en comparación con el suministro inmediato de nutrición enteral, da lugar a un aumento significativo de la permeabilidad intestinal y una mayor incidencia de MOF⁹⁵. El suministro oral o enteral de nutrientes ininterrumpidamente durante la noche antes, durante la operación e inmediatamente después, parece apoyar el sistema inmunológico e incrementar la resistencia a las complicaciones.

Se ha desarrollado una sonda de autoposición resistente a la regurgitación (figs. 2 A y B) para facilitar la nutrición enteral fácil y temprana (Nutricia, Ámsterdam, Holanda). Un primer estudio ha reportado la intubación con éxito en pacientes con la motilidad intestinal alterada tales como pancreatitis severa aguda (SAP) y se ha observado que la cabeza de la sonda alcanza su posición óptima en el intestino delgado superior en todos los pacientes en un tiempo medio de 5,2 horas y siempre dentro de las primeras 24 horas⁹⁶. En otro estudio más reciente, la inserción de la sonda

en 12 de 16 pacientes con pancreatitis aguda (75%) indicó que se alcanza el ligamento de Treitz en una mediana de 12 horas⁹⁷, y en un estudio más extenso se ha publicado que se coloca con éxito dentro de las 24 horas en pacientes con vaciado gástrico normal y en el 78% comparado con 14% en lo cuales se les colocan sondas estándares rectas ($P = 0,041$) y en pacientes con vaciado gástrico alterado (la mayoría de los pacientes SAP) 57% comparado con 0% con las sondas estándar ($P = 0,07$)⁹⁸.

Conclusiones y aspectos futuros

La capacidad de modular la fase de respuesta aguda y reducir la sobreinflamación se ha demostrado particularmente en experimentos con animales tratados con simbióticos. Estos presentan también efectos específicos y significativos en los cuidados intensivos y perioperatorios de pacientes humanos. Una condición crucial para la eficacia y el éxito del tratamiento es que el tratamiento se aplique si es posible en cirugía electiva antes o al menos durante las primeras pocas horas después del trauma, lo cual es posible en la mayoría de los casos de medicina de urgencia y en los pacientes con cirugía tales como los politraumáticos. Algunas afecciones tales como la pancreatitis severa aguda tienen una tendencia a llegar tarde al hospital, lo cual a menudo reduce claramente la eficacia del tratamiento con simbióticos inmunomoduladores. La mayor parte de los pacientes en cuidados intensivos han pasado ya la fase nerviosa aguda y están en un estado profundo de parálisis inmunológica. Aunque no existen estudios utilizando simbióticos en la población general, probablemente debería de haber cambios notables en las recuperaciones clínicas de pacientes con enfermedades críticas. Algunos estudios clínicos controlados están en marcha y los resultados se esperan con gran interés.

La recuperación de los pacientes críticos parece depender de numerosos factores, tanto externos como internos, así como del ambiente mental y físico que se conoce que tienen una alta influencia en la expresión de nuestros genes, particularmente los asociados con la inflamación. Se recomienda que se inicien intentos para facilitar a los pacientes un ambiente silencioso y calmado y especialmente que puedan dormir de forma suficiente. El sueño alterado se asocia claramente con niveles elevados de marcadores inflamatorios tales como IL6 y sICAM⁹⁹. Promover las funciones vagales y de las células Th1 través de la alimentación moderada, de la hidratación y del sueño, inexplicadamente pero ampliamente aceptadas recomendaciones para los pacientes con gripe, es también, probablemente, muy beneficioso en el tratamiento del enfermo crítico.

La inmunotoxicología y la inmunofarmacología están aún en su infancia. Actualmente se reconoce que el uso de fármacos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) influyen el sistema inmune y la sensibilidad a la inflamación y la infección. Es urgente que se

estudien tales influencias y se documenten. Es un gran dilema que los pacientes más enfermos y que demandan más cuidado reciban la nutrición más incompleta. Asimismo, hay una necesidad urgente de desarrollo de nuevas fórmulas enterales. Las fórmulas actualmente utilizadas y a menudo adaptadas de la fórmula de nutrición parenteral tienen un foco en la provisión de calorías y el suministro de un balance de nitrógeno favorable. Se necesitan nuevas fórmulas que están hechas pensando en el objetivo de restaurar la homeostasis de la inflamación y de las funciones inmunes. La nueva ciencia de la nutrigenómica suministra herramientas para identificar los efectos de varios ingredientes alimentarios y sus efectos en varios genes, particularmente aquellos asociados con la inflamación y las funciones inmunológicas. Se deben evitar en las fórmulas nutricionales los ingredientes ricos en grasas saturadas, ácidos grasos *trans*, productos avanzados de la glicación, la presencia de hormonas y de otras moléculas asociadas a situaciones de estrés metabólico, determinados azúcares, particularmente fructosa, y de manera más importante, el contenido de tales ingredientes debe ser cuidadosamente declarado para cada producto.

Las formas de nutrición enteral futuras probablemente tenderán a mimetizar lo que hace el alimento normal mucho más que lo que ocurre hoy. Existe una necesidad de que se lleven a cabo estudios que comparen la influencia de la recuperación de pacientes con alimentos normales o con nutrición enteral hecha en el propio hospital con fórmulas de nutrición clínica estándares comerciales, especialmente en los pacientes críticos. Ciertamente, alimentos habituales como sopas mediterráneas, por ejemplo el gazpacho, y varios otros vegetales y sopas de pescado podrían adaptarse para uso clínico para comenzar al menos como complementos para las fórmulas de nutrición enteral comercial. Las frutas frescas y los jugos de vegetales deberían de ser utilizados frecuentemente en las UCI. Las fibras y las LAB, así como varios antioxidantes tales como polifenoles, curcuminoides, resveratrol y moléculas similares pueden ser considerados como ingredientes para las nuevas fórmulas, y las plantas más que los animales pueden ser la fuente alimentaria.

Informaciones recientes demuestran que los pacientes en estado crítico no sólo sufren un sobrecrecimiento de patógenos en el tracto GI sino que han perdido su microbiota beneficiosa, especialmente LAB¹⁰⁰, información que daría apoyo al beneficio de suplementar con LAB y restaurar la homeostasis de la microbiota en los pacientes críticos. Nuevos estudios informan de la suplementación de la dieta con simbióticos en los enfermos críticos y postoperatorios, al menos en su primera fase, y apoyan la recomendación del suministro rutinario o habitual de fibras y de LAB específicas tanto a pacientes que sufren pancreatitis aguda y politrauma como aquellos que tienen tratamientos quirúrgicos extensivos o tratamientos médicos intensos. Para los pacientes que no pueden tolerar la alimentación enteral, los enemas con simbióticos o en el futuro tam-

bién las inyecciones subcutáneas (vacunación con bacterias vivas LAB) podrían ser opciones de tratamiento. Y más importante la nutrición enteral, que está indicada para prevenir la inflamación y las complicaciones subsiguientes, debería de ser instituida de forma temprana si no es posible antes; debería darse prioridad ya en la sala de emergencia.

Referencias

1. World Health Organisation. Process for a global strategy on diet, physical activity and health. WHO Geneva February 2003.
2. Bengtsson U, Knutson TW, Knutson L, Dannaeus A, Hallgren R, Ahlstedt S: Increased levels of hyaluronan and albumin after intestinal challenge in adult patients with cow's milk intolerance. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:96-103.
3. Rautava S, Isolauri E: Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:529-535.
4. Bengmark S: Acute and "chronic" phase response —a mother of disease. *Clin Nutr* 2004; 23:1256-1266.
5. Bengmark S: Bio-ecological Control of the Gastrointestinal Tract: the Role of Microbiota and Supplemented Pro- and Synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:413-436.
6. Bengmark S: Impact of nutrition on ageing and disease. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006; 9:2-7.
7. Arias E, Smith BL Deaths: preliminary data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 51:1-44.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310.
9. Bengmark S: Nutritional modulation of acute and "chronic" phase response. *Nutrition* 2001; 17:489-495.
10. Costa M, Brookes SJ, Hennig GW: Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut* 2000; 47 (Supl. 4):15-19.
11. Lyte M: Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends in Microbiology* 2004; 12:14-20.
12. Groves AC, Griffiths J, Leung F, Meek RN: Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. *Ann Surg* 1973; 178:102-107.
13. Kinney KS, Austin CE, Morton DS, Sonnenfeld G: Norepinephrine as a growth stimulating factor in bacteria: Mechanistic studies. *Life Science* 2000; 67:3075-3085.
14. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L: Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003; 31:598-607.
15. Bengmark S: Bioecological control of perioperative and ITU morbidity. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389:154.
16. Bengmark S: Bioecological control of inflammation and infection in transplantation. *Transplant Rev* 2004; 18:38-53.
17. Engelich G, Wright DG, Hartshorn KL: Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2040-2048.
18. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC: Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56:1058-1062.
19. Deitch EA, Shorshtein A, Houghton J, Lu Q, Xu D: Inducible nitric oxide synthase knockout mice are resistant to diet-induced loss of gut barrier function and intestinal injury. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:599-605.
20. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP: Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a metaanalysis. *J Trauma* 2003; 54:908-914.
21. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Krämer HJ, Heuer KU y cols.: ?-3 vs ?-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Int Care Med* 2003; 29:1472-1481.
22. Baines M, Shenkin A: Use of antioxidants in surgery: a measu-

- re to reduce postoperative complications. *Curr Opin Nutr Metab* 2002; 5:665-670.
23. Bengmark S: Curcumin: an atoxic antioxidant and natural NF- κ B, COX-2, LOX and iNOS inhibitor — a shield against acute and chronic diseases. *J Parent Ent Nutr JPEN* 2006; 30:45-51.
 24. Bengmark S: Use of Pro-, Pre- and Synbiotics in the ICU — Future options. En: Shikora SA, Martindale RG, Schweitzberg SD: Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit — Science, Rationale and Practice. 2002, Chapter 34. pp. 381-399, Kendall/Hunt Publishing Company, Dubuque, Iowa USA.
 25. Bengmark S: Aggressive peri- and intraoperative enteral nutrition — Strategy for the future. En: Shikora SA, Martindale RG, Schweitzberg SD: Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit — Science, Rationale and Practice. 2002, Chapter 33. pp. 365-380, Kendall/Hunt Publishing Company, Dubuque, Iowa USA.
 26. Bengmark S: Synbiotics and the mucosal barrier in critically ill patients. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:712-716.
 27. Thompson-Chagoyan O, Maldonado J, Gil A: Colonization and impact of disease and other factors on intestinal microbiota. *Dig Dis Sci* 2006 (in press).
 28. Heyman M: Effect of lactic acid bacteria on diarrheal diseases. *J Am Coll Nutr* 2000; 19 (Supl.):137S-146S.
 29. Husebye E, Hellstrom PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T: Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280:G368-G380.
 30. Verdú EF, Bercik P, Bergonzelli GE, Huang XX, Blennerhasset P, Rochat F y cols.: Lactobacillus paracasei normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004 Sep; 127(3): 826-837.
 31. Kelly D Campbell JJ, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG y cols.: Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and Rel A y cols. *Nat Immunol* 2004; 5:104-112.
 32. Bai AP, Ouyang Q, Zhang W, Wang CH, Li SF: Probiotic inhibit TNF- α -induced interleukin-8 secretion of HT29 cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10:455-457.
 33. Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, Musch MW, Tao Y, De Simone C, Chang EB: Probiotics inhibit nuclear factor- κ B and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology* 2004; 127:1474-1487.
 34. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J: Live Lactobacillus Reuteri is essential for inhibitory effect on tumor necrosis factor α -induced interleukin-8 expression. *Infect Immun* 2004; 72:5308-5314.
 35. Nurmi JT, Puolakkainen PA, Rautonon NE: *Bifidobacterium lactis* sp 420 up-regulates cyclooxygenase (Cox)-1 and down-regulates Cox-2 gene expression in a Caco-2 cell culture model. *Nutrition and Cancer* 2005; 5:83-92.
 36. Fink MP: Ethyl pyruvate: a novel treatment for sepsis and shock. *Minerva Anestesiol* 2004; 70:365-371.
 37. Oxman T, Shapira M, Diver A, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B: A new method of long-term preventive cardioprotection using *Lactobacillus*. *A J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H1717-H1724.
 38. Ilkgul O, Bengmark S, Aydede H, Erhan Y, Taneli F, Ulman C: Pretreatment with pro- and synbiotics reduces peritonitis-induced lung injury in rats. In Press.
 39. Ilkgul O, Aydede H, Erhan Y, Surucoglu S, Gazi H, Vatansver S y cols.: Subcutaneous administration of live lactobacillus prevents sepsis-induced lung organ failure in rats. *Br J Int Care* 2005; 15:52-57.
 40. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrne S, Bengmark S: Administration of different lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: *in vivo* colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous microbiota. *Applied Environmental Microbiology* 1993; 59:15-20.
 41. Kruzewska K, Lan J, Lorca G, Yanagisawa N, Marklinder I, Ljungh Å: Selection of lactic acid bacteria as probiotic strains by *in vitro* tests. *Microecology and Therapy* 2002; 29:37-51. The proceedings of the XVI International Congress on Microbial Ecology and Disease held Noordwijkerhout, The Netherlands, Oct 2001.
 42. Ljungh Å, Lan J-G, Yamagisawa N: Isolation, selection and characteristics of *Lactobacillus paracasei* ssp paracasei isolate F19. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2002; (Supl. 3):4-6.
 43. Borodo TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O: Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:42-47.
 44. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S: Bacteriotherapy using fecal microbiota. Toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:475-483.
 45. Gil A, Rueda R: Interaction of early diet and the development of the immune system. *Nutr Res Rev* 2002; 15:263-292.
 46. Allan SJ, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans LF: Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, issue 4, Art No CD003048 pub2, DOI:10.1002/14651858.CD003048.pub2.
 47. Elmer GW, McFarland LV, Surawics, Danko L, Greenberg RN: Behavior of *Sacharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1663-1668.
 48. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM: Lack of effect of lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:883-889.
 49. Wullt M, Johansson-Hagslätt ML, Odenholt I: Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:365-367.
 50. Plein K, Hotz J: Therapeutic effects of *Sacharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea — a pilot study. *Z Gastroenterol* 1993; 31:129-134.
 51. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA: *Sacharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45:14662-14664.
 52. Malchow HA: Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission in colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:653-658.
 53. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C: Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection of Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51:405-409.
 54. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC: Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2004; 4:1-4.
 55. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Ugolini U, Amadini C y cols.: Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease; a randomized controlled study vs mesalazine (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118:A4279.
 56. Rutgeerts P, D'Haens G, Baert F Van Assche M, Noman I, Aerden S y cols.: Randomized placebo controlled trial of pro-and prebiotics (Synbiotics cocktail) for maintenance of infliximab induced remission of luminal Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2004; 126:A-467 (T1310).
 57. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA: *Sacharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45:14662-14664.
 58. Kruiz W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M: Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and meselazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:853-858.
 59. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:635-639.
 60. Kruiz W, Fric P, Stolte M: Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1997 and with standard mesalazine. *Gastroenterology* 2001; 120:A139.
 61. Faubion WA, Sandborn WJ: Probiotic therapy with *E coli* for ulcerative colitis. Take the good with the bad. *Gastroenterology* 2000; 118:650-655.
 62. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E,

- Brigidi P y cols.: Impact on the composition of the faecal microbiota by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1103-1108.
63. Pathmakanthan S, Walsh M, Bengmark S y cols.: Efficacy and Tolerability treating acute distal ulcerative colitis with synbiotic enema's: a Pilot Trial. Abstract. *Gut* 2002; 51(Supl. III): A307.
 64. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M: Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 17:509-515.
 65. Gosselink MP, Schouten WR, Van Lieshout LMC, Hop WCJ, Laman JD, Ruseler-Van Embden JGH: Delay of first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:876-884.
 66. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G y cols.: Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-309.
 67. Mimura T, Helwig U, Paggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ y cols.: One daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53:108-114.
 68. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P y cols.: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-1209.
 69. Stanghellini BG, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G y cols.: Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126:693-702.
 70. Uribe A, Alam M, Johansson O, Midtvedt T, Theodorsson E: Micromicrobiota modulates endocrine cells in gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology* 1994; 107:1259-1269.
 71. O'Sullivan MA, O'Morain CA: Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind crossover study. *Digestive and Liver Disease* 2000; 32:294-301.
 72. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K y cols.: A randomized placebo-controlled, double-blind comparison of the probiotic bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome (IBS): symptom responses and relationship to cytokine profiles. ?????? In press.
 73. Saggioro A: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (Supl. 2):S104-S106.
 74. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR: A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:895-904.
 75. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B: A controlled, double-blind, randomised study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299 in patients with irritable bowel syndrome. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1143-1147.
 76. Nobaek S, Johansson M-L, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B: Alteration of intestinal micromicrobiota is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1231-1238.
 77. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO: Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of Irritable bowel syndrome. *Dig Dis Scien* 2002; 47:2615-2620.
 78. Marteau P, Minekus M, Havenaar R, Huis in't Veld JH: Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile. *J Dairy Sci* 1997; 80:1031-1037.
 79. Lorca GL, Wadström T, Fond de Valdez G, Ljungh Å: *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001; 42:39-44.
 80. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P y cols.: A lyophilised and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1625-1629.
 81. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelini M y cols.: Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001; 63:1-7.
 82. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelini M, Ojetti V y cols.: The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:163-169.
 83. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdú E, Herranz M y cols.: Effect of whey based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (jonsonii) La-1 on *Helicobacter pylori* infections in humans. *Digestion* 1999; 60:203-209.
 84. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P y cols.: Favourable effects of an acidified milk (La-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:25-29.
 85. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L y cols.: Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2744-2749.
 86. Wang KY, Li SN, Liu CS, Perng DS, Su YC, Wu DC y cols.: Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:737-741.
 87. Riordan SM, Skinner N, Nagree A, McCallum H, McIver CJ, Kurtovic J y cols.: Peripheral blood mononuclear cell expression of toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:1154-1164.
 88. Qing Liu, Zhong Ping Duan, Da Kang Ha, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM: Synbiotic modulation of gut microbiota: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:1441-1449.
 89. Kurtovic J, Ruettimann U, Adamson H, Bengmark S, Williams R, Riordan SM: Improvement in indocyanine green clearance following synbiotic treatment in cirrhosis. *Gut* 2003; 52 (Supl.): A3.
 90. Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Boucsein K, Müller AR, Serke S y cols.: Early enteral supply of *Lactobacillus* and fibre vs selective bowel decontamination (SBD) — a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74:123-127.
 91. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Settmacher U, Jonas S, Bengmark S y cols.: Combined perioperative enteral supply of bioactive pre- and probiotics abolishes postoperative bacterial infections in human liver transplantation — a randomised, double blind clinical trial. *Am J Transplant* 2005; 5:125-130.
 92. Rayes N, Hansen S, Boucsein K y cols.: Early enteral supply of fibre and lactobacilli vs parenteral nutrition — a controlled trial in major abdominal surgery patients. *Nutrition* 2002; 18:609-615.
 93. Woodcock NP, McNaught CE, Morgan DR, Gregg KL, MacFie J: An investigation into the effect of a probiotic on gut immune function in surgical patients. *Clin Nutr* 2004; 23:1069-1073.
 94. Oláh A, Belágyi T, Issekutz Á y cols.: Early Enteral Nutrition with Specific *Lactobacillus* and Fibre reduces Sepsis in Severe Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2002; 89:1103-1107.
 95. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:129-130.
 96. Mangiante G, Colucci G, Marinello P y cols.: Bengmark's self-propelling naso-jejunal tube: a new useful device for intensive enteral nutrition. *Int Care Med* 1998; 24:abstract 330.
 97. Karsenti D, Viguier J, Bourlier P, D'Alteroche L, Barbieux JP, Metman EH y cols.: Enteral nutrition during acute pancreatitis. Feasibility study of a self-propelling spiral distal end jejunal tube. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:614-617.
 98. Lai CWY, Barlow R, Barnes M, Hawthorne AB: Bedside placement of nasojejunal tubes: a randomized-controlled trial of spiral — vs straight-ended tubes. *Clin Nutr* 2003; 22:267-270.
 99. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR: Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005; 67:187-194.
 100. Knight DJW, Ala'Aldeen D, Bengmark S, Girling KJ: The Effect of Synbiotics on Gastrointestinal Microbiota in the Critically ill. *Brit J Anaesth* 2004; 92:307P-308P.

Artículo

Utilización clínica de la Nutrición Enteral

J. Álvarez Hernández, N. Peláez Torres y A. Muñoz Jiménez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Resumen

La Nutrición Enteral es una de las disciplinas más desarrolladas en la medicina moderna. Los avances tecnológicos, el mejor conocimiento de la fisiopatología de la desnutrición, y su participación en la evolución de diferentes entidades clínicas han hecho posible mejorar el cuidado nutricional de nuestros pacientes. La utilización de la NE se ha extendido como una práctica de primera elección en pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición que tienen un intestino mínimamente funcional y no son capaces de cubrir con la alimentación natural o suplementación, el total de sus requerimientos calórico-proteicos. Términos como “alimento-medicamento” o “nutrición órgano o sistema-específica o nutrición patología-específica” han revolucionado el campo de la NE en los últimos 20 años con la eclosión de fórmulas específicamente definidas. La NE ha demostrado ser coste-efectiva en los pacientes desnutridos cuando se establece la indicación con precocidad. La Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria es una técnica regulada administrativamente muy extendida en nuestro país que permite reducir el coste de algunos procesos. En ocasiones la utilización o la retirada de la NE puede constituir una situación de conflicto ético que debe ser evitado desde el respeto, el acompañamiento y la información compartida entre el equipo sanitario, los pacientes y sus sustitutos.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:87-99)

Palabras clave: *Nutrición Enteral. Fórmula polimérica. Fórmula oligomérica. Fórmula definida. Nutrición Enteral domiciliaria. Gestión. Conflicto ético.*

Introducción

A lo largo de la historia de la humanidad la medicina ha avanzado más en los últimos 50 años que en todos los siglos anteriores. Los avances tecnológicos, el gran

CLINICAL USE OF ENTERAL NUTRITION

Abstract

Enteral Nutrition is among the most developed disciplines in modern Medicine. Technological advances, a better knowledge of malnutrition physiopathology and its involvement in the evolution of several clinical entities have made it possible to improve the nutritional attention paid to our patients. The use of EN has expanded as a first choice practice in patients with undernutrition or at risk of undernutrition that have a minimally functional intestine and are unable to cover their total calorie and protein requirements with natural or supplemented diets. Terms like “medical food” or “organ- or system-specific nutrition” or “pathology-specific nutrition” have revolutionized the EN field in the last 20 years with the emergence of specifically defined formulations. EN has been shown to be cost-effective in patients with malnutrition when the indication is established early. Home and Ambulatory Artificial Nutrition techniques are administratively regulated and, as they are widespread in our country, they allow some cost reductions in certain processes. Occasionally, the introduction, use or withdrawal of EN may constitute a situation of ethical conflict that should be avoided by making use of respect, companionship and shared information between the health team, patients and their substitutes.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:87-99)

Key words: *Enteral nutrition. Polymeric formula. Defined formula. Home enteral nutrition. Management. Ethical conflict.*

desarrollo de la investigación científica y las nuevas demandas sociales han permitido emerger a la Medicina Moderna como un conjunto de disciplinas al servicio de la salud del hombre actual. La Nutrición Clínica es una de las disciplinas más desarrolladas que hoy forman parte de esta Medicina Moderna. En ella, probablemente sea la Nutrición Enteral (NE) la que ha aportado mayores cambios relacionados con su uso en función de los estudios científicos. Es el objetivo de esta revisión actualizar algunos de estos aspectos.

Correspondencia: Julia Álvarez Hernández
Acacias, 114
28529 Rivas Vaciamadrid (Madrid)
E-mail: julia.alvarez@telefonica.net

Visión histórica

Comenzar a revisar la historia del desarrollo de la Nutrición Enteral nos obliga a recordar la alimentación rectal, porque hace 3.500 años aproximadamente fueron los egipcios los que iniciaron esta técnica. La alimentación rectal mediante enemas con alimentos como forma de preservar la salud fue recogida en algunos papiros. En éstos, se describe como a través de una especie de jeringa constituida por una pipeta atada a una vejiga administraban, probablemente a presión, por vía rectal, una gran variedad de alimentos como leche, suero lácteo, cereales germinados, vino etc. Otras civilizaciones como la griega mantuvo estas prácticas en algunas ocasiones con finalidad nutricional y en otras ocasiones con finalidad reguladora del tránsito intestinal como laxante¹.

Sin embargo, aunque esta técnica de administración de “enemas nutricionales” fue al parecer extendida entre los egipcios y griegos, no tenemos constancia de su uso en siglos posteriores hasta que en 1878 cuando Brown Sécard publica en *Lancet*² una carta comunicando el uso de una mezcla alimentaria formada por 2/3 de libra de carne de buey y 2/5 de libra de páncreas de cerdo molido, como método transitorio de alimentación en pacientes con problemas de disfagia. Los tubos utilizados para esta administración tenían diámetros variables y eran de caucho con embudos pequeños y tubos de cristal.

También fueron utilizadas con carácter nutritivo otras sustancias como la sangre desfibrinada, incluso más recientemente, durante la Segunda Guerra Mundial, la vía rectal fue utilizada para administrar agua, sueros salinos, glucosados, aminoácidos en solución isotónica y algunos medicamentos³. Pero probablemente el caso más conocido por su repercusión histórica fue el del presidente de los Estados Unidos de América (EE.UU.) James Garfield, que en 1881, tras un intento de asesinato se mantuvo alimentado, cada 4 horas por vía rectal, con enemas de peptonas de carne de buey, sangre desfibrinada y whisky, durante 79 días hasta su muerte⁴.

A pesar del uso de la “alimentación rectal” los investigadores y clínicos a lo largo de la historia han buscado mejorar un acceso digestivo más fisiológico, eficaz y seguro. Fue en 1617 cuando Fabricius y Aquapendente utilizaron tubos de plata que colocaban por vía nasofaríngea para alimentar a niños con tétanos⁵. Estos tubos rígidos fueron posteriormente sustituidos por tubos flexibles de piel elaborados por Von Helmont. Un siglo más tarde, John Hunter alimentó a un paciente con disfagia por parálisis de los músculos deglutorios utilizando un tubo de hueso de ballena cubierto de piel de anguila y conectado a una especie de vejiga, que actuaba como una bomba de infusión. Mediante este mecanismo fue capaz de administrar con éxito al paciente mermeladas, confituras, huevos crudos, leche y vino así como la medicación que consideraba oportuno. Esta medida permitió reafirmar esta técnica de alimentación nasogástrica como segura y eficaz⁶.

Pero es en 1910 cuando Einhorn realza la nueva técnica de alimentación al criticar abiertamente el uso de los enemas alimentarios e introducir un gran avance en la alimentación enteral, al diseñar una sonda fina que en su extremo distal contenía una pequeña pieza metálica de 10-12 g, de manera que por gravedad permitía avanzar la sonda a lo largo del tubo digestivo tras pasando el píloro. Realmente el uso de sondas y el desarrollo de las bombas de infusión tuvo su momento álgido en la primera mitad del siglo XIX en Inglaterra, pero no fueron muy difundidos estos avances metodológicos. Y fue a comienzos del siglo XX en EE.UU., cuando diseños de sondas como los de Einhorn permitieron avanzar en el uso clínico dificultoso de la nutrición enteral.

Las dos grandes dificultades en el desarrollo inicial de la nutrición enteral estuvieron siempre relacionadas con los accesos digestivos y las fórmulas empleadas.

Merece la pena destacar el esfuerzo de diferentes cirujanos por diseñar técnicas que permitieran establecer accesos digestivos seguros tales como gastrostomías, yeyunostomías etc., en la primera mitad del siglo XX (Ravdin y Stengle en 1939), o la utilización de sondas de doble luz que permitían infundir por una luz la fórmula enteral y extraer el contenido gástrico por la otra. El análisis de los resultados de estas nuevas técnicas arrojó datos muy satisfactorios habiendo reducido la mortalidad de los pacientes desnutridos cuando se comparaban con pacientes tratados con nutrición parenteral en similares procesos⁷. En 1959 Barron y Fallis describen sondas más flexibles de poliuretano, emplean bombas de infusión, y diseñan una modificación de la sonda habitual colocando una pieza de mercurio en el extremo distal facilitando con ello su colocación y su uso clínico^{8,9}. En la búsqueda de accesos digestivos más permanentes, seguros con técnicas mínimamente invasivas Ponsky realiza la primera Gastrostomía Endoscópica Percutánea (GEP) abriendo un mundo de posibilidades al que posteriormente nos referiremos. Esta técnica fue depurándose por distintos autores potenciándose en paralelo en los últimos años su realización mediante control radiológico evitando la endoscopia.

Paralelamente al desarrollo del equipamiento, los avances, en la segunda mitad del siglo XX, en el conocimiento de la fisiología relativa a los requerimientos energético-proteicos y el desarrollo de la “bioquímica alimentaria” con el amplio conocimiento del papel de determinados nutrientes, permitió mejorar el diseño de nuevas fórmulas químicamente definidas (Henry T Randall, 1969) pudiendo demostrar su eficacia en los estudios con animales de experimentación inicialmente y posteriormente en voluntarios sanos y pacientes^{1,10}.

Sin embargo, y a pesar de todos estos avances, la eclosión de la nutrición enteral la hemos vivido en los últimos 20 años. Barajar conceptos como alimento-medicamento, con las implicaciones administrativas y legales que tiene esta terminología es muy reciente. Por último no podemos dejar de recordar el hito histórico

que más nos permite acercarnos a esta técnica de nutrición artificial al ciudadano de a pie. Nos estamos refiriendo al papel fundamental que tuvo el desarrollo de las primeras formulaciones enterales en la posibilidad de alimentar a los tres primeros astronautas que pusieron un pie en la luna en 1969. Armstrong, Aldrin y Collins fueron alimentados durante este viaje espacial con una dieta elemental o químicamente definida y todavía hoy en día es fácil hacer entender a los pacientes lo que es y significa las fórmulas de NE recordándoles este evento.

Actualización de conceptos en el uso de la Nutrición Enteral

La Nutrición Enteral se define como la administración de una solución de nutrientes por vía oral o mediante sonda con la intención de contribuir al aprovisionamiento de los requerimientos totales o parciales de los mismos¹¹.

Históricamente siempre ha existido una rivalidad entre el uso de la Nutrición Parenteral Total (NPT) *versus* la NE en algunas patologías. Pero ya casi es clásica la frase de Lee que asevera “la única indicación de la utilización de la NPT es la contraindicación de la NE”. En la actualidad el axioma “*If the gut works, use it*” es el criterio clave en la selección de pacientes, lo que nos ha permitido abrir un gran abanico de posibilidades terapéuticas más fisiológicas, disminuyendo significativamente las complicaciones asociadas, en cuanto a número y gravedad de las mismas, y reduciendo también el coste del proceso.

A todo esto debemos añadir que en los últimos años se viene trabajando en las posibilidades que puede tener la NE *vs* la NPT en prevenir la traslocación bacteriana, por su capacidad de preservar la integridad de la barrera intestinal, si bien es cierto que los datos registrados sobre la prevención de la traslocación bacteriana, mediante el uso de NE, apuntan que ha sido bien demostrado en modelos animales siendo menos conocido su verdadero significado clínico en humanos, a pesar de los buenos resultados comunicados por algunos autores en pacientes críticos¹²⁻¹⁶.

Otro concepto que ha cambiado en el tiempo es la consideración de la necesidad de utilizar sondas para la administración de la NE. Las primeras fórmulas químicamente definidas, elementales, estaban mal saborizadas y habitualmente eran administradas por sonda porque su tolerancia digestiva y adhesión en la toma oral era muy baja. Hoy en día contamos con un gran arsenal de fórmulas poliméricas con una oferta amplia de saborización que nos permite llegar a un mayor número de pacientes.

Pero probablemente, el concepto que más nos interesa destacar es como la NE ha dejado de ser exclusivamente un vehículo de nutrientes para evitar o tratar la desnutrición de nuestros pacientes, y ha adquirido un papel con mayor protagonismo terapéutico relacionado con los conceptos de “alimento-medicamento”, “nutri-

ción órgano-específica” y “nutrición enfermedad-específica”^{17,18}. El conocimiento más profundo de la fisiopatología de distintas entidades clínicas y la implicación directa de algunos nutrientes específicos como la glutamina, los aminoácidos ramificados, los ácidos grasos de cadena corta, la fibra fermentable, algunos micronutrientes antioxidantes (vitamina A, C, selenio, zinc, etc.), los ácidos grasos omega 3 (eicosapentanoico, docosaexanoico), y un etcétera que cada vez es más largo, ha revolucionado la práctica de la NE permitiendo no sólo nutrir a nuestros pacientes, sino hacerlo implicándose en el manejo terapéutico de la enfermedad de base. Así se han desarrollado fórmulas específicas para pacientes con insuficiencia renal crónica, otras para estos mismos pacientes que son sometidos a técnicas de depuración extrarrenal, otras son definidas para su uso en pacientes con haptopatía crónica que cursa con insuficiencia hepática, al igual que otras son específicas para pacientes diabéticos o bien con enfermedad pulmonar crónica, para evitar las úlceras por presión o bien para potenciar un estado inmunitario potente.

Selección de pacientes candidatos a Nutrición Enteral

Una apropiada selección de pacientes es el primer paso para el establecimiento de la NE. La indicación de la NE se establece en todos aquellos pacientes que no pueden, no deben o no quieren comer por boca y mantienen un intestino funcional. Verdaderamente esta es la condición *sine qua non* que limita el uso de la NE.

No es imprescindible tener el tubo digestivo funcionando, solamente con mantener una mínima actividad funcional de intestino delgado con capacidad absorbente se podría intentar instaurar la NE como medida de soporte nutricional.

Es muy importante conocer cual es la situación de la enfermedad de base del paciente ya que en la mayoría de los casos, ella misma o los tratamientos requeridos son los que limitan esa mínima funcionalidad digestiva imprescindible para el uso de la NE.

Algunos clínicos siguen creyendo que es imprescindible escuchar ruidos hidroaéreos intestinales para poder iniciar la NE. Hoy sabemos que esta condición no lo es. Por ejemplo, el uso de NE en el íleo paralítico, que se caracteriza por la ausencia de ruidos, ha sido considerado en el pasado como una medida contraindicada. Es muy importante conocer que áreas de intestino están afectadas. Sin embargo hoy sabemos que este íleo en un postoperatorio es sólo gastro-cólico manteniendo capacidad funcional en el intestino delgado, permitiendo así su utilización para la NE. En definitiva, lo que queremos decir es que cuando se sospeche un íleo es imprescindible una valoración clínica del paciente que nos permita establecer la consideración del uso de la NE. La presencia de estabilidad hemodinámica con un abdomen blando, no distendido son

Tabla I
Indicaciones de la Nutrición Enteral

- Paciente desnutrido que no va a poder comer en un periodo de tiempo > 5-7 días y tiene una mínima capacidad funcional absorbiva del intestino delgado.
- Paciente normonutrido que no va a poder comer en un periodo de tiempo > 7-9 días y tiene una mínima capacidad funcional absorbiva del intestino delgado.
- Pacientes en fase de adaptación de un síndrome de intestino corto.
- Pacientes en seguimiento por agresión quirúrgica, trauma o gran quemado.

indicadores de una potencial seguridad en la utilización clínica de la NE¹⁹.

Otro hecho importante en la selección de pacientes es el periodo supuesto de ayuno al que está siendo sometido o se prevé sea sometido el paciente. Periodos superiores a 5-7 días para pacientes desnutridos y mayores de 7-9 a los normonutridos les sitúan como claros candidatos a la NE si se da la condición previa comentada (tabla I).

En pacientes bien nutridos, en los cuales el tracto digestivo está funcionando, pero la ingesta oral es limitada, es una práctica habitual mejorar la ingesta oral a través de seleccionar mejor los menús diarios o complementar la dieta con suplementos dietéticos. Lamentablemente muchos de estos esfuerzos para mejorar la ingesta oral fracasan y el paciente puede sufrir un deterioro nutricional progresivo. Si tras 7-10 días el sujeto consume menos del 50% de sus requerimientos diarios y ya se han intentado todas las medidas posibles para mejorar su ingesta oral, estaría indicado con una NE²⁰. En nuestra opinión, esta medida que para algunos clínico suena agresiva, colabora en una mejor y más rápida recuperación del paciente y es la vigilancia y monitorización diaria del estado nutricional de los pacientes la que nos debe marcar el ritmo de esta indicación terapéutica. La implicación de todos los miembros de la Unidades de Nutrición en estas medidas es trascendental para optimizar el cuidado y la atención de los pacientes desnutridos o en riesgo y no llegar tarde en su recuperación.

Vías de acceso en Nutrición Enteral

Durante los últimos años, las técnicas y los materiales relacionados con la administración de la NE se han desarrollado de tal forma que ha permitido ampliar las indicaciones de ésta y reducir sus complicaciones²¹. Esta innovación constante no sería posible sin los avances en el conocimiento de la fisiología digestiva. La investigación básica en este campo ha permitido profundizar en los mecanismos básicos de la motilidad digestiva, la secreción enzimática y hormonal, la absorción y la utilización metabólica de los nutrientes de la dieta. La estimulación y la inhibición de cada uno de estos procesos están íntimamente relacionados con

las características propias de la dieta, el modo de administración y la vía de acceso del tracto digestivo. La administración de la NE por una vía distinta a la fisiológica implica una utilización menor de las funciones propias del tramo digestivo previo al lugar de acceso y, además, requiere que el nivel accedido se adapte a la llegada de la dieta para asegurar el aprovechamiento óptimo de los nutrientes²².

Lejos han quedado ya los accesos digestivos rectales para alimentación. A la hora de elegir una vía de acceso digestivo se deben tener en consideración una serie de factores como son: la enfermedad de base, la situación clínica; el estado nutricional del paciente; sus requerimientos; si ha recibido un soporte nutricional previo; la duración prevista del tratamiento; y la fórmula elegida²³.

El estómago es el acceso digestivo de elección inicialmente, salvo que exista una condición que suponga una limitación expresa para su uso. Se sabe desde hace varios años que cuando se administra una fórmula enteral existen algunos factores que influyen sobre el volumen intragástrico como el ritmo de infusión y las características de la dieta²⁴.

Por otro lado, es importante recordar que la administración de una fórmula enteral a yeyuno provoca una inhibición de la motilidad y secreción intestinal, por mecanismos poco claros, pero que quizá lo que tienden es a favorecer la digestión y absorción de nutrientes que escapan a la digestión gastroduodenal. También en este acceso la consideración del volumen y ritmo de infusión es determinante ya que está más limitada para asegurar una buena tolerancia.

Para todos es evidente que el acceso oral o mediante sonda a estómago es más fisiológico, aunque hay que considerar en algunos pacientes la posibilidad de brocoaspiración frente al acceso postpilórico que parece reducir este riesgo. Una ventaja destacable del acceso yeyunal es que nos permite iniciar la NE de forma precoz en un postoperatorio inmediato.

La administración de la NE por vía oral exige tener un tracto digestivo funcionando y un nivel de conciencia adecuado con una función deglutoria conservada. Por esto todos los pacientes que presenten deterioro del nivel de conciencia o algún grado de disfagia serán candidatos a la utilización de otros accesos digestivos (gástrico, duodenal o yeyunal). El acceso gástrico exige para su indicación que el paciente presente funcionalidad del tracto digestivo, está contraindicado en pacientes con problemas de vaciamiento gástrico, íleo paralítico y riesgo de brocoaspiración. Por último los accesos postpilóricos y los yeyunales exigen también tener una mínima funcionalidad del intestino delgado, se indican en los pacientes que tienen limitado su uso gástrico. En general siempre se utilizará el acceso digestivo a estómago mientras no haya contraindicación y se limitará la utilización del acceso a yeyuno en los supuestos que se recogen en la tabla II.

Estos accesos pueden ser abordados mediante técnicas invasivas y no invasivas. Clásicamente las técnicas no invasivas han sido las más utilizadas, pero los gran-

Tabla II
Patología que requieren acceso digestivo postpilórico-yeyuno

- Pacientes con elevado riesgo de broncoaspiración.
- Íleo gástrico o problemas de vaciamiento gástrico (quirúrgico, desnutrición grave, enfermedad ulcerosa péptica, trastornos metabólicos, gastroparesia diabética, alteraciones motoras por infiltración tumoral estructural).
- Fístulas altas (gástricas o esofágicas).
- Procesos pancreáticos especialmente pancreatitis aguda y fístulas pancreáticas.
- Postoperatorio inmediato.

des avances técnicos nos han permitido extender el uso de las técnicas invasivas por las mejoras que aporta al paciente y sus cuidadores (tabla III). Nos interesa destacar que el tiempo estimado de soporte nutricional es uno de los factores más determinantes para la elección de una técnica invasiva de acceso digestivo. Los primeros estudios estimaban un tiempo necesario de NE de 8-12 semanas y en la actualidad ha sido rebajado a 4 semanas.

Junto con los servicios quirúrgicos, el apoyo de los equipos sanitarios dedicados a la endoscopia y la radiología han sido claves para el desarrollo de estas técnicas así son de especial interés la Gastrostomía Endoscópica Percutánea (GEP) y la Gastrostomía Radiológica Percutánea (GRP) hoy en día más extendido su uso han desbancado a otros accesos quirúrgicos como la faringostomía, la esofagostomía ambas en franco desuso por la severidad de las complicaciones asociadas, y limitando la gastrostomía quirúrgica cuando son inviables la GEP o la GRP. Sin embargo el uso de yeyunostomía a catéter fino se ha convertido en la técnica "mínimamente invasiva" de mayor interés actual entre los servicios quirúrgicos^{25,26}.

Equipamiento técnico

El equipamiento técnico constituye uno de los grandes avances que en NE nos permiten mejorar el cuidado de los pacientes que la precisan. La elección de la ruta de administración (accesos digestivos) y la selección de la sonda apropiada y sistema de administración es la segunda decisión más importante.

Tipos de sondas

En la elección del tipo de sondas se recomienda siempre tener en consideración los materiales empleados en su composición, la longitud, el calibre, el uso de fiador, tipos de conexiones, características del extremo proximal, características del extremo distal, existencia de marcas de posicionamiento, lubricación, coste, facilidad en su colocación, y seguridad²⁷.

Tabla III
Accesos digestivos

Técnicas no invasivas

- Sondaje nasogástrico.
 - Colocación de sonda postpilórica mediante fluoroscopia.
 - Colocación de sonda postpilórica mediante endoscopia.

Técnicas invasivas

- Gastrostomía.
 - Radiológica.
 - Endoscópica.
 - Quirúrgica.
- Yeyunostomía.
 - Quirúrgica (Stamm, Witzell, Janeway).
 - Gastroyeyunostomía Radiológica.
 - Gastroyeyunostomía Endoscópica.

Sondas nasoenterales

Se han utilizado distintos tipos de materiales en la elaboración de las sondas nasogástricas y nasoentéricas, intentando buscar siempre que sea atóxico, blando, flexible, que no irrite la parte del tracto digestivo con la que esté en contacto, y que no se deje deteriorar o corroer por los jugos gástrico o intestinal. Desde el cristal, como veíamos en la revisión histórica, hasta la silicona podemos destacar el polivinilo, el caucho, el látex y el poliuretano. En la actualidad los dos materiales que se consideran más adecuados son la silicona y el polivinilo por cumplir con todas las condiciones requeridas.

El diámetro y la longitud de las sondas son variables y su selección dependerán de las necesidades de cada paciente (punto de administración de la NE más adecuado, patología base del paciente, tipo de fórmula a utilizar etc.). En general hay que recordar que el diámetro de las sondas es calibrado en unidades French (1 French = 0,33 mm). En la actualidad existen sondas de calibres entre 5 y 14 French. Cuanto mayor es el calibre más facilidad se tendrá para administrar la NE, pero también podrá suponer mayores incomodidades para el paciente. Las utilizadas más habitualmente son del calibre 5 y 8 en pediatría, y en adultos 8 y 12. Respecto a la longitud debemos decir que en los niños se utilizan sondas de 38-56 cm y en los adultos de 70-100 para la administración a estómago y de 105-145 para la administración postpilórica.

El fiador es un elemento metálico colocado en la luz de la sonda de gran ayuda en el momento de la colocación de la misma por la rigidez que la imprime. Tienen una punta roma para evitar perforar la propia sonda o dañar el tubo digestivo al poner la sonda y suelen ser de acero inoxidable. Casi todas las sondas nasoenterales llevan incorporado un fiador de estas características. Después de colocada la sonda el fiador debe ser retirado para permitir el uso adecuado de la sonda.

Los extremos de las sondas tienen también características dignas de mención. Existen sondas con uno o dos orificios de entrada y diferentes conexiones. Los

dobles orificios permiten la administración independiente y concomitante de nutrientes, agua y fármacos sin necesidad de desconectar la fórmula enteral. En el extremo distal hay que considerar la forma, los orificios de salida y dispositivos que puedan contener. Así existen sondas con uno o varios. Las sondas con un gran orificio de salida o con varios laterales y escalonados son las que menos problemas de obstrucción presentan. Algunas sondas incorporan en su extremo distal un lastre de tungsteno con la intención de facilitar el paso postpilórico. De igual forma la modificación del extremo distal de la sonda condicionando una forma de "pig tail" facilita el acceso postpilórico^{28,29}.

La mayoría de las sondas presentan el extremo distal lubricado (con lubricante hidrosoluble o autolubricadas), además resultan ser radiopacas y presentan unas marcas de posicionamiento cada 20 ó 25 cm que permiten una colocación menos molesta para el paciente y más precisa.

Por último es muy importante considerar las innovaciones que incorporen los distintos diseños de sondas que sirvan para facilitar su colocación y su seguridad, así como los costes.

Sondas de ostomía

Cuando no es posible el acceso nasointestinal o se prevé la necesidad de soporte nutricional por un periodo superior a 4 semanas se puede realizar una ostomía que permita dicho acceso³⁰.

En las gastrostomías quirúrgicas se recomiendan de silicona, con tope externo y doble entrada con tapones incorporados. Habitualmente tienen un diámetro entre 16 y 24 French. En la actualidad deben ser desechadas las clásicas de látex o PVC (Foley, Nelaton o Petzer) porque se deterioran muy fácilmente por la acción de los jugos gástricos obligando a un recambio frecuente.

Las sondas utilizadas en las gastrostomías radiológicas o endoscópicas son todas de silicona entre 15 y 22 French y constan de orificio de entrada, tapones incorporados, tope interno, tope externo y orificio de salida. Algunas de estas sondas consideradas de reposición modifican su extremo distal incorporando un balón interno. Por último existen un grupo de sondas llamadas de bajo perfil tipo botón, que por su estructura distorsionan menos la imagen corporal del paciente. Constan de un tapón y un pequeño soporte externo, que queda visto por el exterior de la piel del paciente, siendo realmente el único dispositivo que se le nota al paciente, y la parte introducida en el interior del abdomen del paciente que es el extremo distal. Además incorporan un elongador independiente para el momento de la administración de la NE^{27,31}.

En las yeyunostomías percutáneas se utilizan sondas similares a las anteriores que se introducen por la luz central de las sondas de gastrostomía. Por último las yeyunostomías a catéter fino tienen la ventaja de ser consideradas técnicamente "minimamente invasivas",

hasta ahora son de muy pequeño calibre (6-7 French) siendo su mayor inconveniente el alto índice de obstrucciones. Sin embargo recientemente ha sido comercializada una sonda para yeyunostomía con un calibre mayor que probablemente reducirá estos inconvenientes que en la actualidad están limitando su utilización.

Contenedores, nutrilineas, y bombas

Los contenedores, las nutrilineas y en ocasiones las bombas son parte de los equipos necesarios para administrar la NE. Se entiende por contenedor el recipiente en el que se introduce la dieta, por esto denominaremos contenedor a envases en general de material plástico y transparentes en donde se trasvasa la fórmula comercial y también llamaremos contenedor al propio envase que contienen la fórmula desde su fabricación. Todos los contenedores deben contar con un sistema que permita identificar fácilmente los volúmenes administrados. En los primeros años del desarrollo de la enteral se propició el uso de los contenedores por la necesidad de emplear en gran medida combinaciones modulares para el tratamiento de cada paciente específico. Hoy en día se recomienda la utilización directa de los envases que vienen de fábrica, ya que la oferta de volúmenes es muy amplia. Por su comodidad, disminución de manipulación y ahorro de costes. En caso de utilizar los rellenables nunca se mantendrá el mismo contenedor en periodos superiores a 36-48 h³².

Hace unos años cada casa comercial presentaba sus nutrilineas específicas para los equipos y contenedores de sus fórmulas comerciales. En el momento actual se disponen de sistemas de infusión universales adaptables a los diferentes contenedores habilitados para NE e intercambiables entre diferentes casas comerciales.

Habitualmente se recomienda el recambio de los sistemas cada 24-48 h, pero la realidad es que si se cuida la higiene y conservación del mismo, en nuestra experiencia en el medio domiciliario, es posible prolongar su uso por un periodo de tiempo superior (entre 5 y 7 días). Las nutrilineas universales constan de un dispositivo proximal polivalente para adaptar a las botellas (cuello estrecho o ancho), pack, contenedores etc., cámara de goteo incorporada y llave reguladora. La línea que constituye el segmento intermedio es de PVC transparente. Estos sistemas permiten administrar de forma continua o intermitente la NE por gravedad. Modificaciones específicas de los mismos incorporando las adaptaciones técnicas necesarias facilitan su utilización mediante bombas de infusión peristálticas o volumétricas.

En algunas ocasiones, cuando se hace imprescindible el control estricto de infusión como en casos de administración a yeyuno o en pacientes intubados sedados o con riesgos de broncoaspiración en los que es imprescindible evitar el aumento de presión intragástrica se hace necesario la ayuda de las bombas de infusión. Las bombas no volumétricas son conocidas

como controladoras de gotas. Su mecanismo de control se trata de una pinza situada en el interior del aparato, donde se acopla una parte del segmento intermedio de una nutrilínea convencional. La pinza ejerce en este punto una determinada presión en función de la información que le transmite un sensor colocado en la cámara de goteo y que está en relación con el número de gotas por minuto programado. Las bombas volumétricas funcionan mediante una serie de impulsos, cada uno de los cuales moviliza un volumen conocido de líquido, contenido en una zona especial de la nutrilínea. Según el flujo en ml/h que se programe, variará el número de impulsos por unidad de tiempo. En este grupo se encuentran las bombas de jeringa, las peristálticas, las de pistón o las de cámara. Se estima que en general las bombas deben presentar unas condiciones mínimas: ser estrictamente seguras; tener una batería que le permita unas horas de autonomía (al menos 8 h); ser precisas (se admiten variaciones alrededor del 10% del volumen programado); debe contener alarmas visuales y acústicas graduales (de obstrucción, fin de perfusión, batería baja y fugas); memorias que permitan programar el volumen total y el prefundido a tiempo real; deben ser de fácil manejo, con símbolos e indicaciones en el lenguaje del usuario; tamaño pequeño y peso liviano; con sistema de mantenimiento eficaz y rápido; silenciosa y barata.

Formulaciones en Nutrición Enteral

En los años 70 la Food and Drug Administration (FDA) acuñó el término “medical food” definiéndolo como aquel producto que se utiliza para el tratamiento nutricional y dietético de los pacientes con enfermedades o situaciones clínicas que requieren un manejo nutricional específico. Este término puede considerarse superponible al de “producto dietético para uso nutricional específico”. En años posteriores estas definiciones fueron modificadas, hasta que en 1989, la OMS junto con la FAO propuso la siguiente definición: “Los productos para usos nutricionales específicos (medical foods) son una categoría de alimentos que han sido diseñados para situaciones clínicas determinadas y deben usarse siempre bajo supervisión médica. Se utilizan para alimentar exclusiva o parcialmente a los pacientes que tienen limitada su capacidad de comer, digerir, absorber o metabolizar los alimentos habituales, o que presentan unos requerimientos nutricionales especiales que no pueden cubrirse con la alimentación natural”³³.

En esta definición quedan incluidas las siguientes categorías de alimentos:

- Las fórmulas de nutrición enteral nutricionalmente completas.
- Los suplementos de nutrición enteral.
- Las fórmulas para errores innatos del metabolismo como la fenilcetonuria y la homocistinuria.
- Los productos para rehidratación oral.

En la literatura española el término más utilizado y que sustituye al de producto dietético para usos nutricionales específicos es el de “fórmula”, que de una forma global abarca los tipos de productos anteriormente enumerados³⁴.

Los grandes avances tecnológicos relacionados con la NE nos permiten hoy disponer de un gran abanico de fórmulas enterales en creciente desarrollo. En 1988 se elaboró el primer Vademécum de nutrición enteral conteniendo 88 productos comercializados³⁵. El último Vademécum revisado es de 2004 y contiene 153 fórmulas³⁶.

Se definen con el nombre de fórmulas de nutrición enteral los productos constituidos por una mezcla de macro y micronutrientes nutricionalmente equilibrada y completa que puede ser administrada por vía oral o por vía enteral. Los suplementos son definidos como mezclas de macro y micronutrientes desequilibradas, que sirven para reforzar o modificar una dieta. Por último la definición de modulo de nutrición enteral hace referencia al producto que contiene nutrientes aislados que pueden mezclarse entre sí en la proporción deseada para constituir una fórmula completa o añadirse a una fórmula para modificar su composición. Existen módulos de hidratos de carbono, de grasas, de proteínas de vitaminas, minerales y electrolitos.

Desde un punto de vista clínico el criterio principal de selección de la fórmulas de enteral son la complejidad de las proteínas. Cuando las proteínas se aportan como proteínas enteras se denominan fórmulas poliméricas y cuando la fórmula está constituida por péptidos pequeños (generalmente de 2-6 aminoácidos) o por aminoácidos libres se denominan fórmulas oligoméricas. El uso de este tipo de fórmulas se reserva para pacientes con una capacidad digestiva y absorción intestinal muy reducida o cuando las poliméricas no son bien toleradas. Además de las proteínas estas fórmulas también presentan diferencias en la composición de hidratos de carbono y grasas. En las oligoméricas los hidratos de carbono son disacáridos u oligosacáridos y en las fórmulas poliméricas son polímeros de dextrinomaltoza o almidón.

El criterio secundario utilizado en la clasificación de las fórmulas es la cantidad de proteínas. Hablamos de dietas normoproteicas cuando contienen menos de un 18% del VCT (Valor Calórico Total) de la dieta e hiperproteicas si el porcentaje de proteínas incorporado a la fórmula es mayor o lo que es lo mismo éstas mantienen una relación caloría/nitrógeno menor de 120 y en aquellas es mayor.

En general las fórmulas hiperproteicas están definidas para pacientes en situación catabólica con requerimientos aumentados (postcirugía, agresión, trauma, grandes quemados etc.) así como aquellos pacientes con desnutrición proteica. Para el resto de los pacientes parece acertado utilizar fórmulas normoproteicas. Es evidente que con este planteamiento y de una forma muy simplista podríamos decir que la mayoría de los pacientes ingresados en hospitales de agudos durante

su ingreso suelen requerir fórmulas hiperproteicas mientras que en hospitales de crónicos, hospitales de día, centros geriátricos etc., el uso de fórmulas normoproteicas suele ser suficiente para cubrir las necesidades^{37,38}.

También existen unos criterios accesorios que permiten subclasificar los distintos tipos de fórmula enteral. La densidad calórica, la existencia de fibra y el tipo, la osmolaridad, la osmolalidad y las formas de presentación.

La densidad calórica nos informa a cerca del número de calorías por unidad de volumen. Así las fórmulas isocalóricas son aquellas que ofrecen 1 kcal/ml. Hablamos de fórmulas diluidas cuando esta proporción varía a la baja y contiene 0,5-0,75 kcal/ml, y fórmulas concentradas las que contienen 1,5-2 kcal/ml. En cuanto a la fibra decir que cada día se avanza más en el conocimiento de este elemento y surgen nuevas formulaciones que contienen un nuevo tipo de fibra. Hace varios años se definían pocas fórmulas con fibra y además las que lo contenían tenían sólo un tipo de ellas. La tendencia actual es a mezclar distintos tipos de fibra para obtener un saludable efecto probiótico.

El número de partículas osmóticamente activas por kg de disolvente (osmolalidad) y el número de partículas por kg de solución (osmolaridad) también son elementos clasificatorios. La importancia de la osmolalidad de una fórmula se ha reducido en la actualidad pero determina parcialmente la velocidad de vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la secreción de agua intestinal. Las fórmulas mejor toleradas son las isotónicas (en torno a los 350 mOsm/kg). En general las fórmulas poliméricas mantienen esa osmolalidad y las oligoméricas alcanzan cifras mayores. Hablamos de fórmulas moderadamente hipertónicas o hipertónicas según que las fórmulas tengan una osmolalidad entre 200-550 mOsm/kg y mayores de 550 mOsm/kg respectivamente.

Por último, también nos sirve a los clínicos, para clasificar la NE, la forma de presentación de la fórmula enteral. Aunque en la actualidad la mayoría de los productos son líquido, hay fórmulas que son presentadas en polvo para reconstituirse. Además pueden tener un sabor neutro, fácilmente “disfrazable” con saborizantes y otras que vienen saborizadas de fábrica.

Podemos asegurar que todas las fórmulas comercializadas se encuentran en alguna de las categorías expuestas anteriormente. Pero dada la orientación de esta monografía creemos que merece la pena extraer de este grupo al conjunto de fórmulas denominadas como “fórmulas específicas en NE”. Este concepto contiene la idea de que la fórmula ha sido diseñada para conseguir intervenir positivamente en la evolución natural de la enfermedad base del paciente. En realidad se trata de fórmulas poliméricas u oligoméricas que bien alterando la cualidad o la cantidad de algún macro o micronutriente, o bien añadiendo nutrientes especiales, se apartan de la composición habitual del resto de las fórmulas de la NE. Este es el grupo que más se ha prodigado en las investigaciones de los últimos años por las distintas casas comerciales en aras de la “nutrición órgano-

específica” o de la “nutrición enfermedad-específica”^{39,40}. A principio de los noventa en nuestra farmacia existía unas 12 fórmulas específicas, en la actualidad superan las 30. Hay fórmulas para la insuficiencia renal, la hepatopatía, la diabetes y la hiperglucemia, las úlceras por presión, para el paciente oncológico y para el paciente crítico.

Fórmulas en insuficiencia hepática

El estudio de la fisiopatología del daño hepático ha permitido definir una fórmula comercial que considere las modificaciones que ocurren en el metabolismo proteico durante este proceso. Estas dietas aportan entre un 12-14% del VCT de la dieta, en forma de proteínas, como mezcla de aminoácidos (Aas) con predominio de los Aminoácidos de Cadena Ramificada (AACR) frente a los Aas Aromáticos (AAA). Clásicamente se ha recomendado la restricción proteica en este sentido sin embargo, una reciente revisión de la Cochrane Library⁴⁰, que recoge todos los estudios prospectivos aleatorizados que comparan la administración de Aas de Cadena Ramificada por cualquier vía (oral, enteral o parenteral) frente a cualquier otro tratamiento, concluye que con los estudios publicados hasta la fecha no existen datos convincentes sobre el supuesto efecto beneficioso de los AACR en los pacientes con encefalopatía hepática. Por el momento, es necesario tener precaución a la hora de recomendar el uso sistemático de este tipo de Aas.

Además si el paciente tiene problemas de esteatosis, estas dietas incorporan más del 50% de los lípidos en forma de TCM (Triglicéridos de Cadena Media), tienen un escaso aporte de sodio y la fórmula tiene una densidad calórica de 1,3 kcal/ml, para que los volúmenes aportados sean menores a los estándar.

Parece que los estudios publicados hasta este momento recomiendan en la mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis la utilización de fórmulas estándar, y solamente en aquellos pacientes que se comporten como intolerantes o en los que se haya desencadenado previamente una encefalopatía con dietas normales se recomendará utilizar fórmulas específicas⁴¹.

Fórmulas en insuficiencia renal

Las modificaciones nutricionales establecidas en el cuidado de los pacientes con insuficiencia renal pretenden conseguir no sólo revertir la desnutrición que generalmente acompaña al paciente renal, sino que además debe reducir los efectos deletéreos nutricionales que tienen las técnicas de depuración extrarrenal y frenar la progresión de la insuficiencia renal. Como el manejo nutricional del paciente con insuficiencia renal prediálisis no es igual que el manejo del insuficiente renal en diálisis se han diseñado dos tipos de fórmulas con características distintas en su composición.

Los productos para insuficiencia renal preterminal se caracterizan por tener un bajo aporte proteico (6-11% del VCT, con una relación kcal no proteicas/g de Nitrógeno muy superior a 200). En este momento en España existen tres fórmulas, una de ellas de muy reciente incorporación al mercado que atienden a esta composición. Para compensar la restricción proteica la cantidad de hidratos de carbono (50%-70% del VCT) y de grasa (> 40% VCT en la polimérica) están muy aumentadas. Ninguna tiene fibra en su composición.

Disponemos de un producto comercializado para pacientes en programas de diálisis. Es una fórmula polimérica, concentrada (2 kcal/ml), que aporta 14% del VCT en forma de proteínas (relación kcal no proteicas/ Nitrógeno es de 154), tiene un aporte muy limitado de sodio, potasio y fósforo, es líquida y está saborizada lo que facilita su utilización por vía oral.

Fórmulas para insuficiencia respiratoria

Clásicamente el discurso en el manejo del soporte nutricional en los pacientes con insuficiencia respiratoria se centraba en el reparto de macronutrientes, apoyando la ventaja de un mayor aporte graso *versus* hidrocarbonado para mejorar el cociente respiratorio. En la actualidad disponemos de dos fórmulas poliméricas normoproteicas (16% y 16,5% del VCT) con una densidad calórica de 1,5 kcal/ml y un 55% del VCT en forma de grasa. Una fórmula se ha utilizado en caso de insuficiencia respiratoria aguda con ventilación mecánica, en reagudizaciones crónicas y en fibrosis fibroquística y la otra en el distrés respiratorio del adulto. Sin embargo los datos disponibles en la actualidad establecen que se deben recomendar el uso de fórmulas estándar para la mayoría de los pacientes ajustándose estrictamente a sus requerimientos energéticos cuidando especialmente evitar la sobrecarga calórica.

Fórmulas para hiperglucemia y Diabetes Mellitus

En los últimos años las distintas sociedades científicas de solvencia en el mundo de la diabetes mellitus han modificado los estándares de cuidados en relación con la alimentación y la nutrición artificial de los pacientes diabéticos. En la actualidad contamos con dos tipos de fórmulas definidas: una para hiperglucemia de estrés y otra para Diabetes Mellitus.

Las fórmulas definidas para hiperglucemia de estrés modifica la carga total calórica aportando el 40%-50% del VCT en forma de grasa, una carga de hidratos de carbono entre 33% y el 40% (según el aporte graso) y con fibra. Estas fórmulas han demostrado disminución de los niveles de glucemia, reducción de las necesidades de insulina y facilitan el manejo de la hiperglucemia del paciente crítico cuando se comparan con las fórmulas estándar.

El otro tipo de fórmula con reparto estándar de nutrientes se diferencia del resto de las fórmulas polimé-

ricas en la calidad de los hidratos de carbono aportados. En este tipo de fórmulas se utiliza como fuente el almidón de maíz y la fructosa diferente a la dextrinomaltosa utilizada habitualmente en las poliméricas estándar. El resto de macronutrientes en cuanto a proporciones siguen los estándares al igual que ha sido determinado en la alimentación natural de los pacientes diabéticos.

Podemos decir que la mayoría de los pacientes diabéticos que vayan a requerir de forma prolongada el uso de la NE deben recibir fórmulas con reparto estándar de macronutrientes ajustando la medicación según los controles glucémicos y los niveles de hemoglobina glicosilada. Podríamos decir que las fórmulas ricas en grasa podrían en ocasiones ser útiles en pacientes con resistencia insulínica o hipertrigliceridemia importantes, siempre monitorizando el peso y el perfil lipídico del paciente, sin embargo no parece demostrado el beneficio absoluto en las situaciones de hiperglucemia secundaria a estrés⁴²⁻⁴⁴.

Fórmulas específicas para pacientes críticos o en situaciones de estrés

El mejor conocimiento de la fisiología del estrés en situaciones de sepsis, cirugía mayor, grandes traumas etcétera, ha permitido plantear la necesidad específica de determinados nutrientes como los AACR, la glutamina, la arginina, los TCM, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y los nucleótidos. Durante unos cuantos años hemos asistido al diseño de algunas de estas fórmulas en la que aparecían estos nutrientes específicos combinados en distintas proporciones sin poder atribuir los beneficios del uso de esa dieta en un determinado paciente a un determinado nutriente o a todos en su conjunto. En la actualidad existen en nuestro medio 5 fórmulas hiperproteicas (20%-24% VCT), con una proporción variable de hidratos de carbono (46%-60%), y la grasa aportada es una mezcla de triglicéridos de cadena larga (TCL) y TCM. En dos de estas fórmulas se ha añadido aceite de pescado y en otra directamente ac. Eicosapentaenoico (EPA) y docosahexanoico. También, dos de ellas contienen fibra, una 100% fermentable (derivado de la fibra guar) y otra mezcla de fermentable y no fermentable^{47,53}.

Como concluyen Del Olmo y cols., en su brillante revisión, parece prudente no recomendar la utilización de forma sistemática de estas fórmulas específicas, aunque hay que tener en cuenta que parecen disminuir las complicaciones infecciosas y la estancia en unidades de Cuidados Intensivos de los pacientes críticos postquirúrgicos, si bien no afectan a su mortalidad. Es lógico pensar que, aunque el hipermetabolismo que se objetiva como respuesta al estrés parece similar, las necesidades de los pacientes críticos son muy diferentes dependiendo de la causa de la enfermedad. Así, los requerimientos del paciente séptico no son los mismos del paciente politraumatizado o el recién intervenido quirúrgicamente, y de momento se están utilizando las

mismas fórmulas para todos. Parece necesario una investigación más extensa con adecuada selección de pacientes para identificar que pacientes se pueden beneficiar de los llamados inmunonutrientes y si es posible identificar si el beneficio se debe a uno o al conjunto de ellos en una determinada proporción³⁴.

Otras formulaciones específicas

En los últimos años el estudio de algunos nutrientes específicos como la arginina, la glutamina y algunos antioxidantes ha propiciado el diseño de fórmulas comerciales que han sido lanzadas por la industria farmacéutica para el cuidado y tratamiento de las úlceras por presión, como es el caso de las fórmulas hiperproteica que incorporan aportes extras de arginina, o bien las definidas para pacientes oncológicos, con el fin de controlar la caquexia asociada a la enfermedad neoplásica, añadiendo a una fórmula polimérica hiperproteica con fibra, una determinada cantidad de EPA. Este tipo de fórmulas han sido utilizadas en pacientes con caquexia tumoral por cáncer de páncreas con resultados de mejoría en la calidad de vida y ganancia de peso a corto plazo, queda por demostrar sus efectos en relación con otras variables clínicas⁴⁵. En la actualidad existen estudios prospectivos en curso en pacientes con distintos tipos de neoplasias, que creemos en un futuro no muy lejano nos podrán aportar más luz sobre el tema.

Pautas de administración

Después de haber considerado todo lo relativo a la selección de pacientes, el equipamiento y las fórmulas a utilizar en la NE nos parece importante dedicar unas breves reflexiones sobre las formas de administración de la NE porque parte del éxito en la tolerancia de una fórmula enteral va a depender de la forma en que ésta sea administrada.

Para poder decidir cual es la forma más adecuada de administración se deberá tener en consideración la patología de base del paciente, su estado nutricional, sus requerimientos calórico-proteicos, las necesidades hídricas, la vía de acceso elegido, el tipo de fórmula programada, si ha tenido soporte nutricional previo y la duración estimada del tratamiento nutricional.

Las formas de administración habitual se recogen en la tabla IV. En general los clínicos recomendamos en los centros hospitalarios la infusión por sistema de gravedad intermitente o continuo según la situación clínica de los pacientes y con bombas en los caso de pacientes intubados, en riesgo de broncoaspiración, con patología que condicione el aumento de residuo gástrico o en los que por su patología sea necesario infundir la NE a yeyuno⁴⁶.

No existe una única pauta de administración de la NE, pero la experiencia de la clínica diaria apunta que la prudencia en la infusión puede ser la mejor consejera para conseguir con éxito una adecuada tolerancia digestiva, la

Tabla IV
Formas de Administración

1. Administración Intermitente

- Mediante jeringa (infusión gástrica de volúmenes no superiores a 300-500 cc a 20 ml/minuto, repitiendo la operación entre 5 a 8 veces/día dependiendo del volumen total a infundir).
- Mediante sistema de gravedad (infusión gástrica de volúmenes de unos 500 cc en 3-6 horas, repitiendo la operación 3-4 veces/día dependiendo del volumen total a infundir).
- Mediante bomba de infusión (infusión gástrica o yeyunal permitiendo regular estrictamente el ritmo de infusión).

2. Administración Continua

- Mediante sistemas de gravedad (administrar a estómago la fórmula elegida sin interrupción por un periodo determinado 12-16-24 h, útil en los pacientes desnutridos o en riesgo en los que se sospeche problemas de tolerancia).
- Mediante bombas de infusión (siempre que se administre una fórmula a intestino delgado y en ocasiones a estómago cuando sea imprescindible controlar el ritmo de infusión).

sobrecarga puede acarrear complicaciones graves de todo tipo. Por esto es recomendable al iniciar la NE infundir ritmos bajos con pequeños volúmenes. Las condiciones previamente comentadas como la enfermedad de base, la situación nutricional previa etcétera, son determinantes para establecer la estrategia de administración.

Complicaciones

A pesar de que la NE ofrece claras ventajas sobre la NPT en relación con las posibles complicaciones es importante prevenir y manejar las que puedan aparecer. El papel de la enfermería y en los domicilios el de los cuidadores de los pacientes es clave para evitar las complicaciones derivadas del uso de esta técnica de soporte nutricional.

Se deben vigilar especialmente el cuidado de la mucosa nasal y orofaríngea, el cuidado e limpieza de la sonda y los sistemas de infusión, la posición del paciente en el momento de administrar la NE para evitar la broncoaspiración, así como revisar periódicamente el residuo gástrico, vigilar el ritmo de infusión de la enteral, monitorizar las posibles pérdidas de fluidos, controlar el balance hidroelectrolítico, prestar atención a la presencia de signos clínicos como dolor, distensión abdominal, náuseas, vómitos, regurgitación, dificultad respiratoria etc.⁴⁷.

Las complicaciones más habituales son citadas en la tabla V. La más temible de ellas es la broncoaspiración, por la gravedad que condiciona pudiendo conducir a la muerte del paciente. En gran medida puede ser evitada con un exquisito cuidado del paciente durante el tiempo de infusión de la NE. Algunos autores recomiendan, en pacientes de alto riesgo, la administración postpilórica o la colocación de una sonda de gastrostomía, pero todavía hoy es un tema controvertido. Otra de las más habituales es la presencia de diarrea que sólo en un

Tabla V
Complicaciones de la NE

1. Mecánicas:

- Lesiones por decúbito (nasal, estoma de gastrostomía o yeyunostomía).
- Obstrucción de la sonda.
- Desplazamiento de la sonda.
- Salida de la NE a través de la ostomía.

2. Gastrointestinales:

- Regurgitación y vómitos.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Pneumosis intestinal y necrosis yeyunal.

3. Metabólicas:

- Alteraciones hidroelectrolíticas.
- Hiperglucemia.
- Síndrome de realimentación.

pequeño porcentaje de pacientes está realmente relacionada con la infusión de una determinada fórmula enteral. En la mayoría de las ocasiones depende de la situación basal del paciente, de los excipientes de algunos fármacos indicados (sorbitol) y del uso de antibióticos de amplio espectro que facilitan el sobrecrecimiento bacteriano. Por último es fundamental reconocer al paciente desnutrido con riesgo de síndrome de realimentación para evitar esta grave complicación cuidando la pauta de administración⁴⁸.

Algunas consideraciones éticas en el uso de la NE

Al margen de todas las consideraciones técnicas que hemos revisado en este artículo, nos parece oportuno recordar que las consideraciones éticas tienen un valor trascendental en la toma de decisiones de indicar o retirar el soporte nutricional en determinadas situaciones clínicas, en pacientes concretos.

Los conflictos éticos que pueden suscitarse en la clínica diaria no son conflictos técnicos, ni jurídicos, aunque puedan llegar a serlo, son conflictos de valores entre el paciente o sus sustitutos y el equipo sanitario.

Toda persona tiene derecho a que el profesional sanitario le proporcione información suficiente para ser capaz de decidir sobre los procedimientos que afecten a su estado de salud. Las medidas terapéuticas, entre las que se encuentra el soporte nutricional, en determinadas circunstancias tienen efectos sobre el paciente, su familia, el colectivo sanitario y reflejan valores de nuestra sociedad.

El soporte nutricional especializado (SNE) puede ser entendido como un cuidado o como un tratamiento:

- la consideración de cuidado obliga a administrarlo a todos los sujetos, aunque sea fútil, y tiene un fin fundamental que es mantener la dignidad y el confort del paciente;

- la consideración de tratamiento obliga a valorar indicación vs contraindicación, cargas y beneficios del mismo.

En el momento actual la sociedad española y la comunidad científica está dividida en su opinión. Algunas sociedades como la británica o la americana, de raíz cultural anglosajona, entienden que la NE siempre es un tratamiento y como tal debe ser considerado, para la sociedad española con claras influencias mediterráneas, la consideración de cuidado también es valorada⁴⁹⁻⁵².

El devenir de los avances médicos y las posibilidades de prolongar la vida por medios artificiales nos sitúan en ocasiones ante decisiones que causan conflicto ético. Los pacientes con demencia avanzada o en estado vegetativo persistente protagonizan en ocasiones un conflicto ético en puntos de desencuentro entre el paciente, o sus sustitutos y el equipo sanitario, ante la no instauración o retirada del soporte nutricional. En nuestra opinión las decisiones en estas circunstancias deben apoyarse en tres pilares básicos: el análisis individual de cada caso, la información plenamente compartida con el paciente y sus familiares a lo largo del tiempo, el planteamiento del objetivo por el que se toma la decisión y la reevaluación de la medida adoptada en un tiempo establecido para tal fin.

En un reciente Foro de Debate de la SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral) se ha puesto de manifiesto que existe una sensibilidad mayoritaria en nuestra población que entiende que el SNE (Soporte Nutricional Específico) por vía oral-enteral (en contraposición al SNE por vía parenteral) es considerado más como un cuidado básico en tanto en cuanto es una medida más próxima a la alimentación natural. Existe una gran variabilidad en las decisiones de los clínicos sobre no indicar o retirar el SNE en situaciones terminales. Una encuesta realizada a expertos de nutrición de SENPE refleja esta variabilidad y la relaciona con falta de información y educación sanitaria (en esta materia) de la población, lo que sitúa a los pacientes y a sus familiares en posiciones conflictivas en la toma de decisiones. La SENPE se ha comprometido en buscar la forma de implementar medidas que permitan un amplio desarrollo social de una cultura de instrucciones previas sobre decisiones de salud⁵³.

Es necesario que entre todos creemos una cultura social de directivas anticipadas y testamento vital, que junto con un "acompañamiento" del paciente y sus familiares a lo largo de su enfermedad nos permitan evitar un importante número de conflictos éticos.

Nutrición Enteral y gestión sanitaria

El concepto de Hospital ha ido cambiando, así como su actividad, a lo largo de los años, pasando de centros de caridad y pobreza, o centros de protección social, hasta llegar al concepto actual de empresa de utilidad pública para la promoción de la salud con factores de producción

(personal sanitario, equipamientos e instalaciones) y obtención de productos que son los pacientes (producto único diferente). Pues bien, probablemente el concepto mandatorio en la gestión sanitaria sea el de *eficiencia*, ya que se considerará que la asistencia sanitaria será mejor en tanto en cuanto, sea capaz de producir los mejores resultados a un coste razonable.

La NE es una técnica de soporte nutricional que ofrece grandes beneficios a algunos pacientes demostrando ser una medida coste-efectiva⁵⁴.

Conseguir un equilibrio entre la medicina basada en la evidencia (MBE) y la medicina coste efectiva (MCE) es tarea de todos los que intervenimos en la gestión sanitaria, comenzando por los políticos a cabeza de la macrogestión, los gestores de centros (gerentes) al frente de la mesogestión, y la implicación de los clínicos en la microgestión, como gestores de las unidades asistenciales. No podemos olvidar que los clínicos, con nuestras decisiones diarias, somos responsables del 70% del gasto de un centro sanitario.

Por todo esto creemos que la implicación de los clínicos en la gestión sanitaria es cada vez más necesaria ya que nos movemos en un medio de recursos limitados y es necesario racionalizar los recursos para no tener que racionarlos⁵⁵.

Conocer el sistema de financiación de nuestros hospitales nos permite compartir la responsabilidad de su cuidado. La desnutrición hospitalaria es una patología muy prevalente que consume una importante cantidad de recursos sanitarios. Los sistemas de información constituyen una de las mejores herramientas de la gestión sanitaria y somos los clínicos los principales responsables de ellos. Debemos mejorar en nuestros centros, la calidad de los informes de alta de los pacientes ingresados, insistiendo desde las unidades responsables de la Nutrición Hospitalaria en la inclusión del diagnóstico de desnutrición dentro del apartado de Diagnóstico Principal, y la administración de la nutrición artificial (enteral o parenteral) dentro del apartado de Procedimientos.

Con todo ello no sólo conseguiremos mejorar la calidad de los niveles de información hospitalarios, sino dejar patente la repercusión que una actividad clínica como la Nutrición puede tener sobre los resultados hospitalarios globales, cuando estos se miden en términos de efectividad, eficacia y calidad⁵⁶⁻⁵⁹.

Los grandes avances tecnológicos y científicos como hemos podido ver a lo largo de esta revisión, han permitido desarrollar una modalidad terapéutica nutricional denominada Nutrición Artificial Domiciliaria (NAD), que cada vez es utilizada con más frecuencia, y que tiene como objeto contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes que necesitan tratamiento nutricional pero cuya permanencia en el hospital no resulta estrictamente necesaria. La NED (nutrición enteral domiciliaria) es una medida en expansión en distintas situaciones clínicas pero muy especialmente en el colectivo de pacientes geriátricos y que permite reducir significativamente el coste del manejo de estos pacientes.

La NED está regulada en España por una Orden de 2 de

junio de 1998 "para la regulación de la NED en el Sistema Nacional de Salud", publicada en el BOE de 11 de junio de 1998⁶⁰. En esta orden se establece la definición de la NED, sus objetivos, se determinan los criterios para designar a los facultativos que deben ser responsables de esta medida y se establece un listado de patología en las que estaría indicada la financiación de esta medida. Esta reglamentación excluye de esta prestación sanitaria a algunos supuestos clínicos en los que hay indicación técnica y evidencia de la necesidad de instaurar un soporte nutricional como por ejemplo: pacientes desnutridos con hepatopatía, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, neoplasias no incluidas (enfermedades oncohematológicas, cáncer de colon, hepatocarcinoma, carcinoma de la vía biliar etc.). Aunque el control de la NAD está relacionada con las Unidades de Nutrición Clínica Hospitalaria, la dispensación no es uniforme en todas las comunidades autónomas, ya que en Galicia se dispensan los productos en las farmacias hospitalarias correspondientes de cada centro, en Cataluña se ha desarrollado un sistema de catering por el cual las empresas farmacéuticas se lo hacen llegar al domicilio de cada paciente y en el resto del país se dispensa en las oficinas de farmacia con la receta médica y el visado de la inspección farmacéutica⁶¹.

El grupo NADYA (Grupo de Trabajo de la SENPE de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria) en su último informe publicado ha documentado la existencia de 2.986 pacientes en NAD dependientes de 22 hospitales de España. El 53,8% son varones y las patologías mayoritarias son neurológicas (41,2%) y neoplásicas (33,3%). Este grupo es muy activo y viene trabajando desde hace varios años en el registro de pacientes. Además ha elaborado documentos informativos de gran ayuda para la monitorización, seguimiento, prevención y manejo de complicaciones y educación de pacientes y cuidadores de gran utilidad en la clínica diaria⁶².

Referencias

1. McCamish MA, Bounous G, Geraghty ME: History of Enteral Feeding: past and Present Perspectives. En: Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding. JL Rombeau, RH Rolandelli (eds.). WB Saunders Company 3 ed USA. 1997. pp: 1-11.
2. Brown-Séguard CE: Feeding per rectum in nervous affections. *Lancet* 1878; 1:144.
3. Vázquez C: Los comienzos de la nutrición enteral. *Alim Nutri Salud* 1994; 1(2):25-26.
4. Bliss DW: Feeding per rectum: as illustrated in the case of the late President Garfield and others. *Med Red* 1882; 22:64.
5. Parerira MD: Therapeutic Nutrition with Tube Feeding. Springfield. IL: Charles C Thomas, 1959.
6. Hunter J: A case of paralysis of the muscles of deglutition cured by an artificial mode of conveying food and medicines into stomach. *Trans Soc Improve Med Chir Know* 1793; 1:182.
7. Stengel A Jr, Ravdin IS: The maintenance of nutrition in surgical patients with a description of the oroyeyunal method of feeding. *Surgery* 1939; 6:511.
8. Barron J: Tube feeding of post-operative patients. *Surg Clin North Am* 1959; 48:1481.
9. Fallis LS, Barron J: Gastric and jejunal alimentation with fine polyethylene tubes. *Arch Surg* 1952; 65:373.
10. Winitz M, Seedman DA, Graff J: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets 1. Extended feeding of normal adults males. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:525-545.

11. Nism AA, Allins AD: Enteral nutrition support. *Nutrition* 2005; 21:109-112.
12. Scolapio JS: A Review of the Trends in the Use of Enteral and Parenteral Nutrition Support. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(5):403-407.
13. Lipman TO: Bacterial translocation and enteral nutrition in human: an outsider look in. *JPEN* 1995; 19:156-165.
14. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE y cols.: Effects of enteral and parenteral nutrition on gut permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care* 1995; 152:1545-1548.
15. Sedman PC, Macfie J, Palmer MD y cols.: Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in human. *Br J Surg* 1995; 52:1663-1667.
16. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M: Effects of early nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Int Care Med* 1999; 25:157-161.
17. Talbot JM: Guidelines for the scientific review of enteral food products for special medical purposes. *J PEN* 1991; 15 (May-June Supl.):99S-147S.
18. Matarese LE: Rationale and efficacy of specialized enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1994; 9:58-62.
19. Charney P: Enteral nutrition: indications, options and formulations. En: *The Science and Practice of Nutrition Support. A Case-Based Core Curriculum*. ASPEN ed. Kendall/Hunt Publishing Company. USA 2001. pp. 141-166.
20. Rubio MA: Indicaciones de la nutrición enteral. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl. 2):3-6.
21. Mobaharn S, Trumbore L: Enteral Tube Feeding: a Clinical Perspective on Recent Advances. *Nutrition Reviews* 1991; 49(5):129-140.
22. Morera M, Banqué M: Repercusión de la vía de acceso en el funcionalismo digestivo. En: *Vías de Acceso en Nutrición Enteral*. S Celaya ed. Multimedia ed. 2ª edición. Barcelona, 2001. pp. 43-65.
23. Celaya S, Escuela MP: Vías de acceso en nutrición enteral. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl. 2):16-22.
24. Kleinbeuker JH, Van Ek WB: Acute effects of continuous nasogastric tube feeding on gastric function. *JPEN* 1991; 15:80-84.
25. Vanek VW: Ins and Out of Enteral Access. Part 1: Short-Term Enteral Access. *Nutr Clin Practice* 2002; 17:275-283.
26. Vanek VW: Ins and Out of Enteral Access: Part 2 - Long Term Access - Esophagostomy and Gastrostomy. *Nutr Clin Practice* 2003; 18:50-74.
27. Gómez P, Pérez C, Rovira C, Villazón F: Equipamiento técnico. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl. 2):7-15.
28. Minard G: Enteral Access Devices. En: *The Science and Practice of Nutrition Support. A Case-Based Core Curriculum*. ASPEN ed. Kendall/Hunt Publishing Company. USA, 2001, pp. 167-188.
29. Mesejom A, Carbonell N, Oliva A: Nutrición Enteral. En: *Tratado de Nutrición. Tomo IV Nutrición Clínica*. A Gil ed. Acción Médica Grupo eds. Madrid, 2005.
30. Bengmark S, Ortiz de Urbina JJ: Enteral nutrition: past and future. *Nutr Hosp* 2004; 19(2):110-120.
31. Access for Administration of Nutrition Support. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 2002; 26 (1 Supl.):33SA-35SA
32. Riobó P, Kozarewski O, Vilar S: Sondas en Nutrición Enteral: materiales, tipos, cuidados y complicaciones. En: *Vías de Acceso en Nutrición Enteral*. S Celaya ed. Novartis eds. Multimedia ed. 2ª edición. Barcelona, 2001. pp. 219-230.
33. Guenter P, Jones S, Sweed MR, Erickson M: Delivery Systems and Administration of Enteral Nutrition. En: *Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding*. JL Rombeau and RH Rolandelli eds. WB Saunders Company 3 ed USA. 1997. pp. 240- 267.
34. Matarese LE: Rationale and efficacy of specialized enteral nutrition. *Nutr Clin Prac* 1994; 9:58-62.
35. Del Olmo D, Koning MA: Productos dietéticos para usos nutricionales específicos. En: *Tratado de Nutrición. Tomo IV. Nutrición Clínica*. A Gil Ed; Acción Médica ed. Madrid, 2005. pp. 52-86.
36. Vázquez C, Santos MA, Riarola J: *Vademécum de nutrición artificial*. Ediciones CEA. Madrid, 1988.
37. Vázquez C, Santos MA: *Vademécum de Nutrición Artificial*. Díaz de Santos, 6 ed. Madrid, 2004.
38. Talbot JM: Guidelines for the scientific review of enteral food products for special medical purposes. *JPEN* 1991; 15(3):99S-174S.
39. Del Olmo, Martínez P, Koning MA, Calañas A, Vázquez A: Fórmulas enterales. Clasificación, Criterios de selección. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl. 2):23-31.
40. Gottschlich MM, Shronts EP, Hutchins AM: Defined Formula Diet. En: *Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding*. JL Rombeau and RH Rolandelli eds. WB Saunders Company 3 ed USA. 1997. pp. 207-239.
41. Nielsen A, Korentz RL, Kjaergard LL, Glaud C: Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy (Cochrane Review) En: *Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software, 2003.
42. Del Olmo D, Koning MA, López T, Alcázar V, Martínez de Icaya P, Vázquez C: Utilización de las fórmulas de nutrición enteral. Recomendaciones basadas en la evidencia. *Endocrinol Nutr* 2002; 49 (Supl. 2):9-14.
43. León M, Bellido D: Nutrición enteral y diabetes mellitus. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl.):55-59.
44. Sanz A, Barragán A, Albero R: Evidencias clínicas sobre el soporte nutricional en el paciente diabético: revisión sistemática. *Endocrinología y Nutrición* 2005; 52 (Monográfico 2):47-55.
45. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engeer M, Stratton R: Enteral Nutrition Support and Use of Diabetes -Specific Formulas for patients with Diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care* 2005; 28(9):2267-2279.
46. Agiles JM: *Nutrición y Cáncer. 100 conceptos clave*. Glosa S.L. (ed). Barcelona, 2005.
47. Gómez C, os AI: Métodos de Administración de la Nutrición Enteral. En: *Vías de Acceso en Nutrición Enteral*. S Celaya ed. Multimedia ed. 2ª edición. Barcelona, 2001. pp. 67-82.
48. Camarero E: Nutrición Enteral: seguimiento y complicaciones. *Endocrinología* 1997; 44 (Supl.):32-36.
49. Fan ChG, Ren JA, Wang XB, Li JS: Refeeding Syndrome in Patients with Gastrointestinal Fistula. *Nutrition* 2004; 20:346-350.
50. Planas M: Problemas éticos en la retirada de la nutrición artificial. *Nutr Hosp* 2000; XV(5):167-168.
51. Gómez Rubí JA: Problemas éticos en la retirada de la nutrición artificial: reflexiones desde la cultura mediterránea. *Nutr Hosp* 2000; XV(5):169-174.
52. Álvarez J, Requena T: Ética clínica y soporte nutricional. *Nutr Hosp* 2000; XV(1):41-48.
53. Casarett D, Kapo J, Caplan A: Appropriate Use of Artificial Nutrition and Hydration- Fundamental Principles and Recommendations. *N Eng J Med* 2005; 353:2607-2612.
54. Conclusiones del III Foro de debate de SENPE. www.senpe.com
55. Disease-Related Malnutrition: An Evidence -Based approach to treatment. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. *CABI Publishing* (ed). UK. 2003.
56. Alvarez J, Monereo S, Ortiz P, Salido C: Gestión en nutrición clínica. *Nutr Hosp* 2004 (XIX)(3):125-134.
57. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H: Nutritional assessment and management in hospitalised patients: Implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clin Nut* 2005; 24:913-919.
58. Álvarez J, Ortiz P, Salido C, Rodríguez V, Ausbaugh R: Impacto de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la microgestión sanitaria. *Nutr Hosp* 2005; XX (Supl.): 25-26.
59. Smith PhE, Smith AE: High-Quality Nutritional Interventions Reduce Cost. *Healthcare Financial Management*. 1997; August: 66-70.
60. Orden de 2 de junio de 1998 para la regulación de la nutrición enteral domiciliaria en el sistema nacional de salud. BOE nº139. pp. 19294-6.
61. Martínez MA, Arbones MJ, Bellido D: Nutrición artificial domiciliaria. *Endocrinol Nutr* 2004; 51(4):173-178.
62. Planas M, Castellá M, García Luna PP, Chamorro J, Gómez C, Carbonell MD, Irlés JA y cols. y Grupo NADYA-SENPE: Nutrición Enteral Domiciliaria (NED): Registro Nacional del año 2000. *Nutr Hosp* 2003; 18:34-38.
63. Guía de Práctica Clínica de Nutrición Enteral Domiciliaria. En: www.nadya-senpe.com

Artículo

Perspectivas en el diseño y desarrollo de productos para nutrición enteral

A. J. Pérez de la Cruz, J. Abilés y R. Pérez Abud

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. HU "Virgen de las Nieves". Granada.

Resumen

La Nutrición Enteral es una técnica que aunque utilizada desde tiempos inmemoriales, ha sido en los últimos 25 años cuando ha experimentado un desarrollo considerable, pasando de ser un elemento terapéutico secundario, destinado exclusivamente a alimentar al paciente, a ocupar en la actualidad un papel importante que va mucho más allá del simple acto de nutrir.

La composición cuantitativa pero sobre todo la cualitativa, es objeto de un interesante debate en el que se busca un perfil que permita modular determinados aspectos de la respuesta del organismo mediante el enriquecimiento con distintos nutrientes. Ello incluye desde el mantenimiento del trofismo intestinal y de la "barrera intestinal" antibacteriana, tan importante para prevenir el temido fracaso multiorgánico, hasta la atenuación del Síndrome de la Respuesta Inflamatoria Sistémica, pasando por los conceptos de alimentación inmunomoduladora, alimentación organoespecífica, farmaconutrientes o econutrición.

En ésta nueva dinámica han adquirido importancia determinados nutrientes como la glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos de la serie ω -3 y antioxidantes diversos, así como la manipulación de otras moléculas de naturaleza no nutricional, como hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y bloqueantes.

Estos aspectos que suponen para el futuro unas apasionantes vías de investigación, nacen del mejor conocimiento que se va teniendo de la fisiopatología de procesos tan graves como la sepsis, y de la reacción del organismo ante el ayuno y la agresión grave, de modo que se está intentando modular dicha respuesta a través de cambios en la composición cuantitativa y cualitativa de las fórmulas.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:100-10)

Palabras clave: *Nutrición enteral. Inmunonutrición. Citoquinas. Respuesta inflamatoria sistémica. Arginina. Glutamina. Nucleótidos. ω -3.*

Correspondencia: A. J. Pérez de la Cruz
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Avda. Fuerzas Armadas, s/n.
18014 Granada
E-mail: antonioj.perez.sspa@juntadeandalucia.es

PERSPECTIVES IN THE DESIGN AND DEVELOPMENT OF NEW PRODUCTS FOR ENTERAL NUTRITION

Abstract

Enteral nutrition is a technique that even though it was used in times immemorial, in the last 25 years has suffered a considerable development, from being considered a secondary therapeutic weapon destined only to feed the patient, to occupying an important status that goes beyond the single act of nourishing.

The quantitative composition but overall the qualitative one, is object of an interesting argument in which a profile allowing the modulation of certain aspects of the organism response through the supplementation with different nutrients is searched. That includes from the keeping of the intestinal trophism and of the anti-bacteria intestinal barrier, so important to avoid the frightening multiple organ dysfunction, up to the lessening of the Systemic Response Inflammatory Syndrome (SRIS), going through the immuno-modulative feeding concepts, specific-feeding, pharmaco-nutrient or eco-nutrition.

In this new dynamic not only certain nutrients such as glutamine, arginine, nucleotides, ω -3 fatty acids and many antioxidants have acquired importance, but also the manipulation of other molecules of a non-nutritional nature, such as hormones, cytokines and blockers.

These aspects that imply passionate ways of investigation for the future are born from the better knowledge that is being acquired from such a severe pathophysiology processes such as sepsis and the organism response before fast and severe aggression; therefore, the modulation of that response through changes in the quantitative and qualitative formulas composition is being attempted.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:100-10)

Key words: *Enteral nutrition. Immuno-nutrition. Cytokines. Systemic inflammatory response. Arginine. Glutamine. Nucleotides. ω -3 fatty acids.*

La Nutrición Enteral podemos considerarla como una técnica relativamente moderna y en continuo desarrollo, que en su concepto literal puede dar cabida a un amplio abanico de posibilidades que abarca desde infusiones de líquidos no calóricos, pasando por dietas de tipo culinario, hasta las modernas dietas órgano-específicas administradas mediante sofisticadas técnicas.

Aunque hemos asistido a su rápida difusión en los últimos 30 años, constan descripciones de su utilización siglos antes de Cristo, existiendo excelentes revisiones en la literatura acerca de la aplicación de ésta técnica y de su evolución a lo largo del tiempo¹⁻³ en las que aparecen tanto los principios nutritivos utilizados, como los dispositivos y técnicas para su aplicación.

Considerando las modernas formulaciones, el primer hito importante apareció en 1950 cuando Greenstein y Winitz desarrollan las llamadas fórmulas «elementales» o definidas, en donde los elementos nutrientes estaban compuestos por cantidades conocidas de aminoácidos cristalinos, azúcares simples, ácidos grasos esenciales, minerales y vitaminas. Tras su utilización en ratas, fueron aplicadas en voluntarios humanos, demostrándose capaces de mantener la composición corporal y el peso durante períodos de 4 meses⁴⁻⁶. Su aplicación en pacientes quirúrgicos graves fue descrita en 1969 por Stefen y Randall⁶ con excelentes resultados, y a partir de ahí se suceden de forma ininterrumpida los trabajos que demuestran su eficacia tanto cuando se trata de enfermedades digestivas como cuando el intestino se mantiene íntegro.

Si bien las primitivas dietas enterales químicamente definidas iban dirigidas a patologías específicas, fundamentalmente digestivas (las llamadas “*dietas elementales*” o “*elementales de 1ª generación*”), rápidamente la industria desarrolló formulaciones aplicables a situaciones clínicas que cursan con funcionalismo intestinal normal o poco alterado, y que pueden presentarse en el marco de patologías de variada índole: traumatismos (fundamentalmente faciales), comas de diversa etiología, procesos neurológicos, ventilación mecánica, etc., que imposibilitan una alimentación adecuada.

Nacieron así aquellos preparados que se conocen con el nombre de “*dietas poliméricas estándar*” ajustadas a las necesidades diarias de nutrientes, usando como referencia las RDA (Recommendation Dietary Intake), y que pueden constituir un soporte nutritivo exclusivo *ad aeternum* en multitud de situaciones clínicas. Actualmente, aunque estas dietas estándar constituyen el mayor contingente utilizado, por su aplicabilidad a la mayoría de los pacientes, se siguen desarrollando dietas específicas, utilizables en patologías restringidas, en donde al menos en teoría, su uso puede tener ventajas sobre las dietas convencionales.

Esta evolución ha incluido tanto la composición cuantitativa y cualitativa, como las formas de presentación, (polvo, líquido, “natillas”, “flanés”), concentración, saborización, y mecanismos de administración. La evolución ha sido tal, que en función de su fácil mani-

pulación, poca demanda de trabajo, asepsia en su manejo, fiabilidad, facilidad de administración, sabor y tolerancia, han desplazado por completo las antiguas mezclas que de forma tan engorrosa se preparaban en las Unidades de Nutrición Clínica y Dietética de nuestros hospitales.

Por otro lado, los conocimientos recientes sobre la importancia de mantener intacta la función de “*barrera intestinal*” antibacteriana mediante el aporte de nutrientes, ha variado totalmente el concepto de la nutrición enteral, que se ha convertido no solo en un soporte de apoyo, sino en una arma terapéutica de cara a prevenir procesos tan graves como el fallo multiorgánico; convirtiéndose por tanto en una técnica que va más allá del simple acto de alimentar y nutrir.

Así pues, ha sido el descubrimiento del papel del intestino en la respuesta inmune y la popularización de la nutrición enteral, lo que ha permitido no sólo suplir de manera exógena las necesidades metabólicas y nutricionales de los pacientes, sino también incorporar otros componentes que pueden aportar beneficios sobre las respuestas inmunológica, metabólica e inflamatoria, modificando la respuesta orgánica o contribuyendo a la recuperación del organismo.

El intestino como órgano de defensa

El intestino es el órgano con el mayor número de células inmuno-competentes que están en contacto con el bolo alimenticio, y procesan miles de antígenos alimenticios y bacterianos. Entre el 70 y el 80% del tejido linfóide se encuentra alrededor del sistema intestinal, como Tejido Linfóide Asociado al Intestino, denominado con las siglas GALT (gut-associated lymphoid tissue) distribuido en la mucosa, placas de Peyer, submucosa, ganglios linfáticos mesentéricos y lámina propia.

La presencia o ausencia de nutrientes (absorbibles o no absorbibles) en la luz intestinal, modula: el tránsito intestinal; la diferenciación, maduración y crecimiento celular; la movilización de células de la cripta; y la función tanto de células epiteliales como inmunes.

Por otra parte, en el contenido intestinal se encuentran más de 500 especies de microorganismos con una concentración que en el colon puede alcanzar 1.010 UCF/g. Si además tenemos en cuenta que la superficie intestinal es de 150 m² (15 veces superior a la superficie de la piel), entenderemos que hay una “frontera” muy grande entre el contenido intestinal potencialmente dañino y el resto del organismo, que hay que proteger. De ahí la importancia de cuidar tanto la *barrera* intestinal que suponen las capas pre-mucosas y la mucosa en sí, como el resto de células que conforman la protección inmune. Esto implica la conservación de las condiciones fisiológicas que conlleva la presencia de nutrientes en la luz intestinal.

Cuando no se utiliza la vía enteral, la mucosa se desestructura y disminuye de grosor lo que provoca que se pierda el efecto barrera que suponen estas capas.

En efecto, el GALT se atrofia cuando el aparato digestivo no recibe nutrientes, lo que sucede no solo durante el ayuno, sino también en el curso de la Nutrición Parenteral Total (NPT). De Witt y cols.⁷ han demostrado que la estimulación del sistema nervioso entérico (con nutrición enteral o con bombesina por vía parenteral) promueve la función del GALT, tanto a nivel local como sistémico, lo que disminuye la incidencia de neumonía nosocomial. Según este autor, cinco días de NPT en un modelo experimental de rata, comparado con dieta normal, reduce la masa de GALT, los niveles de IgA en intestino y pulmón y aumenta la mortalidad por causa infecciosa respiratoria. Esta diferencia se puede revertir si a la NPT se le añade el neuropéptido bombesina. Esta observación de De Witt puede conducir a nuevas modalidades terapéuticas que beneficiarían a los pacientes en los que la vía parenteral sea la única alternativa posible.

Estudios posteriores pusieron de manifiesto la trascendencia de mantener un aporte mínimo de nutrición enteral, aunque el paciente esté recibiendo NPT, con el objeto de “nutrir al intestino” y evitar la atrofia mucosa desencadenante de la traslocación bacteriana.

Desnutrición, agresión y sistema inmune

La asociación de desnutrición con una disminución en la resistencia a la infección, ha sido un hecho conocido desde hace años, describiéndose de manera empírica, que los pacientes desnutridos sometidos a intervención quirúrgica, tienen una mortalidad más alta que los bien nutridos, al tiempo que presentaban una mayor incidencia de complicaciones infecciosas.

La descripción ulterior de la respuesta inmunológica mediada a través de pruebas de hipersensibilidad retardada y el recuento total de linfocitos en sangre periférica, señaló para este grupo de pacientes una estrecha relación entre el mal estado inmunológico y el desarrollo de infección postoperatorio y mortalidad debida a sepsis.

También se describió que, la inmunodepresión secundaria a la desnutrición, puede ser corregida con una nutrición adecuada; no obstante los enfermos con sepsis aguda pueden presentar episodios similares sin ayuno o desnutrición previa. En tales circunstancias, la nutrición enteral o parenteral puede prevenir la desnutrición, pero no hay evidencia de que disminuya la morbilidad y/o la mortalidad de manera significativa⁸.

En la actualidad se ha avanzado mucho en este campo, pero las perspectivas futuras son amplias en función de los avances que van apareciendo en el conocimiento de la fisiopatología de la agresión y de la acción específica de determinados nutrientes.

Efectivamente, son múltiples las patologías que pueden incidir sobre el estado inmunitario, de modo que ante la presencia de cualquier noxa, se desencadena una rápida respuesta del huésped, a través de la activación de cascadas bioquímicas y celulares, que inducen

la producción de mediadores celulares y de células inmunes efectoras, lo que se denomina el *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica* (SRIS) caracterizado por la presencia de un estado hiperdinámico e hipercatabólico, mediado por elementos inflamatorios derivados del huésped, y que una vez activados tienen un curso evolutivo progresivo, seguido de una regresión lenta, siempre y cuando se haya logrado controlar el mecanismo iniciador del proceso y no se hayan añadido alteraciones secundarias como hipoperfusión o desnutrición entre otras.

La respuesta a la agresión incluye una serie de alteraciones metabólicas, hormonales e inmunológicas, que vienen modificadas tanto por factores dependientes del huésped (edad, sexo, enfermedad de base, estado nutricional, factores genéticos), como por la propia agresión *per se* (tipo, intensidad, duración). Se producen cambios en los diferentes tipos de mediadores: en los celulares (linfocitos, leucocitos polimorfonucleares, sistema monocito/macrófago, las propias células endoteliales, etcétera), en los mediadores moleculares primarios (citoquinas y sistema del complemento) y en los moleculares secundarios (radicales de oxígeno libres, eicosanoides, proteinasas y oxidantes tóxicos). Del equilibrio entre la activación, producción, síntesis y liberación de toda esta compleja serie de mediadores va a depender en última instancia el estado de la inmunocompetencia y la susceptibilidad a las infecciones^{9,10}.

La pérdida de la competencia inmune en la situación de estrés se caracteriza por: un aumento de las concentraciones plasmáticas de las citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-8), una disminución de los niveles de las citoquinas reguladoras (IL-1, IL-2, IL-10, IFG), una desmedida activación del sistema monocito/macrófago, junto con descenso de la proliferación linfocitaria y una menor potencia bactericida de los neutrófilos.

La consecuencia de todo ello es un estado de inmunosupresión relativa con descenso local y sistémico de linfocitos y de macrófagos, un estado de hipercatabolismo con pérdidas muy elevadas de nitrógeno y una lesión de la mucosa del tracto gastrointestinal que aumenta la permeabilidad del intestino.

En éstas situaciones es necesario investigar si la manipulación del soporte nutritivo con nutrientes específicos, puede ser capaz de frenar la reacción hipercatabólica, constituyendo atractivas vías de investigación la utilización de la nutrientes órgano-específicos, factores de crecimiento o el bloqueo selectivo de las citoquinas y/o mediadores lipídicos.

Este amplio campo incluye la utilización de hormonas (insulina, glucagon, hormona del crecimiento, IGFs 1 y 2, EGF y GLP-2), esteroides (dandroleno, nafridofurilo), bloqueantes (somatostatina, somatostatina, fentolamina) y otras vías de exploración como la utilización de anticuerpos anti-TNF y anti IL1, la IL-1 alfa y beta, el clenbuterol o el metaprolenol.

Especial interés constituyen los efectos metabólicos de la hormona de crecimiento, en cuanto que juega un

papel importante en el transporte de aminoácidos, en la estimulación celular de la síntesis proteica, de ADN/ARN y de poliaminas, en la estimulación de la lipólisis y en la inhibición de la insulina, contribuyendo a la disminución de la grasa corporal y aumento de masa magra.

La manipulación de las citoquinas puede suponer en el futuro un gran avance. Efectivamente, el TNF es una citoquina íntimamente ligada a los fenómenos catabólicos que abarca desde el paciente crítico al oncológico, o en temas tan dispares como la obesidad o el ejercicio. El TNF tiene un efecto hipercatabólico marcado, inhibe la lipoproteinlipasa, la acetil-CoA carboxilasa, la síntesis de ácidos grasos y la síntesis de triglicéridos a partir de los carbohidratos.

Del mismo modo, la manipulación de las IL-1 podría utilizarse en el soporte nutricional puesto que conlleva un aumento de síntesis de Reactantes de Fase Aguda, del Factor Inductor de Proteólisis, cambios en la inmunidad humoral y celular, elevación en los niveles de insulina, glucagón, ACTH y glucocorticoides, y en definitiva determina un aumento de la neoglucogénesis.

Grandes expectativas constituyen para el futuro las líneas abiertas con la utilización de antioxidantes, puesto que se ha observado que cualquier agresión que sea capaz de inducir una situación de estrés metabólico, desencadena una producción masiva de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas moléculas atacan a todo tipo de sustratos biológicos, especialmente ácidos grasos poliinsaturados, proteínas y ADN con pérdida de sus funciones, generando lo que se conoce como estrés oxidativo (EO).

Las consecuencias de ésta producción excesiva de ROS pueden ser nocivas para los pacientes, sobre todo cuando los mecanismos de defensa antioxidante endógenos están disminuidos. El desequilibrio entre pro-oxidantes y antioxidantes está involucrado en patologías tan diversas como el cáncer (pulmón, estómago, mama, colon), arteriosclerosis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, procesos de tipo neurodegenerativo (enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades cerebrovasculares), fibrosis quística, cataratas, algunas formas de diabetes, e incluso en procesos tan graves como el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

La capacidad antioxidante puede estar comprometida en estas enfermedades por la redistribución y la utilización incrementada de las proteínas del plasma, como expresión de una respuesta inflamatoria aguda; o bien por la presencia de un estado nutricional deficiente y/o un aporte insuficiente de sustancias nutritivas.

Por todo ello, el papel de las ROS y los antioxidantes en el desarrollo de las enfermedades ha venido creciendo en importancia, hasta el punto que varios compuestos del sistema ROS-antioxidantes son considerados hoy nutrientes específicos, por lo que el papel de la nutrición enteral en el control del estrés metabólico mediante el

control del EO, es una vía de investigación con muchas expectativas, que aún está en sus comienzos.

En este marco, se ha estudiado la administración de nutrientes con efectos antioxidantes, con la idea de proteger los tejidos y órganos de las consecuencias adversas del ataque de las ROS, si bien no está claramente demostrada ni su bondad, ni la seguridad, ni la dosis de los mismos, ya que el aporte de cantidades elevadas de algunos de ellos pueden actuar como pro-oxidantes.

Ello abre nuevas posibilidades de investigación en la nutrición enteral en donde jugarán un papel capital las cantidades de antioxidantes, para corregir el control termodinámico y cinético de los sistemas enzimáticos, la modificación de la síntesis de enzimas (traducción del ARN mensajero), la activación/inactivación de los factores de transcripción, y en fin, para intentar conseguir un aumento de la síntesis y un descenso de la degradación proteica.

La exploración del sistema antioxidante incluye no solamente modificar las cantidades de las vitaminas clásicas (tocoferoles, ácido ascórbico y beta-carotenos) y oligoelementos (selenio, zinc y cobre), sino que también hay que continuar investigado acerca de la manipulación de enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa), y otras moléculas antioxidantes (manganeso, flavonoides, taurina, ubiquinona, metionina, melatonina, cisteína, N-acetil-cisteína, urato y bilirrubina). Todo ello supone nuevas perspectivas de cara al futuro desarrollo de la nutrición enteral.

Modulación de la función inmunológica mediante la nutrición

Conceptos como el de nutrición órgano-específica, se han incorporado con fuerza al lenguaje clínico a la hora de hablar de nutrición enteral, de modo que mientras en los años 70 y 80 del siglo pasado, las investigaciones se centraban casi con exclusividad en la alimentación por vía parenteral, y el ayuno "terapéutico" era una práctica habitual en diversas patologías: paciente crítico, fracaso renal, enfermedad inflamatoria intestinal, etc., a partir de la década de los 90, el mejor conocimiento de la fisiología intestinal y el de su papel como órgano endocrino y de defensa inmunitaria, ha permitido el relanzamiento de la nutrición como arma terapéutica.

Actualmente se sabe que ciertos componentes de las formulaciones de nutrición enteral o parenteral pueden afectar de manera adversa la función inmunológica, mientras que otros pueden reestablecerla o aumentar las respuestas. Este nuevo concepto ha llevado a clasificar y seleccionar los nutrientes y su vía de administración como agentes inmunomoduladores o nutrientes-específicos.

Entre los numerosos compuestos estudiados se incluyen:

- Carbohidratos: Fructosa, sorbitol, xilitol, glicerol.
- Grasas: MCT, SCT, n-3, n-9.
- Sustancias nitrogenadas: Nucleótidos, AACR, arginina, glutamina.
- Antioxidantes: Vitaminas A, C, E, betacarotenos.
- Poliaminas.
- Hormonas: Insulina, esteroides (nandrolona, estanozolol).
- Bloqueantes: alfa-adrenérgico (fentolamina, timoxamina), beta-adrenérgico.
- Factores de crecimiento: HG, IGF-1.
- Citoquinas y anticitoquinas: TNF, IL-1, IL-2, IL-6.
- Otros mediadores: Naftidrofurilo, pentobarbital, clembuterol, metaproterenol.

De éstos sustratos, los que cuentan actualmente con una base experimental para poder ser considerados como inmunonutrientes, también llamados farmaconutrientes o nutrientes sistema específicos, son la arginina, la glutamina, los aminoácidos de cadena ramificada, los ácidos grasos de la serie omega-3, los nucleótidos, la fibra dietética y los antioxidantes (que incluyen a los oligoelementos y vitaminas).

Arginina

Es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante la fase de crecimiento y en situaciones hipermetabólicas y sépticas. Participa en el ciclo de la urea, regulando la detoxificación del amonio. Estimula la liberación de hormonas anabólicas y de factores de crecimiento, incrementando así mismo la secreción de hormonas pituitarias, pancreáticas y suprarrenales. Interviene en el proceso de cicatrización y ejerce una actividad reguladora del mismo. Participa en la síntesis de poliaminas que modulan la división, diferenciación y crecimiento celulares^{9,11,12}, y es el único sustrato para la síntesis de óxido nítrico (NO).

La producción excesiva de NO característica del SRIS, provoca hipotensión y disminución de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. El NO también se ha implicado en la regulación de la respiración celular y es posiblemente responsable de los trastornos de la utilización de oxígeno en la sepsis^{13,14}.

Hoy se discute el posible perjuicio de la suplementación con arginina de acuerdo con el papel central del NO en el SRIS; parece demostrado su efecto positivo en la cicatrización en estudios animales pero no así en humanos, mientras que el efecto inmune está probado en ambos, siendo un factor determinante la dosis a utilizar.

La suplementación de arginina mejora la supervivencia en modelos de trauma y hemorragia. Mejora el flujo coronario en pacientes con enfermedad coronaria, aumenta el tiempo de claudicación en los pacientes con enfermedad vascular periférica y disminuye la tensión arterial en pacientes con trasplante renal y hemodiálisis. Sin embargo, su utilización en el paciente crítico es objeto de una viva controversia^{13,14}.

Glutamina

La glutamina es el aminoácido más abundante en el cuerpo humano, representando el 60% del pool de aminoácidos libres del músculo esquelético y un 20% del pool de aminoácidos libres en el plasma. Constituye un sustrato para la producción de amonio en los riñones y funciona como portador de nitrógeno entre los tejidos. Es un precursor para la biosíntesis de purina y pirimidina y se piensa que es el combustible oxidativo primario para las células de división celular rápida como enterocitos y linfocitos, al tiempo que también sirve para regular la síntesis de proteínas e inhibir su degradación.

La glutamina ha sido tradicionalmente clasificada como un aminoácido no esencial por que puede ser sintetizado a partir de sus precursores en casi todos los tejidos. Por esta razón y porque es inestable en soluciones acuosas, las fórmulas de nutrición parenteral total no han sido suplementadas con glutamina hasta que recientemente se han incluido como dipéptidos.

Durante los estados catabólicos, traumatismos y quemaduras, los depósitos de glutamina se agotan y la biosíntesis frecuentemente no responde a las demandas incrementadas de los tejidos que metabolizan de preferencia glutamina, como el enterocito. Por eso, en pacientes hipercatabólicos, la glutamina puede ser un aminoácido esencial.

Los estudios clínicos han demostrado que la glutamina reduce las complicaciones infecciosas, estancia hospitalaria y mejora el balance nitrogenado. Reduce la mortalidad y previene alteraciones en la permeabilidad de la mucosa digestiva. Mejora la respuesta inmunitaria, disminuye la hiperaminoacidemia en el trauma y aumenta los niveles de GH e insulina y produce arginina.

Nucleótidos

Los nucleótidos son los precursores del DNA Y RNA y permiten la transferencia energética celular a través del NAD y NADP. Son necesarios para mantener una función inmunológica normal y se piensa que durante situaciones de estrés, como en el trauma o sepsis, el déficit de nucleótidos puede ser responsable de las alteraciones inmunológicas de los pacientes. Esto es debido a que algunas células de replicación rápida, como linfocitos T y enterocitos, fallan en su capacidad para sintetizar nucleótidos y dependen de los aportes procedentes de la dieta para ser capaces de mantener la síntesis proteica y su rápida proliferación. Por ello la suplementación de la dieta con ARN al 25% o con bases pirimidínicas, especialmente uracilo, pueda ser beneficioso como defensa frente a la agresividad bacteriana y para mantener una función inmunitaria normal.

Se ha observado que mientras que las dietas sin nucleótidos suprimen de manera selectiva las células T-Helper, la suplementación de la dieta con estos sustratos beneficia tanto a estas células, como a las pobla-

ciones de macrófagos y a la proliferación de los enterocitos de la mucosa intestinal.

Ácidos grasos ω -3

El interés de los lípidos a lo largo de estos últimos años se ha ido incrementando a medida que se han ido conociendo sus implicaciones en numerosos mecanismos biológicos, entre ellos los procesos de regulación de la inflamación y de la respuesta inmune.

Los lípidos de la dieta, además de servir como fuente de ácidos grasos esenciales, fuente calórica y como portadores de vitaminas liposolubles, son un componente estructural fundamental de las membranas celulares donde regulan su fluidez e intervienen en la actividad de los receptores, por lo que juegan un importante papel en la respuesta inmunológica, tanto a nivel del mantenimiento de las estructuras celulares, como a nivel de la comunicación intra- e intercelular.

El ácido linoleico (ω -6) y sus derivados, el ácido araquidónico, el ácido linolénico (ω -3) y sus productos derivados, ácido eicosapentanoico y docosahexanoico, reflejan los niveles circulantes de los lípidos.

El ácido linoleico es potencialmente pro inflamatorio al estimular la producción de interleuquina 1 (IL 1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y la IL 6 la cual estimula la síntesis de eicosanoides. La adición de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (PUFAs ω -3) limita este efecto proinflamatorio: los PUFAs ω -3 inhiben la conversión del ácido linoleico al ácido araquidónico. Además, los PUFAs ω -3 reemplazan a los PUFAs ω -6 en los fosfolípidos de las membranas celulares, lo cual está asociado con la producción de prostaglandinas y leucotrienos de las series 3 y 5 con una reducción del potencial pro inflamatorio.

Por lo tanto, los ácidos grasos ω -3, que están incluidos en las principales fórmulas comerciales disponibles para inmunonutrición tienen un papel antiinflamatorio⁹. Sin embargo la utilización de los PUFA ω -3 basada exclusivamente en sus propiedades antiinflamatorias quizá sea contraproducente, siendo precisos ensayos clínicos aleatorizados con inmunonutrición para que en primera instancia se pruebe que no hacen daño.

Existen así mismo algunas atractivas vías de investigación destinadas a conseguir revertir la caquexia cancerosa con la adición de ácidos grasos ω -3 a las fórmulas de nutrición enteral.

Antioxidantes: oligoelementos y vitaminas

En general realizan funciones enzimáticas, actúan en la regulación de procesos metabólicos, forman parte de macromoléculas, intervienen en la actividad hormonal y en la respuesta al estrés oxidativo, etc.

Las alteraciones inmunológicas provocadas por déficit de oligoelementos y vitaminas han sido amplia-

mente recogidas en la literatura. Sin embargo no se conocen con seguridad cuáles son los requerimientos de estos elementos en las diferentes enfermedades.

Se sabe, por ejemplo, que la administración de dosis muy elevadas de vitamina C y elevadas de vitamina A y hierro determinan efectos beneficiosos en modelos animales con lesiones térmicas; y el tratamiento previo con vitamina E en dosis entre 25 y 250 veces superior a los requerimientos diarios, aumentó la supervivencia después de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* en ratones sometidos a lesiones térmicas; sin embargo, queda por determinar cuál es la cantidad óptima de vitaminas y elementos trazas durante el tratamiento de un infección establecida en humanos.

También es sabido que los excesos de determinados micronutrientes provocan alteración de la respuesta inmune; así el exceso de hierro aumenta la virulencia bacteriana y el elevado aporte de zinc puede afectar la función de linfocitos T y granulocitos; sin embargo el déficit de éstos y otros oligoelementos provocan alteraciones importantes de la respuesta inmune. Por ello, aunque se asume que sus necesidades están aumentadas en la enfermedad grave, resulta difícil determinar con exactitud los requerimientos óptimos de oligoelementos y vitaminas en las diferentes situaciones patológicas, constituyendo de cara al futuro una sugerente vía de investigación.

Fibra dietética, pre y pro bióticos

La fibra dietética comprende un conjunto muy heterogéneo de moléculas complejas, que ha ido aumentando con los años a medida que se han descubierto nuevos componentes. Basándose en los avances más reciente, la definición propuesta por diversos autores es "cualquier componente de la dieta que alcanza el colon sin ser absorbido en un intestino humano sano". Esta definición no restringe la fibra dietética a los carbohidratos clásicos sino también a otras sustancias, como la lignina, inulina y fructooligosacáridos¹⁷.

Algunas fibras de carácter soluble, sufren fermentación anaerobia por la flora bacteriana colónica, con producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y lactato) y la consiguiente disminución del pH intraluminal. El butirato es la principal fuente de energía para el colonocito.

Los ácidos grasos de cadena corta, son generados en el colon como consecuencia de la fermentación bacteriana de la fibra de la dieta por especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus Eubacterium*. Estos ácidos grasos son rápidamente absorbidos por la mucosa intestinal y constituyen una fuente importante de sustratos para el metabolismo del colonocito, estimulan el trofismo de la mucosa, la absorción de agua y sodio e inducen la producción de enzimas que favorecen la regeneración de la mucosa^{18,19}.

El ácido graso de cadena corta más estudiado ha sido el butirato, del que se demostró que tiene un efecto

antiinflamatorio directo, debido a la inhibición de la transcripción del factor nuclear *k-B* en el núcleo y su subsecuente unión al AND, lo que previene la transcripción de los mediadores proinflamatorios. Se ha visto también, que inhiben la activación y proliferación de linfocitos y la actividad de mieloperoxidasa en neutrófilos, responsable de lesiones tisulares específicas.

En estudios realizados en humanos y animales, se ha comprobado que la ingestión de "fibra resistente" se acompaña de un incremento de *Lactobacillus* y *Bifidobacillus* en el colon y un aumento en la concentración fecal de butirato²⁰.

Las fibras son, sin embargo ineficaces en ausencia de flora. El suministro de bacterias ácido lácticas específicas ofrecen una herramienta para modular la respuesta en fase aguda y limitar la sobreinfección. Existe evidencia de que las bacterias ácido lácticas y las fibras actúan conjuntamente y potencian sus efectos recíprocamente. Por lo tanto se puede esperar tener efectos clínicos más beneficiosos combinando varias bacterias ácido lácticas y varias fibras²¹.

Existe ya una formulación prometedora que incluye cuatro tipos de bacterias ácido lácticas (de actividad prebiótica) y cuatro fibras distintas (de actividad prebiótica), y que posee una alta bioactividad; incluyendo la capacidad de adhesión del moco, capacidad de fermentación, índice antioxidante, factor de transcripción NF- κ B, influencia en la liberación de citoquinas, etc.²¹.

Aún no es posible identificar claramente los mecanismos involucrados en la relación causa-efecto entre la modulación del sistema inmune por el consumo de bacterias ácido lácticas y los beneficios para la salud. En este sentido hay que incidir en el estudio de factores que pueden influir en los resultados obtenidos como son: genética y edad del sujeto, así como la dosis, tipo de bacterias ácido lácticas y frecuencia del consumo de un determinado producto. El estudio sobre estos factores va a ser clave para entender las repercusiones y los motivos por los cuales determinadas bacterias ácido lácticas pueden tener un mayor o menor efecto en ciertas circunstancias.

Revisión de la evidencia

La utilización de fórmulas enriquecidas en determinados nutrientes ha dado lugar a gran número de estudios y meta-análisis^{16,22,23} destinados a comprobar la utilidad de la utilización de dichas formulaciones, lo que ha permitido profundizar en el conocimiento del mecanismo de acción de cada inmunonutriente y en cómo, mediante la acción conjunta de éstos, se puede fortalecer el sistema inmune y se protege contra la actividad oxidativa y el exagerado proceso inflamatorio característico del SRIS, que a menudo determina una parálisis del sistema inmunitario durante los primeros días de la enfermedad, y cambios importantes en la microcirculación.

En los ensayos clínicos realizados se han utilizado habitualmente dos tipos de dietas: 1) dieta enteral control, isocalórica e isonitrogenada, y 2) dieta enteral

enriquecida con ácidos grasos omega-3, arginina y nucleótidos.

En este sentido se ha intentado evidenciar con desigual fortuna, la utilidad de estos nutrientes, en donde la discrepancia de los resultados obedece principalmente a cuestiones metodológicas, pero también a que, sobretudo en pacientes críticos, el papel de la nutrición ocupa a menudo un puesto secundario, diluido entre la gran variabilidad de factores que pueden condicionar la evolución clínica de los enfermos.

Inmunonutrición en pacientes traumatizados

Los pacientes con traumatismos habitualmente están bien nutridos en el momento del ingreso hospitalario, característica no compartida con otros procesos igualmente graves. En aquellos con lesiones severas donde no es posible la alimentación normal *per se*, se recomienda la nutrición enteral precoz para reducir la infección subsiguiente, principalmente porque la duración del SRIS puede ser prolongada. Por lo tanto, la población de pacientes con trauma representa una buena oportunidad para evaluar la inmunonutrición comparada con la alimentación nutricional estándar. La mayoría de los estudios que incluyen fórmulas inmunomoduladoras y un control isonitrogenado tienen un tamaño muestral limitado. El único estudio con una población idónea, desafortunadamente utilizó una fórmula control inapropiada pues contenía bajas cantidades de proteínas, por lo que no se sabe con seguridad si la fórmula que mejora la inmunidad es superior a la alimentación convencional isonitrogenada²⁴.

Los datos no son contundentes a favor de la inmunonutrición, aunque sugieren un beneficio. Los únicos 2 ensayos bien controlados realizados por Méndez y cols.²⁵ y Kusdk y cols.²⁶ tuvieron resultados radicalmente diferentes, uno favorables y el otro negativo en cuanto a las reducciones de las complicaciones infecciosas. La mayor diferencia fue que en el ensayo favorable se utilizó una fórmula experimental que contenía cantidades sustancialmente menores de arginina (6,6 g/l comparada con 14 g/l) y no contenía nucleótidos, surgiendo la inquietud de que la cantidad y cualidad exacta de los constituyentes de la fórmula podría ser un elemento de importancia.

Inmunonutrición en la cirugía del cáncer gastrointestinal

El segundo grupo en que el beneficio de la inmunonutrición podría ser evidente, es en pacientes con cirugía electiva del tracto gastrointestinal superior o con cáncer faríngeo. Al contrario que en los pacientes traumatizados, la malnutrición subyacente hace que esta población sea más vulnerable a las complicaciones de cualquier tipo, incluyendo las infecciosas.

Braga y cols.²⁸ realizaron un seguimiento de seis meses a pacientes con una pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal, que fueron asignados aleatoriamente a tres tratamientos diferentes: inmunonutrición pre y postoperatoria, inmunonutrición pre-operatoria más una fórmula control postoperatoria y fórmula control única postoperatoria, observando que: El grupo que recibió inmunonutrición antes o después de la cirugía tuvo menores complicaciones que aquellos alimentados con la fórmula control postoperatoria. A pesar de que el análisis estadístico no confirmó esto, el uso de la inmunonutrición tanto antes como después de la cirugía en pacientes malnutridos mostró una tendencia a ser más eficaz.

Los únicos autores que consideraron a la mayoría de los pacientes malnutridos por separado fueron Riso y cols.²⁹. En su estudio, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello no mostraron un mayor beneficio de la inmunonutrición; al subgrupo mal nutrido le fue administrado este tratamiento comparado con la fórmula control, mostrándose beneficios en términos de infección de las heridas y complicaciones.

Cuando se evalúan los resultados de los estudios referentes a la utilización de fórmulas inmunomoduladoras en pacientes con cáncer gastrointestinal, se hacen evidentes defectos sustanciales en su diseño. Los ensayos más grandes^{30,31} no son análisis de intención de tratar en toda la población alimentada, porque aquellos que eran intolerantes a 3.000 ml no fueron examinados posteriormente en la asignación aleatoria.

Otro grupo de investigación ha publicado dos importantes estudios: preoperatorio más nutrición postoperatoria (inmunonutrición comparada con el control)^{32,33} o nutrición postoperatoria como único tratamiento (inmunonutrición comparada con el control) que incluyó a un grupo comparativo de nutrición parenteral total³⁴⁻³⁹. Parece ser que cada nueva publicación puede representar un análisis de una subpoblación de sus pacientes o ser un reanálisis con pacientes adicionales. Esto es particularmente preocupante porque puede representar un sesgo en la evaluación de los resultados.

La publicación más reciente de este grupo fue un ensayo controlado aleatorizado de inmunonutrición comparado con fluidos intravenosos en pacientes que no estaban significativamente malnutridos al momento del estudio y que no habían sido incluidos en ninguna publicación anterior⁴⁰. Dos subestudios de inmunonutrición fueron realizados: preoperatorio por 5 días solamente y ambos preoperatorio y postoperatorio. En los dos se encontró un beneficio significativo de la inmunonutrición en cuanto a las infecciones postoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria.

Estos estudios a pesar de sus posibles defectos metodológicos, sugieren un beneficio de la inmunonutrición en cuanto a complicaciones infecciosas en pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal superior que reciben cirugía.

Inmunonutrición en pacientes críticos

El grupo de pacientes en el cual existen la mayoría de las dudas en cuanto a riesgo vs beneficio de las dietas inmunomoduladoras es en la población de UCI, ya que la heterogeneidad de pacientes es mayor en los mismos que en cáncer gastrointestinal, trauma, u otras patologías igualmente graves, y por ello, la variabilidad de los resultados no debería ser sorprendente.

Tres amplios estudios de pacientes de UCI han sido publicados^{22,27,41} aunque uno⁴¹ utilizó una fórmula control discutible porque proporcionó menos proteínas. En ese estudio particular, se obtuvieron más muertes en el grupo de inmunonutrición y no se encontró ningún beneficio. La inmunonutrición redujo la mortalidad en el segundo estudio²⁷, mientras que en el tercero²², que incluye mayor número de pacientes, no se encontró diferencia con el grupo control en el análisis de intención de tratar. Así pues es controvertido recomendar las dietas inmunomoduladoras en esta población.

Una lectura más detallada de los dos estudios^{22,27} que utilizan una fórmula nutricional control apropiada revela que la gran diferencia en la proporción de pacientes que recibieron una cantidad adecuada de nutrientes es una de las razones que podría explicar la controversia en los resultados. La alimentación se consideró adecuada cuando el aporte fue mayor de 833 ml/día, alcanzada solo en el 26% de los pacientes. El estudio no mostró ningún beneficio de inmunonutrición en el análisis de intención de tratar (aunque el 26% que representó a los bien alimentados, si mostró beneficios marcados cuando se los comparó con los controles bien alimentados). En contraste, la extrapolación de datos dados en el estudio de Galban y cols.²⁷ sugiere que aproximadamente el 84% de pacientes recibieron más de 820 ml/día, y aquí la inmunonutrición redujo la mortalidad.

En el discutido estudio de UCI de Bower y cols.⁴¹ se observó que, aún cuando se obtuvieron resultados negativos, hubo una reducción de la estancia hospitalaria en pacientes con inmunonutrición comparados con el grupo control alimentado con menos proteínas, en el que se encontró una tolerancia mayor de 821 ml/día (probablemente aquellos que estaban menos críticos). No está claro si el cálculo de estancia consideró el número de muertes (mayor con inmunonutrición, aunque no significativamente).

Un subgrupo de pacientes de la UCI, con quemaduras, fueron evaluados en dos estudios de inmunonutrición^{42,43}. Sólo en uno de ellos, el grupo control, tuvo una fórmula inmunomoduladora adecuada, la cual no mostró beneficio sobre la estándar.

Una alternativa para explicar la inefectividad de la inmunonutrición en algunos estudios de UCI es que, la población está tan enferma, que ninguna manipulación dietética puede ser lo suficientemente poderosa para modificar el curso de la enfermedad. Sin embargo, en

el estudio de Galban y cols.²⁷ el grupo que más se benefició con la intervención fue aquel con valores de APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) de entre 10 y 15.

No está claro aún, cuales son los constituyentes más efectivos para mejorar la respuesta inmunológica, ya que generalmente, los componentes no han sido rigurosa e independientemente evaluados en muchos ensayos. En estudios humanos algunos autores han examinado los indicadores de la función inmune como una alternativa para valorar resultados clínicos definitivos. En pacientes tratados con una fórmula inmunomoduladora, se observó un incremento de linfocitos T activados, gamma interferón y células natural killer, y altas concentraciones de inmunoglobulinas M y G, en comparación con una fórmula control. En otros estudios, la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares y el Distrés respiratorio mejoró notablemente. Por otro lado, se observó una disminución de interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en el postoperatorio.

Cantidad y tiempo de la inmunonutrición

La evidencia existente sugiere que a menos que la inmunonutrición sea administrada en cantidades suficientes en función del proceso de base, los resultados no son sorprendentes. Esto está en relación al hecho de que para maximizar los beneficios de la inmunonutrición, los pacientes requieren una administración mayor a 800 ml/día.

El efecto de la duración de la inmunonutrición se aprecia más claramente en el ensayo de Braga y cols.²⁸, en el cual, los pacientes quirúrgicos malnutridos, fueron aleatoriamente asignados a recibir por yeyunostomía 1.000 ml de una fórmula inmunomoduladora o una fórmula control isonitrogenada durante siete días previos a la cirugía y una semana en el período postoperatorio.

Se observaron ventajas en el análisis por intención de tratar en el grupo experimental, quienes tuvieron una reducción de las complicaciones infecciosas. Este hallazgo es más sorprendente cuando se contrasta con otros ensayos en pacientes quirúrgicos en los cuales los resultados de muchos de los análisis de intención para tratar fueron negativos.

La importancia de la duración, cantidad y tiempo de la inmunonutrición, se analiza en dos estudios del mismo grupo de pacientes con cáncer gastrointestinal intervenidos quirúrgicamente^{30,31} a los que se les administró inmunonutrición o una fórmula isonitrogenada e isocalórica. En el primer estudio de 164 pacientes asignados aleatoriamente a inmunonutrición o dieta control, no mostraron diferencias significativas en las complicaciones entre los grupos³⁰. Sin embargo, se observó que a los cinco días de la cirugía, las complica-

ciones se redujeron en el grupo de pacientes tratados con la fórmula inmunomoduladora.

En el segundo estudio de este grupo³¹, los pacientes fueron asignados a tratamiento nutricional pre y postoperatorio, con inmunonutrición o una dieta control, observándose una reducción del número total de complicaciones con la inmunonutrición. Desafortunadamente, en ninguno de estos estudios los resultados fueron presentados como análisis con intención de tratar, por lo que los resultados no son concluyentes.

El futuro de la nutrición enteral

A pesar de los numerosos estudios publicados, los meta-análisis realizados y el gran esfuerzo que industria e investigadores realizan para demostrar la evidencia científica de los beneficios de las dietas inmunomoduladoras, aún no disponemos de afirmaciones categóricas acerca de su utilidad, más cercana en los pacientes quirúrgicos que en los críticos, lo cual no debe de llevarnos al pesimismo sino por el contrario debe de impulsar vías de investigación futuras destinadas a definir las características cuanti y cualitativas que deben poseer las fórmulas.

Después de casi 20 años de investigación, 18 ensayos aleatorizados en 2.348 pacientes críticamente enfermos, y millones de dólares invertidos. ¿Por qué no se puede demostrar un efecto positivo del tratamiento asociado con las dietas inmunomoduladoras? ¿Se necesitan más ensayos para probar las bondades de estos nutrientes especiales? o, ¿Tenemos que preguntarnos si hay problemas fundamentales con nuestros avances para demostrar la hipótesis de que determinados nutrientes con propiedades metabólicas e inmunológicas mejorarán los resultados en los pacientes críticamente enfermos? Quizá el problema es más complejo por el hecho de que los múltiples nutrientes con propiedades inmunomoduladoras se combinan en unos productos nutricionales únicos y probados en poblaciones de pacientes muy heterogéneas⁴⁴.

Los conocimientos actuales para determinar aquellos nutrientes claves que podrían tener efectos positivos en pacientes críticamente enfermos no están definidos. Necesitamos un nuevo paradigma científico para iluminar las perspectivas futuras, que puede enfocarse en nutrientes simples, estudiados en forma disociada, probados en extensas poblaciones de pacientes homogéneos y en ensayos clínicos aleatorizados diseñados rigurosamente. Quizá la etiqueta "Inmunonutrición" representa el "antiguo" concepto y la "Farmaconutrición" podría ser el pilar del nuevo paradigma.

El futuro de la nutrición enteral pasa por la valoración correcta del estado nutritivo mediante el establecimiento de criterios basados en la historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio que permitan identificar correctamente aquellos grupos de riesgo de padecer malnutrición y su relación con el pronóstico clínico. También hay que profundizar en el desarrollo

de técnicas objetivas de valoración nutricional con el mismo fin, constituyendo áreas potenciales los test de función muscular y el análisis de la composición corporal.

En el Síndrome del Intestino Corto, la nutrición enteral que tan acertadamente ha sustituido en numerosas ocasiones a la NPT, puede suponer un apoyo importante de forma precoz tras la actuación quirúrgica, constituyendo vías futuras la profundización en el conocimiento de los patrones de motilidad intestinal y regulación del tránsito, el análisis de los factores de crecimiento, así como las mejoras en el trasplante intestinal.

Respecto a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, tan emergente en la actualidad, aparte de profundizar en su fisiopatología, pero sobre todo en su etiología, se mantienen incógnitas como el determinar el alcance de la eficacia de la nutrición enteral como terapia en la enfermedad de Crohn esteroide resistente o dependiente, o el determinar su utilidad perioperatoria para disminuir el tamaño de la resección y las complicaciones, así como determinar la eficacia de nutrientes específicos, y las relaciones entre factores dietéticos y actividad inflamatoria.

En las pancreatitis agudas, es necesario comprobar las ventajas de las fórmulas sin grasas, el diseño de otras específicas, así como demostrar realmente la importancia del lugar de infusión.

En los pacientes con enfermedades caquetizantes, son necesarios estudios controlados para determinar el efecto de la nutrición enteral en la composición corporal, estado funcional, calidad de vida y resultados clínicos en pacientes con caquexia. Igualmente es necesario el establecimiento de criterios objetivos para identificar pacientes que pueden beneficiarse a largo plazo del soporte nutricional, evaluar los efectos potenciales de nutrientes específicos: glutamina, arginina, ARN, ácidos grasos ω -3 y otros, así como el mejor modo para estudiar la composición corporal.

En cuanto al soporte perioperatorio habrá que profundizar en confirmar sus ventajas frente a la NPT, incluyendo resultados a largo plazo y la relación coste-beneficio. Son necesarios estudios controlados para evaluar la eficacia de la nutrición enteral perioperatoria en pacientes con alto riesgo de complicaciones postoperatorias, y es necesario continuar evaluando los efectos potenciales de determinados nutrientes con objeto de comprobar la mejoría de la función inmune, de la respuesta inflamatoria y la recuperación de la cirugía.

Por último en el paciente crítico, se necesitan estudios clínicos que demuestren la eficacia de la nutrición enteral que incluyan: mortalidad, morbilidad, función de órganos, estancia en UCI y en el hospital, rehabilitación en el tiempo y calidad de vida. También es necesario definir el tiempo de nutrición enteral, la cantidad y la calidad de los distintos nutrientes, con especial interés en el papel de nutrientes específicos y el posible efecto beneficioso de las hormonas anabólicas, la hormona de crecimiento y el bloqueo de las citoquinas catabólicas.

La nutrición enteral adquirirá mayor importancia, el estudio del intestino como barrera, como órgano de secreción interna, como liberador de hormonas y de polipéptidos activos será clave para el desarrollo de nuevas formulaciones. El desarrollo de la *econutrición* como recontaminante intestinal y para favorecer digestión y absorción ocupará un puesto preferente al igual que el desarrollo de *formulaciones órgano-específicas* dirigidas a entidades clínicas concretas, así como el de formulaciones con efecto *farmacnutriente* frente a infecciones.

El efecto farmacológico de diversos nutrientes seguirá investigándose. Profundizar en el conocimiento de la glutamina, cuya eficacia ya está demostrada en diversas patologías y circunstancias; el efecto positivo de la arginina, la vitamina E y de los ácidos grasos ω -3 con que se puede actuar sobre las situaciones de inmunodeficiencia que acompañan a la desnutrición, al cáncer, a las intervenciones quirúrgicas graves o los fenómenos de inmunidad de variada etiología; o bien el efecto de la alanina-glutamina sobre el metabolismo oxidativo hepático, son sólo puntas de lanza de lo que nos ha de sorprender en los próximos años.

Los factores de crecimiento, a través de su eficacia en el intestino corto, en la cicatrización de heridas y quemaduras y en la potenciación de la absorción de nutrientes por vía enteral requerirán muchos años de investigación hasta que se definan indicaciones, dosis idóneas, pautas y la seguridad en su utilización.

Asimismo, la nutrición profiláctica o preventiva antes de intervenciones quirúrgicas programadas está aún por desarrollarse. Deberá ser práctica habitual el reconocimiento previo de la desnutrición y la corrección preoperatoria en determinados grupos de pacientes, tributarios de intervenciones quirúrgicas, que se presentan habitualmente con déficit nutricional, o con alteraciones de otra índole, inmunitarias, carenciales, etcétera, que ensombrecen el pronóstico.

Está claro que, la tendencia actual, y de futuro, pasa por conseguir mejorar la situación inmunológica del paciente a través del uso de nutrientes específicos y lograr así una mejor respuesta frente al estrés que produce su situación patológica. El efecto coste-beneficio de estas actuaciones será muy positivo en términos de sanidad global.

Así pues, el debate acerca de los efectos de manipular las formulaciones a utilizar está servido y la historia de la Nutrición Enteral... sólo acaba de comenzar.

Referencias

1. Bliss DV: Feeding per rectum: as illustrated in the case of the late President Garfield and others. *Med Rec* 1882; 22:64-69.
2. Randall HT: En: The History of Enteral Nutrition. Edited by Rombeau & Cladwell. WB Saunders Company. Vol 1. 1984.
3. McCamish A, Bounous G, Geraghty M: The History of Enteral Nutrition: past and Present Perspectives. Edited by Rombeau & Rolandelli RH. WB Saunders Company. Vol 1. 1997.
4. Winitz M, Graff J, Gallagher N y cols.: Evaluation of chemical diets as nutrition for man-in-space. *Nature* 1965; 205:741-743.

5. Winitz M, Seedman DA, Graff J: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. I. Extended feeding of normal human adults males. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:525-545.
6. Stephens RV, Randall HT: Use a concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. *Ann Surg* 1969; 170:642-667.
7. De Witt RC, Wu Y, Regenaar KB, King BK y cols.: Bommbein recovers gut-associated lymphoid tissue and preserves immunity to bacterial pneumonia in mice receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg* 2000; 231:1-8.
8. Culebras Fernández JM, Paz Arias R, Jorquera Plaza F y cols.: Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. *Nutrición Hospitalaria* 2001; 16:67-77.
9. Grimble R: Immunonutrition. *Current Opinion Gastroenterol* 2005; 21:216-222.
10. Stechmiller J, Childress B, Porter T: Arginine Immunonutrition in Critically Ill Patients: a Clinical Dilemma. *American Journal of Critical Care* 2004; 13 (1):17-23.
11. Koretz L: Immunonutrition: can you be what you eat? *Current Opinion in Gastroenterology* 2003; 19:134-9.
12. Bansal V, Ochoa J: Arginine availability, arginase, and the immune response. *Current Opinión in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2003; 6:223-228.
13. Álvarez W, Mobarhan S: Finding a place for immunonutrition. *Nutr Rev* 2003; 6 (6 pt 1):214-8.
14. Wray C, Mammen J, Hasselgren P: Catabolic Response to Stress and Potential Benefits of Nutrition Support. *Nutrition* 2002; 18:971-77.
15. Gadek J, De Michele S, Karlstad M y cols.: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARSD Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409-20.
16. Gogos C, Ginopoulos P, Apostolidou E y cols.: Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998; 82:395-402.
17. Ha M, Jarvis MC and Mann JI: A definition for dietary fibre. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000; 54:861-64.
18. Bengmark S: Immunonutrition: role of Biosurfactants fiber, and probiotic bacteria. *Nutrition* 1998; 14 (7/8):585-94.
19. Lembo T: Fiber and its effect on colonic function in health and disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1998; 14:1-5.
20. Goh J, Morain C: Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:307-320.
21. Bengmark S, Ortiz de Urbina J: Nutrición Enteral: pasado y futuro. *Nutrición Hospitalaria* 2004; 19:110-120.
22. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D: Aprospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. *Crit Care Med* 1998; 26:1164-72.
23. Houdijk A, Rijnsburguer E, Jansen J y cols.: Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352:772-776.
24. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA y cols.: Clinical benefits of an immune enhancing-diet for early post injury enteral feeding. *Journal of Trauma* 1994; 37:607-15.
25. Méndez C, Jurkovich C, García I y cols.: Effects of immune-enhancing in critically injured patients. *Journal of Trauma* 1997; 42:933-40.
26. Kudsk.
27. Galbán C, Montejo J, Mesejo A y cols.: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28:643-8.
28. Braga M, Gianotti L, Nespoli L y cols.: Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137:174-80.
29. Riso S, Aluffi P, Brugnani M y cols.: Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clinical Nutrition* 2000; 19:407-12.
30. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U y cols.: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1489-96.
31. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH y cols.: Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergo elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999; 134:1309-16.
32. Braga M, Gianotti L, radaelli G y cols.: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999; 134 (4):428-33.
33. Gianotti L, Braga M, Frotis C y cols.: A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega-3 fatty acid-, and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23:314-20.
34. Gianotti L, Braga M, Vignali A y cols.: Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997; 132:1222-9.
35. Braga M, Vignali A, Gianotti L y cols.: Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients. *Infusionsther Transfusionsm* 1995; 22:280-4.
36. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G y cols.: Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999; 16:320-6.
37. Braga M, Vignali A, Gianotti L y cols.: Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162:105-12.
38. Gianotti L, Braga M, Gentilini O y cols.: Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Páncreas* 2000; 21:344-51.
39. Braga M, Gianotti L, Vignali A y cols.: Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26:24-30.
40. Gianotti L, Braga M, Nespoli L y cols.: A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer: *Gastroenterology* 2002; 122:1763-70.
41. Bower RH, Cerra FB, Bershady B y cols.: Early enteral administration of a formula (IMPACT) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23:436-49.
42. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD y cols.: Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:225-36.
43. Saffle JR, Wiebke G, Jennings K y cols.: Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma* 1997; 42:793-800.
44. Heyland D, Rupinder Dhaliwal: Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. *Intensive Care Med* 2005; 31:501-503.