

Nutrición Hospitalaria

SUPLEMENTOS

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

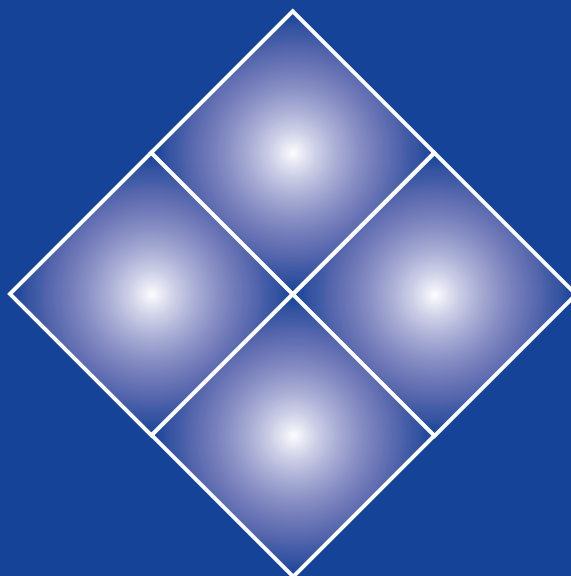
ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

PUESTA AL DÍA SOBRE PACIENTE CRÓNICO CON NECESIDAD DE SOPORTE NUTRICIONAL

Coordinadora:
Mercè Planas Vilà



Madrid, 8 y 9 de mayo de 2012



Diasip, pieza clave para el **control** de su diabetes



Con **Diasip** tus pacientes tendrán la seguridad de que llevan una dieta equilibrada totalmente adaptada a los requerimientos nutricionales de su diabetes.

NUTRICIA
Diasip

Diabetes bajo control

Nutrición Hospitalaria

www.nutricionhospitalaria.com

SUPLEMENTOS

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DEL CENTRO INTERNACIONAL VIRTUAL
DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE
SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

Vol 5(1) • Mayo 2012

Edición y Administración
AULA MÉDICA EDICIONES
(Grupo Aula Médica, S.L.)

OFICINA
C/ Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 913 576 609 - Fax: 913 576 521
www.libreriasaulamedica.com

Dep. Legal: CR-454-2008
Soporte válido: 28/08-R-CM
ISSN: 1888-7961

Suscripción y pedidos
AULA MÉDICA EDICIONES
(Grupo Aula Médica, S.L.)

Tarifas de suscripción:

Profesional 182,57 €
Institución 187,20 €

- **Por teléfono:**
913 576 609
- **Por fax:**
913 576 521
- **Por e-mail:**
suscripciones@grupoaulamedica.com



www.grupoaulamedica.com • www.libreriasaulamedica.com

© AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2012

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

Visítanos en internet

NUTRICION HOSPITALARIA

www.nutricionhospitalaria.com

Director: J. M. Culebras Fernández.
Redactor Jefe: A. García de Lorenzo.

Esta publicación recoge revisiones y trabajos originales, experimentales o clínicos, relacionados con el vasto campo de la nutrición. Su número extraordinario, dedicado a la reunión o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, presenta en sus páginas los avances más importantes en este campo.

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE, (Index Medicus), Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preBECS, IBECS, MEDES, SENIOR, SciELO, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidslin y Health Planning Administration



NUTRICIÓN HOSPITALARIA

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral

Órgano Oficial del Centro Internacional Virtual de Investigación en Nutrición

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición

Órgano Oficial de la Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral

Órgano Oficial de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Entra en

www.grupoaulamedica.com/web/nutricion.cfm
y podrás acceder a:

- **Número actual**
- **Números anteriores**
- **Enlace con la Web Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
SENPE

 **aulamedica**
formación en salud

www.senpe.com
www.grupoaulamedica.com

Nutrición Hospitalaria

SUPLEMENTOS

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DEL CENTRO INTERNACIONAL VIRTUAL
DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE
SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

DIRECTOR

J. M. CULEBRAS FERNÁNDEZ
*De la Real Academia de Medicina y
Cirugía de Valladolid*
Jefe de Servicio de Cirugía. Hospital Universitario de León.
Apto. 1351, 24080 León
jmculebras@telefonica.net

REDACTOR JEFE

A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
*Jefe Clínico del Servicio de Medicina Intensiva. Servicio
de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Pa-
seo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. Director de
la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Dpto.
de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid*
agdl@telefonica.net

COMITÉ DE REDACCIÓN

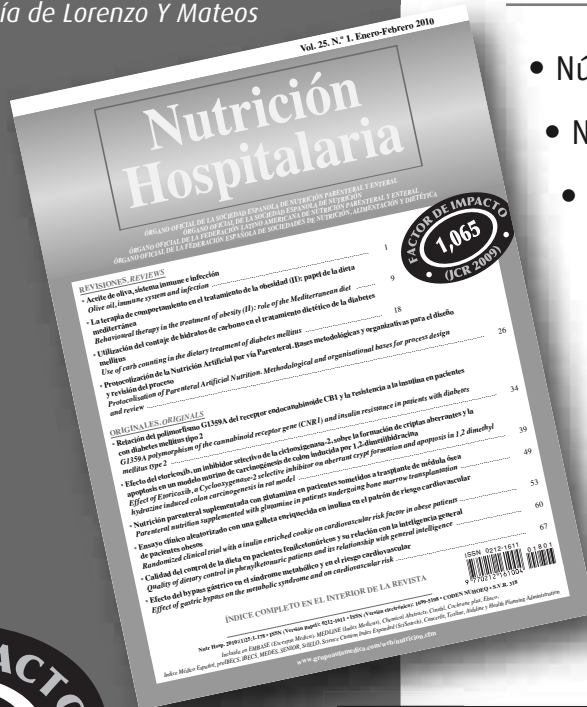
- ALFONSO MESEJO ARIZMENDI
mesejo_alf@gva.es
- ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ
agil@ugr.es
- GABRIEL OLVEIRA FUSTER
gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es
- CLEOFÉ PÉREZ PORTABELLA
clperez@vhebron.net
- EMMA CAMARERO GONZÁLEZ
emma.camarero.gonzalez@sergas.es
- GUADALUPE PIÑEIRO
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es
- JORDI SALAS SALVADÓ
jss@correu.urv.es
- JUAN CARLOS MONTEJO GONZÁLEZ
senpe.hdoc@salud.madrid.org
- JULIA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ
julia.alvarez@movistar.es
- MAGDALENA JIMÉNEZ SANZ
mjimenezs39@enfermundi.com
- MERCÈ PLANAS VILÀ
mplanasvila@gmail.com
- MERCEDES CERVERA
mcerveraperis@telefonica.net
- MIGUEL LEÓN SANZ
mleon.hdoc@salud.madrid.org
- PEDRO MARSÉ MILLÁ
pmarse@telefonica.net
- PEDRO PABLO GARCÍA LUNA
pedrop.garcia.sspa@juntadeandalucia.es
- LAURA FRÍAS SORIANO
lfrias.hngm@salud.madrid.org

Nutrición Hospitalaria

DIRECTOR: J. M. Culebras Fernández
 REDACTOR JEFE: A. García de Lorenzo Y Mateos

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
SENPE

www.nutricionhospitalaria.com



- Número actual
- Número anterior
- Enlaces con la Web Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral
- Gestión de contenidos



NUTRICIÓN HOSPITALARIA es la publicación oficial del Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, Órgano Oficial de la Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral y Órgano Oficial de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética.

Publica al año 6 números ordinarios y una serie de suplementos sobre temas de actualidad, siempre a juicio del Comité de Redacción. Uno de estos monográficos está dedicado a publicar los resúmenes enviados al Congreso anual de la SENPE.



Páginas: 64 aprox.
Tamaño: 21x28 cm.
Suplementos: 1 ó 2 aprox.
Encuadernación: Rústica
ISSN: 1888-7961
Depósito legal: CR-454-2008



Páginas: 236 aprox.
Tamaño: 21x28 cm.
Suplementos Congreso: 1 ó 2
Encuadernación: Rústica
ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198
Depósito legal: M-34.850-1982

www.senpe.com
www.nutricionhospitalaria.com
www.grupoaulamedica.com



Coordinación editorial
 C/ Paseo del Pintor Rosales, 26
 28008 Madrid
 Tel.: 91 357 66 09 - Fax: 91 357 65 21
www.grupoaulamedica.com

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

SENPE

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

Presidente

- ABELARDO GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
agdl@telefonica.net

Vicepresidente

- MERCE PLANAS VILA
mplanasvila@gmail.com

Tesorero

- PEDRO MARSÉ MILLÁ
pmarse@telefonica.net

Secretario

- JUAN CARLOS MONTEJO GONZÁLEZ
senpe.hdcc@salud.madrid.org

Vocales

- JULIA ALVAREZ
julia.alvarez@telefonica.net
- LORENA ARRIBAS
larribas@iconcologia.net
- ROSA ASHBAUGH
ashbaugh@ya.com
- PEDRO PABLO GARCÍA LUNA
pedrop.garcia.sspa@juntadeandalucia.es
- GUADALUPE PIÑEIRO CORRALES
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Miembros de honor

- A. AGUADO MATORRAS
- A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
- F. GONZÁLEZ HERMOSO
- S. GRISOLÍA GARCÍA
 - F. D. MOORE†
- A. SITGES CREUS†
- G. VÁZQUEZ MATA
 - J. VOLTAS BARO
- J. ZALDUMBIDE AMEZAGA

Coordinador de la página web

- JORDI SALAS SALVADÓ.
Jordi.salas@urv.cat

Presidente de honor

- J. M. CULEBRAS FERNÁNDEZ
jesus@culebras.eu

Comité Científico-Educacional

Coordinadora

- JULIA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ.
julia.alvarez@telefonica.net

Vocales

- MERCEDES CERVERA PERIS.
mariam.cervera@ssib.es
- CRISTINA DE LA CUERDA.
m cuerda.hgugm@salud.madrid.org
- JESÚS M. CULEBRAS FERNÁNDEZ
jmculebras@telefonica.net
 - LAURA FRÍAS SORIANO
lfrias.hgugm@salud.madrid.org
- ALFONSO MESEJO ARIZMENDI
mesejo_alf@gva.es
 - GABRIEL OLVEIRA FUSTER
gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es
- CLEOFÉ PÉREZ PORTABELLA
clperez@vhbron.net
- M. DOLORES RUIZ
mdruiz@ugr.es

NUTRICION HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL.

ÓRGANO OFICIAL DEL CENTRO INTERNACIONAL VIRTUAL DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN.

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL.

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

Director: J. M. Culebras Fernández.

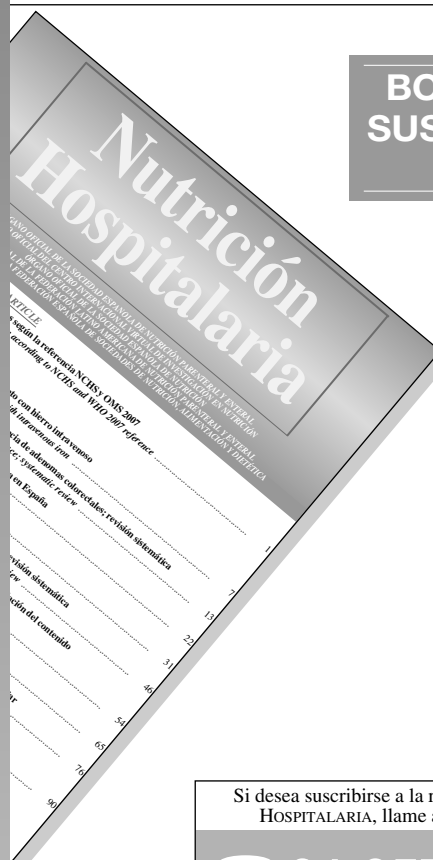
Redactor Jefe: A. García de Lorenzo.

Esta publicación recoge revisiones y trabajos originales, experimentales o clínicos, relacionados con el vasto campo de la nutrición. Su número extraordinario, dedicado a la reunión o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, presenta en sus páginas los avances más importantes en este campo.

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE, (Index Medicus), Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBECs, IBECs, MEDES, SENIOR, ScIELO, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration

PUBLICACIONES
PERIODICAS

BOLETIN DE
SUSCRIPCION
2012



Si desea suscribirse a la revista NUTRICION HOSPITALARIA, llame a este teléfono

91 357 66 09

Nombre y apellidos

Dirección n.º piso Teléf.

Población D. P. Provincia

CIF/DNI Fax

Deseo suscribirme a la revista NUTRICION HOSPITALARIA (año 2012) al precio de:

Profesional 182,57 €*

Instituciones 187,20 €*

* Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Forma de pago: Cheque nominal adjunto

Con cargo a mi tarjeta de crédito: VISA AMERICAN EXPRESS

Número

Fecha de caducidad ___/___/___

..... de de 2012

Atentamente, (firma del titular)

Envíe este cupón a:

GRUPO AULA MEDICA®, S.L., Paseo del Pintor Rosales, 26. 28008 Madrid. Tel.: 91 357 66 09. Para mayor comodidad, mándelo por Fax 91 357 65 21.



aulamédica®
formación en salud

suscripciones@grupoaulamedica.com

Para mayor comodidad, envíe el boletín de suscripción por FAX: 91 357 65 21

SUMARIO/SUMMARY

PUESTA AL DIA SOBRE PACIENTE CRÓNICO CON NECESIDAD DE SOPORTE NUTRICIONAL

THE CHRONIC PATIENT NEEDING NUTRITIONAL SUPPORT

Coordinadora:
Mercè Planas Vilà

INTRODUCCIÓN <i>INTRODUCTION</i>	1
M. Planas Vilà	
DESNUTRICIÓN Y ENFERMEDAD CRÓNICA <i>MALNUTRITION AND CHRONIC DISEASE</i>	4
J. Álvarez Hernández	
NUTRICIÓN Y CÁNCER <i>NUTRITION AND CANCER</i>	17
P. P. García-Luna, J. Parejo Campos, A. Aliaga Verdugo, J. Pachón Ibáñez, P. Serrano Aguayo y J. L. Pereira Cumill	
MANEJO DE LOS PACIENTES CON DISFAGIA <i>THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DYSFHAGIA</i>	33
P. García Peris, C. Velasco y L. Frías Soriano	
NUTRICIÓN E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA <i>NUTRITION AND CHRONIC RENAL FAILURE</i>	41
P. Riobó Serván y A. Ortíz Arduán	
NUTRICIÓN EN LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN ADULTOS <i>NUTRITIONAL SUPPORT IN ADULT PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM</i>	53
R. Burgos Peláez, S. Redecillas Ferreiro y H. Seguro Gurrutxaga	
NUTRICIÓN EN EL PACIENTE POLIMEDICADO <i>NUTRITION IN PATIENTS WITH MULTIPLE-DRUGS THERAPY</i>	64
M.ª V. Calvo Hernández	
FALLO DE MEDRO <i>FAILURE TO THRIVE</i>	77
J. M. Moreno Villares	
EFFECTOS CLÍNICOS Y ECONÓMICOS DEL TRATAMIENTO DE LA DESNUTRICIÓN <i>CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTS OF MANAGING MALNUTRITION</i>	87
R. J. Stratton	

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

SENPE

AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, que tiene como objetivos desde su fundación el potenciar el desarrollo y la investigación sobre temas científicos relacionados con el soporte nutricional, agradece a NUTRICIA su colaboración sin la cual no hubiera sido posible la edición de este suplemento.



Introducción

M. Planas Vilà

Facultat de Ciències de la Salut. Universitat de Vic. Barcelona. España.

Un año más, inmediatamente antes de la celebración del Congreso anual de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), y gracias a la generosa esponsorización de Nutricia, tiene lugar el curso avanzado de Nutrición Clínica. Y, también como cada año, las ponencias del mismo se publican en un suplemento monográfico de “*Nutrición Hospitalaria*”, órgano oficial de la SENPE.

Este año, se ha escogido como tema central del curso la “*Puesta al día sobre paciente crónico con necesidad de soporte nutricional*”. Nos ha parecido que era de gran interés desarrollar profundamente, y por parte de expertos, las diversas situaciones fisiopatológicas que afectan de manera crónica al paciente y que condicionan, por diversas razones, la necesidad de instaurar medidas de tratamiento nutritivo bien con carácter preventivo o terapéutico.

El primer tema del curso y, por consiguiente de este suplemento monográfico, se ha dedicado a la “*Desnutrición Relacionada con la Enfermedad*”. Este tema ha sido ampliamente desarrollado por la Dra. Júlia Álvarez. La Dra. Álvarez, además de ser la Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid) es la coordinadora del Comité Científico y Educativo de SENPE. Precisamente por su cargo, además de por su interés en el tema, la Dra. Álvarez ha participado activamente en toda la línea que la SENPE dedica a la lucha contra la malnutrición hospitalaria. Hoy en día disponemos ya de una definición sobre la Desnutrición Relacionada con la Enfermedad consensuada por diversas sociedades científicas implicadas en la nutrición clínica. Definición que destaca el papel desarrollado en su génesis tanto por el ayuno como por la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña a las enfermedades agudas y/o crónicas. Pero si bien se ha adelantado en cuanto a su conocimiento e implicaciones, poco se ha avanzado en disminuir su prevalencia que sigue siendo muy importante en nuestro medio, comportando graves consecuencias sobre la evolución del paciente afectando a su morbi-mortalidad, a la calidad de vida del mismo y, por ende, al coste económico que todo ello comporta. Es por ello que El Consenso

Multidisciplinar para el Abordaje de la Desnutrición en España ha establecido una serie de recomendaciones encaminadas a servir de guía para los profesionales de la sanidad implicados en el problema. Recomendaciones que se engloban dentro de las estrategias llevadas a cabo a nivel Europeo para el desarrollo del Plan Integral de Lucha contra la Desnutrición Relacionada con la Enfermedad.

El segundo tema tratado es “*Nutrición y cáncer*”. Tema elaborado por el Dr. Pedro Pablo García Luna. El Dr. García Luna es el Jefe de la Unidad de Nutrición Clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Trata habitualmente a este tipo de pacientes y, por ello, en su exposición añade a la bibliografía disponible su gran experiencia clínica. Nos introduce el concepto y clasificación de la Caquexia Tumoral consensuada a nivel internacional. Definido como un síndrome multifactorial que lleva a un deterioro funcional progresivo y que se caracteriza por pérdida de masa muscular, con o sin pérdida simultánea de masa grasa, y que no puede ser revertido por completo con un soporte nutricional convencional. Además, se trataría de un proceso evolutivo con tres estadios clínicos: Precaquexia, Caquexia y Caquexia Refractaria, que no sólo afecta a la calidad de vida del paciente, sino también a la tolerancia y efectividad del tratamiento antineoplásico y a la mortalidad. Nos habla de la necesidad de un cribado precoz que permita detectar los pacientes que serán tributarios de un diagnóstico más profundo y, si procede, de un tratamiento, así como de los métodos de cribado y valoración más recomendados. Identifica las causas de desnutrición, los objetivos del tratamiento nutritivo y las distintas opciones terapéuticas que van desde las recomendaciones nutricionales o consejos dietéticos, a los distintos tipos de nutrición artificial, empezando secuencialmente por los suplementos nutritivos orales, la nutrición enteral por vía oral o por sonda y la nutrición parenteral, además de los posibles fármacos modificadores del apetito y de la respuesta inflamatoria existente.

A continuación se trata el “*Manejo de los pacientes con disfagia*”. Para este tema, nadie estaría mejor indicado que la Dra. Pilar García Peris. La Dra. García Peris es la jefa de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. De todos es conocido su interés y formación en el diagnóstico y manejo de los pacientes con disfagia lo que se refleja no sólo en los diversos

Correspondencia: Mercè Planas Vilà.
Facultat de Ciències de la Salut.
Universitat de Vic.
Barcelona. España.
E-mail: mplanasvila@gmail.com

cursos en los que participa u organiza, sino también en sus publicaciones. Después de definir la disfagia así como las principales situaciones fisiopatológicas en las que podemos encontrarla, nos describe su elevada prevalencia en enfermos neurológicos o en ancianos institucionalizados y las consecuencias derivadas de su eficacia (desnutrición y/o deshidratación) y de su seguridad (aspiración y neumonía por aspiración). Detalla la importancia de realizar un diagnóstico precoz así como los distintos métodos de diagnóstico disponibles desde los realizados a pie de cama hasta otros que requieren técnicas más o menos sofisticadas. Y finaliza con las distintas opciones terapéuticas que ayudarán a, por un lado, cubrir las necesidades de agua y nutrientes y, por otro, evitar los efectos de una deglución insegura.

El siguiente tema hace referencia a la “*Nutrición e insuficiencia renal crónica*”. Este tema lo ha desarrollado la Dra. Pilar Riobó de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, que además este año ha presidido el congreso Anual de la SENPE. Se aborda el estado nutricional en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, los distintos métodos de diagnóstico del estado nutricional y de los cambios en la composición corporal y en la función muscular que aparecen, la prevalencia, causas y consecuencias de la malnutrición, el papel de la desnutrición en la evolución de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal o a hemodiálisis, la anorexia e ingestas inadecuadas en la insuficiencia renal crónica, la caquexia con su prevalencia, fisiopatología y estrategias de prevención y tratamiento, las alteraciones metabólicas en las distintas fases evolutivas, las necesidades energéticas, proteicas, de fluidos y de micronutrientes en función del estadio y tratamiento de la enfermedad así como el papel de la dieta y la nutrición artificial en el curso evolutivo de esta situación fisiopatológica. Se insiste en la necesidad de llevar a cabo más estudios sobre las distintas intervenciones nutricionales para poder evaluar su eficacia tanto en relación a la morbi-mortalidad como a la calidad de vida de los pacientes.

La Dra. Rosa Burgos, coordinadora de la Unidad de Nutrición del Hospital Universitario Vall d’Hebron de Barcelona, ha desarrollado el tema “*Nutrición en los errores innatos del metabolismo en adultos*”. Nos introduce en este grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por disfunción de una proteína involucrada en el metabolismo celular con la consiguiente alteración en su funcionamiento. Errores bien de los aminoácidos como la fenilcetonuria, la homocistinuria, las enfermedades del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas, o errores innatos en el metabolismo de las grasas. Enfermedades que afectan a los pacientes adultos bien porque han sido diagnosticadas en edad pediátrica y han alcanzado, gracias a los avances terapéuticos, la edad adulta, o bien aquellas formas, en general atípicas, de inicio tardío diagnosticadas cuando el individuo está ya en la edad adulta. Analiza su epidemiología, fisiopatología, consecuencias clínicas y bioquímicas y su relación con la nutrición. Analiza los requerimientos nutricionales así

como las medidas dietéticas y nutricionales más adecuadas en cada caso en función de las alteraciones metabólicas existentes y la necesidad o no de dietas específicas. Se evalúa también el manejo nutricional de estos pacientes y su respuesta a este pilar fundamental de su tratamiento global. Enfoque nutritivo que no sólo deberá conseguir que el individuo reciba los requerimientos nutricionales necesarios para evitar descompensaciones y alteraciones en su desarrollo como el uso de suplementos nutritivos específicos no siempre fáciles de conseguir con los alimentos naturales o asegurar la ingesta de vitaminas y otros co-factores esenciales.

Se analiza también la “*Nutrición en el paciente poli-medicado*”. Tema amplio y claramente tratado por la Dra. M^a Victoria Calvo del Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Nadie mejor que una farmacéutica muy implicada en la nutrición para desarrollar este tema. En él se incide sobre los efectos del estado nutricional, de la dieta y de los nutrientes sobre la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, también sobre la influencia de los medicamentos en el estado nutricional del individuo así como su influencia sobre determinados nutrientes. Interacciones que si bien son frecuentes, raramente llegan a desarrollar implicaciones clínicas destacables. Estas interrelaciones e interacciones se observan por el hecho de que nutrientes y medicamentos comparten varias características (lugar de absorción en intestino, capacidad de alterar procesos fisiológicos, provocar toxicidad a dosis elevadas,...). Se analiza como diversos procesos relacionados con la nutrición, entre ellos el estado nutricional de los pacientes, la administración de nutrición artificial, la localización, en casos de nutrición enteral, del extremo distal de la sonda, etc. pueden interactuar con los medicamentos, alterar su eficacia y modificar la disponibilidad de los mismos. Siendo de gran importancia el conocimiento de la historia farmacoterapéutica de un paciente y de las posibles interacciones entre nutrientes y medicamentos.

Uno de los capítulos está dedicado al “*Fallo de medro*”. Capítulo realizado por el pediatra Dr. José Manuel Moreno de la Unidad de Nutrición Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Nos introduce en este síndrome, con base orgánica reconocida o no, que se caracteriza por presentar unos aumentos inadecuados tanto del peso como de la talla asociados a anómalas actitudes con la comida y que puede condicionar no sólo retrasos en el desarrollo motor del niño sino también en el desarrollo social. Como, bien en su origen, bien en su mantenimiento, existe una ingesta insuficiente, deben realizarse diversas medidas encaminadas a mejorar el aporte de nutrientes, medidas que van desde el consejo nutritivo al apoyo psicológico, o a un soporte nutritivo específico en forma bien de suplementos nutritivos por vía oral o de nutrición artificial. En los casos más severos puede requerirse la colaboración de un equipo de salud mental.

Finalmente, hemos tenido la suerte de contar con la participación de la Dra. Rebecca J. Stratton del Institute

of Human Nutrition, School of Medicine, University of Southampton, UK, para tratar el tema "*Clinical and economic effects of managing malnutrition*". Conocida es, a nivel internacional, su valía profesional en el campo de la nutrición clínica y, concretamente en el análisis de los costes-beneficios del tratamiento de la desnutrición. La Dra. Stratton insiste en la necesidad de detectar y tratar precozmente la desnutrición relacionada con la enfermedad para evitar o disminuir la incidencia de complicaciones así como para disminuir los costes que ello comporta al sistema nacional de la salud. A partir de la necesidad, y más en tiempos de crisis económica, de racionalizar los recursos, recalca la necesidad de utilizar los suplementos nutritivos orales, como parte del tratamiento de la desnutrición, de manera apropiada y razonada utilizando los datos disponibles basados en una evidencia científica. Presenta resultados de diversos meta-análisis y revisiones científicas que

soportan el uso de los suplementos nutritivos orales en determinadas situaciones clínicas, de manera especial en los pacientes con enfermedades agudas, en los pacientes ancianos y en aquellos que presentan desnutrición, por reducir de manera significativa la mortalidad, las complicaciones y por asociarse a beneficios económicos al disminuir el número de días de hospitalización de los pacientes y el coste global de los tratamientos. Comenta la disponibilidad de datos suficientes que demuestran como la administración apropiada de suplementos nutritivos orales mejora la ingesta de nutrientes y de diversos parámetros de valoración nutricional como el peso de los pacientes. Sin que deje de mencionar, la necesidad de que la administración de los suplementos nutritivos orales, debería, como cualquier otro tipo de tratamiento, para su mejor coste-eficacia no sólo ser monitorizada sino también conocer el grado de cumplimiento de la misma.

Desnutrición y enfermedad crónica

J. Álvarez Hernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Resumen

La Desnutrición Relacionada con la Enfermedad (DRE) es una patología altamente prevalente con graves consecuencias sobre distintos órganos y sistemas. Empeora el pronóstico en la evolución del paciente incrementando su morbimortalidad, y produce deterioro de la calidad de vida, sin olvidar la importante carga que supone para el sistema sanitario. La nueva definición de desnutrición y clasificación propuesta pone en valor el papel del ayuno, y la respuesta inflamatoria sistémica presente en la enfermedad aguda y crónica, como responsable de los cambios estructurales y metabólicos asociados. Es evidente, que resulta fundamental identificar los pacientes en riesgo de desnutrición o desnutridos para establecer medidas de prevención y tratamiento. El Consenso Multidisciplinar para el Abordaje de la Desnutrición Hospitalaria en España, revisa todos los aspectos relacionados con la prevención, diagnóstico, monitorización y tratamiento de la desnutrición en distintos ámbitos asistenciales, y establece una serie de recomendaciones *ad hoc* que sirven de guía actualizada a todos los profesionales que se aproximen con interés al problema. El concepto actual de desnutrición relacionada con la enfermedad, la denuncia continua de los datos inaceptables de desnutrición en los centros sanitarios de los países desarrollados, el interés del colectivo de profesionales dedicados a la Nutrición Clínica agrupados en equipos multidisciplinarios y las campañas de Lucha contra la Desnutrición, orquestadas en distintos países Europeos, constituyen una oportunidad de mejora que pasa por el desarrollo de un Plan Integral de Lucha contra la DRE en todos los ámbitos de asistencia sanitaria, atención primaria, residencias socio-sanitarias y hospitales.

(*Nutr Hosp Supl.* 2012;5(1):4-16)

Palabras clave: *Desnutrición. Enfermedad. Inflamación. Consenso.*

Interacción desnutrición y enfermedad

La Organización Mundial de la Salud reconoce que la nutrición es uno de los pilares de la salud y el desarrollo. En personas de todas las edades una nutrición mejor permite reforzar el sistema inmunitario, contraer menos enfermedades y gozar de una salud más robusta.

Correspondencia: Julia Álvarez Hernández.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares. Madrid. España.
E-mail: julia.alvarez@movistar.es

MALNUTRITION AND CHRONIC DISEASE

Abstract

Disease-related malnutrition (DRH) is a highly prevalent pathology with severe consequences on different organ systems. It worsens the patient's outcomes by increasing the morbimortality and reducing the quality of life, as well as it represents an important burden on the health care system. The new proposed definition and classification of malnutrition highlights the role of fasting and the systemic inflammatory response present in the acute and chronic disease, being responsible of the associated structural and metabolic changes. It is evident that it is paramount to identify those malnourished patients or at risk for malnutrition in order to establish the preventive and therapeutic measures. The Multidisciplinary Consensus for the Management of Malnutrition in Spain reviews all the issues dealing with prevention, diagnosis, monitoring, and management of malnutrition at different health care levels, and establishes a set of *ad hoc* recommendations that represent an updated guideline for every healthcare professional with an interest on this topic. The current concept of disease-related malnutrition, the continuous communication of unacceptable figures of malnutrition at health care facilities in industrialized countries, the collective interest of healthcare professionals focused on clinical nutrition composing multidisciplinary teams, and the campaigns against malnutrition orchestrated in different European countries represent an opportunity for improvement that would imply the development of an Integral Plan to Fight Against DRM at all the health care settings, from primary health care, nursing homes, and hospitals.

(*Nutr Hosp Supl.* 2012;5(1):4-16)

Key words: *Malnutrition, Disease, Inflammation, Consensus.*

Este es un concepto clásico que relaciona una adecuada alimentación con un correcto estado nutricional, una buena funcionalidad del individuo y una mejor recuperación de las enfermedades.

Cuando hablamos de desnutrición, en el ámbito de la salud pública mundial, hacemos referencia a la desnutrición asociada a la hambruna fruto de los conflictos bélicos, la pobreza extrema o los desastres naturales. El bajo peso, el retraso de crecimiento, las situaciones debilitantes, los retrasos de crecimiento intrauterino, los déficits de hierro, yodo, zinc, vitamina A etc., son situaciones clínicas denunciadas en la población infantil de los países

en vías de desarrollo con un importante impacto socio-sanitario mundial. Todas se relacionan con una ingesta alimentaria escasa y una elevada carga de morbilidad¹.

Por el contrario, cuando hablamos de desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) estamos incluyendo en el concepto una variable más, nos referimos al componente inflamatorio que acompaña a los pacientes que padecen esta situación en la práctica clínica habitual.

La DRE tiene graves consecuencias sobre distintos órganos y sistemas, empeora el pronóstico en la evolución del paciente incrementando su morbimortalidad, produce deterioro de la calidad de vida, sin olvidar la importante carga que supone para el sistema sanitario. Pero el mensaje más importante es no olvidar que es evitable. Hoy en día tenemos herramientas suficientes para ser capaces de prevenirla o minimizar su impacto, si identificamos los pacientes desnutridos o en riesgo y los tratamos.

Todos estamos de acuerdo en que la desnutrición condiciona enfermedad y la enfermedad empeora la desnutrición, por eso tiene interés analizar el binomio “Desnutrición-Enfermedad”. Sin embargo, definir la desnutrición no es fácil como lo demuestra el hecho de los múltiples intentos que se han venido realizando a lo largo de los últimos años^{2,3}. Una de las definiciones más aceptadas ha sido la del Prof. M Elia “se trata de un estado de nutrición en el que una deficiencia de energía, proteínas y otros nutrientes causa efectos adversos medibles en la composición y función de los tejidos/órganos y en el resultado clínico”⁴.

Clásicamente se han distinguido tres tipos de desnutrición:

1. *Desnutrición calórica, tipo marasmo*. La que se desarrolla cuando existe una deficiencia crónica de energía y proteínas, aunque los sujetos mantienen una proporción entre la cantidad de energía y de proteínas. Se caracteriza por la pérdida de las reservas corporales de masa muscular y muy especialmente de grasa. Es la que solemos observar en el ayuno prolongado y el aspecto de los pacientes es ciertamente caquéctico. En general este tipo de desnutrición lo encontramos en pacientes que presentan enfermedades crónicas (cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, caquexia cardiaca, anorexia nerviosa, etc.)
2. *Desnutrición proteica, tipo Kwashiorkor*. La presentan los individuos que tienen una alimentación escasa y basada fundamentalmente en cereales como fuente de energía con muy escaso aporte proteico. Este tipo de desnutrición ha sido descrito fundamentalmente en los países subdesarrollados. Podríamos establecer cierto paralelismo al cuadro que pueden presentar pacientes, sanos previamente, que bruscamente presentan una agresión (enfermedad aguda como sepsis, politraumatismos, traumatismo craneoencefálico grave u otras situaciones que pueden requerir ingreso en unidades de cuidados intensivos) y sólo reciben hidratación intravenosa o una alimentación escasa que no

cubre sus elevados requerimientos. En un periodo inicial no existen signos clínicos de pérdida de depósitos que hagan sospechar la desnutrición y debemos considerar otros parámetros (deficiencia de proteínas viscerales, inmunosupresión etc.).

3. *Desnutrición mixta, desnutrición proteicoalórica o kwashiorkor marasmático*. Como su nombre indica combina los dos tipos de desnutrición anteriormente descritos. Parece claro que es la resultante de una agresión aguda en un paciente previamente “marasmático”. Este es el tipo de desnutrición que podemos ver de forma más frecuente en el medio hospitalario. Por ejemplo, un paciente con un adenocarcinoma de colon que tiene que ser sometido a intervención quirúrgica aguda por perforación o por obstrucción.

La realidad es que estas definiciones, y la caracterización de los distintos tipos de desnutrición, tienen su origen en la clasificación de la desnutrición infantil descrita en los países subdesarrollados. De ahí la necesidad de adaptar los conceptos a la realidad de los pacientes con desnutrición en un contexto de enfermedad también en los países desarrollados. De cualquier manera, el interés en revisar la tipología de las formas de desnutrición tiene que ver con el planteamiento de una determinada estrategia terapéutica según los requerimientos de cada paciente.

Hace dos años, un grupo de expertos de ASPEN (American Association for Parenteral and Enteral Nutrition) y ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), en un intento de actualizar los conceptos prácticos relacionados con la desnutrición y la enfermedad asociada, publicaron un Consenso sobre la definición y clasificación de la DRE y el ayuno en pacientes adultos en base al diagnóstico etiológico⁵. Este informe pone en valor el papel del ayuno y la respuesta inflamatoria sistémica presente en la enfermedad aguda y crónica, como responsable de los cambios en órganos y tejidos, que condicionan la presencia de desnutrición. Así, se establece en este trabajo que, en la práctica clínica la ingesta de nutrientes, en adultos, puede estar comprometida en algunas situaciones:

1. Inanición crónica pura sin inflamación (ej: condiciones médicas como la de los pacientes con anorexia nerviosa).
2. Enfermedades crónicas o condiciones que presentan inflamación en grado leve o moderado (ej: fallo de algún órgano, cáncer de páncreas, artritis reumatoide u obesidad sarcopénica).
3. Enfermedad aguda o estado lesional que cursa con una marcada respuesta inflamatoria (ej: infección grave, quemados, traumas o traumatismo craneoencefálico cerrado).

Por todo ello proponen el uso de una terminología basada en la etiología para el diagnóstico de desnutrición en los pacientes adultos. La tabla I recoge la clasificación

Tabla I

Clasificación de desnutrición relacionada con la enfermedad. Consenso ASPEN-ESPEN de propuestas de definición con base etiopatogénica

1. “Desnutrición relacionada con la inanición”, cuando la desnutrición se produce como consecuencia de un ayuno crónico sin inflamación. El mejor ejemplo es la anorexia nerviosa
2. “Desnutrición relacionada con la enfermedad crónica”, cuando la desnutrición se produce en pacientes con un grado leve o moderado de inflamación. Como por ejemplo en los casos de fallos de algún órgano (insuficiencia renal, hepática, cardíaca etc.), cáncer pancreático, artritis reumatoide u obesidad sarcopénica.
3. “Desnutrición relacionada con lesión o enfermedad aguda”, cuando la desnutrición se produce en pacientes con un grado de inflamación grave. Buen ejemplo de este tipo de desnutrición es la que presentan grandes síndromes como los sépticos, quemados, traumas en general y traumatismos craneo encefálico cerrado en particular.

propuesta. No se trata de una clasificación estática, ya que los pacientes podrán variar su diagnóstico según el momento evolutivo de su enfermedad y las medidas adoptadas. Este planteamiento pretende ayudar a comprender un mejor abordaje de la desnutrición que presentan los pacientes con enfermedades crónicas que empeoran de forma brusca. Éstos presentan un mayor componente inflamatorio que agrava la situación clínica, o bien, modifican su estatus nutricional por la falta de nutrientes. No en pocas ocasiones esta última circunstancia es fruto de iatrogenia durante los ingresos hospitalarios cuando se mantienen periodos de ayuno para la realización de pruebas diagnósticas o como medida terapéutica.

Mecanismos de desarrollo de la desnutrición asociada a la enfermedad, papel de la inflamación en su fisiopatología

Mientras que en la inanición que observamos en las áreas de hambruna distinguimos la falta de nutrientes

como su principal causa, en la desnutrición relacionada con la enfermedad destacamos varios factores implicados como el propio ayuno, la propia enfermedad (situaciones clínicas que condicionen la falta de ingesta, el aprovechamiento de los nutrientes, o el aumento de requerimientos, el componente inflamatorio), sin olvidar los aspectos relacionados con la falta de sensibilidad y formación de los profesionales sanitarios y las instituciones incapaces de pensar en este problema para estar atentos a su prevención y tratamiento. El abuso de ayunos terapéuticos, la falta de evaluación nutricional de los pacientes a su ingreso o de monitorización de la ingesta y la implementación de equipos multidisciplinares en la Unidades de Nutrición Clínica y Dietéticas en todos los centros sanitarios constituyen claras áreas de mejora en la calidad asistencial de nuestros centros (fig. 1).

Parece evidente que la desnutrición condiciona una serie de modificaciones de la composición corporal y del estatus metabólico que se traducen en disfunciones de órganos y sistemas. Sabemos que muchos de los



Fig. 1.—Factores implicados en el desarrollo de la desnutrición relacionada con la enfermedad.

estudios clínicos demuestran la relación entre la reducción en la masa libre de grasa, siendo éste el componente más importante de la masa celular corporal (MCC), y el deterioro en la calidad de vida, de la capacidad de curación o recuperación y aumento de la mortalidad. Sin embargo la masa muscular esquelética, que constituye el componente mayoritario de la masa celular corporal, es un determinante de la capacidad de ejercicio y resistencia de los músculos respiratorios y periféricos. Está claro que ambas cosas, desnutrición y actividad inflamatoria, pueden causar una franca disminución de la MCC⁶.

La desnutrición sin enfermedad asociada condiciona una reducción de todos los órganos con un ahorro relativo de MCC, porque los mecanismos de adaptación al ayuno economizan las pérdidas proteicas. Sin embargo la masa grasa se pierde y la evolución del proceso depende en parte de la cantidad de tejido adiposo disponible para cubrir los requerimientos energéticos del individuo. La mayor pérdida de MCC puede responder a una agresión, enfermedad o trauma, en definitiva situaciones que condicionan estrés al individuo⁷.

Como ya hemos comentado el deterioro funcional del organismo tiene relación con estas modificaciones de la MCC y del estado metabólico del individuo. En los periodos de ayuno y de agresión la respuesta del individuo en función de sus necesidades se modifica, estableciendo un proceso de adaptación, que tiene como objetivo obtener la energía de los sustratos con el mínimo consumo.

La utilización de los distintos sustratos varía según la duración del ayuno. Así podemos distinguir un periodo de ayuno nocturno, el que mantenemos diariamente, un segundo periodo de ayuno breve o de corta duración, que hace referencia a un periodo de tiempo inferior a 5 días, y por último un periodo de ayuno prolongado, cuando el ayuno supera los 6 días.

Durante la situación de ayuno breve se producen una serie de cambios metabólicos caracterizados por un aumento en la producción de glucosa endógena procedente de la glucogenolisis y la neoglucogénesis, y por un incremento en la movilización lipídica (lipolisis). Los tejidos periféricos como el músculo esquelético, cardíaco, riñón, etc., utilizan fundamentalmente como combustible los ácidos grasos libres, y en menor proporción los cuerpos cetónicos que se forman a nivel hepático a partir de los ácidos grasos libres. El cerebro y las células sanguíneas requieren glucosa que procede del glucógeno hepático (se consume en las primeras 16-20 h) y del glicerol procedente de los triglicéridos del tejido adiposo, y fundamentalmente, de los aminoácidos musculares a partir de neoglucogénesis hepática. A partir del músculo y de algunos órganos (proteólisis) se provee al hígado de alanina y glutamina (aminoácidos glucogénicos). Esta utilización de aminoácidos del músculo se traduce en una pérdida proteica y una elevada excreción de nitrógeno urémico. Después de las primeras 48 h la degradación proteica con fines neoglucogénicos disminuye para evitar una gran depleción

proteica (esqueleto y vísceras) que pueda afectar a funciones esenciales para el organismo. La movilización proteica afecta a la proteólisis que sufren las enzimas digestivas dejando de cumplir con sus funciones, por otro lado, se deja de sintetizar algunas proteínas plasmáticas como la albúmina y se degradan las proteínas contráctiles como las enzimas del músculo con el consiguiente impacto en la disfuncionalidad del músculo⁴.

Cuando el ayuno se prolonga, el organismo responde mediante un proceso de adaptación para que la supervivencia no se vea amenazada ante la degradación proteica. Este proceso se expresa con cambios en la reducción de la neoglucogénesis hepática y en la proteólisis, junto con el descenso del gasto energético. En este momento la movilización masiva lipídica facilita niveles elevados de cuerpos cetónicos que atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden ser utilizados por el cerebro en un fenómeno de cetoadaptación, permitiendo así reducir la neoglucogénesis y atenuar las pérdidas de masa muscular. Estos cambios metabólicos se relacionan de forma directa con una serie de cambios hormonales claramente definidos, como la disminución de la conversión de T4 (tiroxina) en T3 (triyodotironina) y el aumento de la conversión de rT3 (triyodotironina reverse), lo que condiciona una reducción del metabolismo basal. Junto a estos cambios, merece la pena destacar, que también se produce un aumento de la secreción de glucagón y hormona de crecimiento y una disminución de la secreción de insulina, se reduce así la lipolisis y la cetogénesis⁸. Además, la desaminación renal de aminoácidos origina paralelamente la formación de restos hidrocarbonados que se utilizan para formar glucosa, aumenta la neoglucogénesis renal, mientras se reduce la neoglucogénesis hepática.

Para entender la fisiopatología de la desnutrición relacionada con la enfermedad debemos recordar que durante la agresión (trauma, infección, quemadura, cirugía, enfermedad) se desarrolla una respuesta inflamatoria reparadora, que es beneficiosa cuando es bien controlada y se autolimita con la resolución del proceso. Pero en ocasiones, cuando persiste el estímulo agresor o la agresión se prolonga por otras complicaciones relacionadas, el proceso inflamatorio queda fuera de control produciéndose un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con consecuencias metabólicas graves para el individuo. La respuesta inflamatoria está mediada por la producción de citoquinas, con acciones proinflamatorias e inmunológicas. Las más conocidas y estudiadas en diversos procesos patológicos son el factor alfa de necrosis tumoral (TNF alfa) y las interleucinas 1, 2, 6 y 8. Todas estas sustancias son responsables de los cambios metabólicos que se producen, en los que, a diferencia de la situación de ayuno, se produce un aumento del gasto energético, así como un aumento en la liberación de aminoácidos del músculo que se utilizan tanto para la neoglucogénesis como para la síntesis de proteínas, necesarias en ese momento para el sistema inmunológico y para la reparación de los tejidos afectados por la agresión. En estas circunstancias, algunos

aminoácidos como la glutamina experimenta un consumo llamativamente elevado, siendo considerado por ello un aminoácido esencial en situaciones de estrés (aminoácido condicionalmente esencial).

Paralelamente, en respuesta a la agresión, se producen unos cambios hormonales que contribuyen a modificar la respuesta metabólica. El aumento de los niveles de insulina hace que disminuya la producción de cuerpos cetónicos y su utilización como sustrato a nivel cerebral. Sin embargo, no mejora la utilización de glucosa, desarrollándose una resistencia a la acción de la insulina que conduce a la hiperglucemia que ha sido relacionado como factor de mortalidad⁹. Estos cambios metabólicos se completan con la hipertrigliceridemia que presentan los pacientes agredidos por el aumento en la lipólisis y en la oxidación de ácidos grasos. Por último es importante destacar que durante la agresión aumenta el número y la actividad de las células del sistema inmunológico y se incrementa la proliferación de células intestinales, imprescindibles para mantener el papel de defensa de la barrera intestinal protegiendo del paso de microorganismos al torrente circulatorio evitando el desarrollo del proceso séptico¹⁰.

Desde hace años ha sido evidenciado el papel de muchas de estas citoquinas. Se trata de sustancias que expresan la condición inflamatoria de la enfermedad con claras consecuencias nutricionales, como el declinar de la masa celular corporal. Su implicación ha sido referida en las situaciones de enfermedad aguda y crónica como el daño intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, las lesiones periodontales, las heridas, los traumas, la sepsis, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, el fallo multiorgánico, la artritis reumatoide, la obesidad, el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la infección por el virus de la deficiencia humana, la anorexia nerviosa y hasta el propio proceso de envejecimiento entre otros. Algunos autores como Jensen GL, cuando analizan el papel de la inflamación en el desarrollo de la desnutrición relacionada con la enfermedad, llegan a escribir “if you favorite disease is not here, it probably will be soon!” destacando la importancia del proceso inflamatorio presente en las enfermedades agudas y crónicas, los cambios metabólicos que condiciona y su estrecha relación con la desnutrición¹¹.

La realidad es que estos cambios metabólicos, funcionales y estructurales concentran el interés de los clínicos desde hace años. De su observación crítica podemos aprender que el uso del soporte nutricional de forma aislada no es capaz de revertir, por sí sólo, la desnutrición relacionada con la enfermedad, se necesita tener en consideración el manejo de la inflamación para realizar un abordaje integral más eficaz del problema. Las medidas planteadas en esta línea abarcan desde soporte nutricional con dietas “antiinflamatorias” (fórmulas con farmaconutrientes), el estricto control de la glucemia, la actividad física, el uso de estimulantes del apetito, agentes anabolizantes, agentes antiinflamatorios, anticitoquinas hasta de probióticos.

Prevalencia de la desnutrición asociada a la enfermedad

Podríamos decir que una de las mejores contribuciones científicas que da solidez al concepto de desnutrición relacionada con la enfermedad se la debemos a las reflexiones de Hiram O Studley, un cirujano de Cleveland, que en la primera mitad del siglo XX, veía como los pacientes que habían perdido un 20% o más de su peso habitual antes de haberles intervenido por un úlcus péptico tenían una mortalidad postoperatoria de un 33,3%, cifras claramente superiores al 3,5% que presentaban los que habían perdido menos del 20% del peso habitual¹². Mediante las técnicas estadísticas actuales se podría establecer que el riesgo relativo de mortalidad se multiplicaba por 9,6¹³. Pero aún faltaron 40 años más, para que los estudios de Bristian y Blackburn se hicieran eco de estas y otras reflexiones similares, demostrando la realidad del momento, en relación con el fenómeno de la desnutrición en los hospitales de la época¹⁴. El 50% de los pacientes ingresados, por problemas médicos o quirúrgicos, presentaban signos de desnutrición y sucumbían a sus consecuencias¹⁵.

Estos trabajos iniciaron una senda de investigaciones hasta hoy, permitiendo llamar la atención sanitaria sobre el impacto de la DRE. En la actualidad la prevalencia de la desnutrición relacionada con la enfermedad que evaluamos en medio hospitalario se cifra en un rango entre un 20%-50% dependiendo del área geográfica, la población estudiada, así como del método empleado y los criterios elegidos para establecer el diagnóstico, siendo en nuestra opinión estos dos últimos aspectos los más importantes a considerar. Estas cifras alcanzan valores más elevados en algunos nichos de población como los pacientes ancianos y los oncológicos¹⁶ y se establece entre el 6 y el 51% de los niños hospitalizados de países desarrollados¹⁷.

Es evidente que en general la prevalencia de la desnutrición no ha cambiado en los últimos 20 años. Esta circunstancia podríamos atribuirla a tres razones. Por un lado la media de edad de los pacientes ingresados ha aumentado de forma clara, en segundo lugar, porque tampoco han cambiado sustancialmente las pautas terapéuticas de muchas enfermedades, a excepción hecha de los tratamientos antirretrovirales de alta rentabilidad de los pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, reduciendo el riesgo de “wasting síndrome” y de algunas terapias antitumorales, que si han cambiado la expectativa de vida de muchos pacientes permitiendo optimizar su estado de salud en general, y en especial su estado nutricional. Por último, creemos que sigue faltando sensibilidad y formación para sospechar este grave problema sociosanitario, no olvidamos que en condiciones de práctica clínica habitual las cifras de diagnóstico de desnutrición descienden a un 3%^{13,18}.

La media de los estudios Europeos y Americanos establece que el 31% de los pacientes ingresados en un centro hospitalario presentan desnutrición o están en

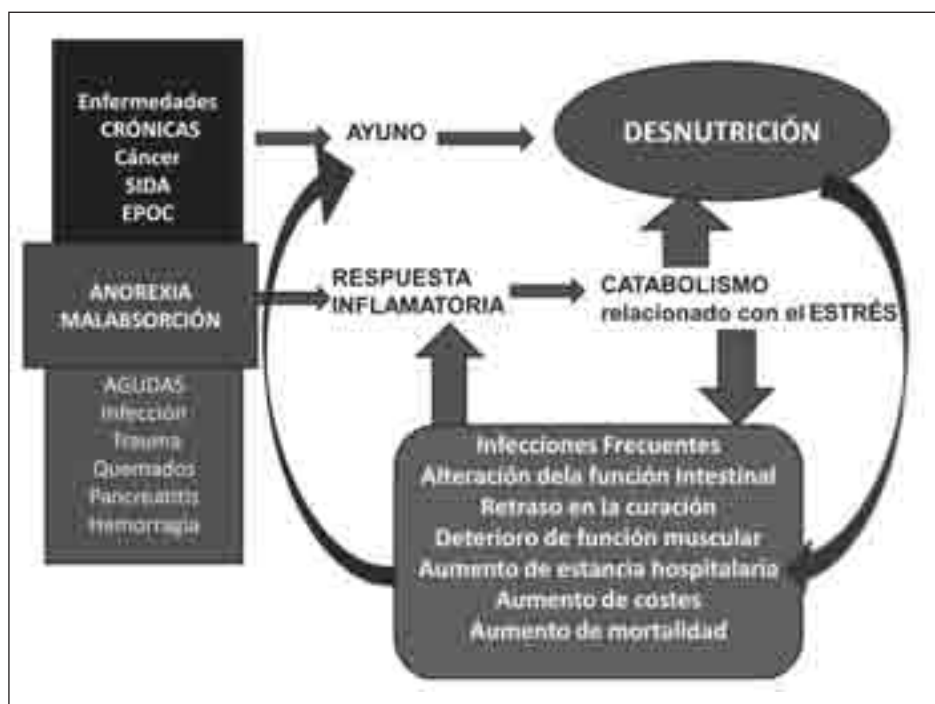


Fig. 2.—Mecanismos de desarrollo de la desnutrición asociada a la enfermedad y consecuencias clínicas. Adaptada de Norman K et al. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.

situación de riesgo. La mayoría de los estudio excluyen pacientes en la unidades de cuidados intensivos. El estudio de Korfal G et al., realizado en 29.139 pacientes de 34 hospitales de Turquía, utilizando como método diagnóstico el NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), estableció una prevalencia de desnutrición elevada en estas unidades (52%) frente a valores bajos en pacientes ingresados en servicios de otorrinolaringología (3,9%)¹⁹.

Es de interés para nosotros destacar los datos del estudio PREDYCES® (Prevalencia de la Desnutrición Hospitalaria en España y sus Costes Asociados), que ha evaluado la situación de 1.707 pacientes, seleccionados aleatoriamente de 31 hospitales de los distintos niveles de atención hospitalaria representativos de todo el estado español, en condiciones de práctica habitual. En este estudio se excluyeron los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, quemados, obstetricia, oftalmología, dermatología, psiquiatría, unidades de trastornos del comportamiento alimentario, paliativos, urgencias, así como unidades de corta estancia²⁰. Los resultados mostraron que la prevalencia de DRE en los hospitales españoles es de un 23%, alcanzando un 37% entre los pacientes mayores de 70 años. Los pacientes desnutridos presentaban prioritariamente enfermedades neoplásicas, respiratorias y cardiovasculares.

Consecuencias de la desnutrición

Si la DRE es importante es porque condiciona una serie de cambios en la estructura y función de distintos órganos y sistemas que tiene consecuencias clínicas

trascendentales. Es de destacar su implicación en la alteración de la función del sistema inmune, el retraso en la curación de las heridas y en los periodos de convalecencia de la enfermedad de base y en la disminución del estatus funcional lo que contribuye a un aumento de la morbilidad (fig. 2). Los efectos deletéreos sobre la masa celular corporal y la actividad inflamatoria también se extienden a la calidad de vida de los pacientes. En las personas con edad avanzada y los pacientes con enfermedades crónicas clínicamente estables, la expectativa de vida y el rendimiento físico están claramente disminuidos cuando han perdido masa, resistencia y fuerza muscular y cuando la actividad inflamatoria está presente. Esto también es aplicable a la función cognitiva. El tamaño del músculo y la actividad inflamatoria son factores de riesgo independientes en la evolución de eventos estresantes y en la calidad de vida del individuo¹⁶.

Como ya hemos comentado la desnutrición tiene efectos deletéreos sobre diferentes órganos y sistemas. El corazón y el hígado pueden perder hasta un 30% de su peso habitual, los riñones, el páncreas o el bazo también reducen su tamaño. Las alteraciones estructurales miocárdicas como la disminución del número de miofibrillas cardíacas, la aparición de necrosis o infiltrados inflamatorios, edemas etc., junto a los déficits asociados de micronutrientes (tiamina), condicionan disfunciones graves. De igual manera, a nivel del músculo esquelético, los cambios estructurales (pérdida de masa muscular, atrofia parcial de las fibras musculares no aeróbicas tipo II) se asocian a cambios funcionales como la alteración de la concentración intracelular de electrolitos, de micronutrientes o de compuesto ricos en energía (ATP), los defectos en los canales del calcio

Tabla II
Consecuencias clínicas de las alteraciones funcionales de órganos y sistemas en el paciente desnutrido

<i>Órganos y sistemas</i>	<i>Funciones</i>
<i>Cardiovascular</i>	Reducción del gasto cardíaco Reducción de la capacidad de respuesta al ejercicio Insuficiencia cardíaca y arritmias
<i>Renal</i>	Reducción del flujo plasmático Reducción del filtrado glomerular Reducción de la capacidad de excretar agua y sal Aumento de líquido extracelular
<i>Respiratorio</i>	Disminución de la capacidad vital Incremento de la resistencia al flujo aéreo Incremento del volumen residual Aumento del trabajo respiratorio Menos fuerza para la tos Retraso en la recuperación respiratoria Aumento de días en ventilación mecánica
<i>Músculo</i>	Aumento de la fatiga Reducción del índice de relajación máxima Descenso de actividad física Aumento de riesgo de caídas Factor de riesgo para úlceras por presión, complicaciones postoperatorias en cirugía gastrointestinal y fractura de cadera
<i>Neurológico</i>	Depresión Ansiedad Alteraciones cognitivas (Síndrome de Wernicke-Korsakov) Ataxia, espasticidad, alteraciones sensitivas secundarias a mielopatía
<i>Digestivo</i>	Malabsorción Alteraciones de la barrera intestinal Esteatosis hepática
<i>Inmunitario</i>	Inmunosupresión
<i>Endocrino</i>	Bajo peso al nacer Retraso del crecimiento y desarrollo (talla baja) Retraso madurativo Amenorrea secundaria Disminución de la tasa metabólica basal Aumento de agua corporal Retención hidrosalina
<i>Cicatrización</i>	Alteraciones tróficas de la piel y faneras Falta de elasticidad Queratosis Cabello y uñas quebradizas Úlceras por presión
<i>Termorregulación</i>	Alteración de la respuesta termogénica al frío Reducen la respuesta vasoconstrictora Predisponen a la hipotermia Pérdida de la respuesta febril fisiológica en situaciones de infección

y en la bomba Na/K, alteraciones en los potenciales de membrana etc.. Todas estas alteraciones tienen graves consecuencias clínicas para el individuo. A nivel respiratorio, merece la pena destacar una disminución del número de macrófagos alveolares y un descenso en los niveles de surfactante haciendo al individuo más susceptible a la agresión. Y en el sistema endocrinológico destacan las modificaciones sustanciales en la síntesis

y secreción de distintos grupos de hormonas (hormona del crecimiento, insulina, glucagón, gonadotrofinas etc.). Durante el ayuno prolongado se activa el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y se inhiben los ejes gonadal y tiroideo que contribuyen de forma directa a los cambios funcionales²¹. En definitiva diferentes alteraciones funcionales con claras consecuencias clínicas (tabla II).

Tabla III

Impacto de la desnutrición en la estancia media hospitalaria. Modificada de M. Brosa. Aspectos económicos de la nutrición clínica. En: Gestión en nutrición clínica. J. Álvarez y P. P. García eds. Editorial Glosa, S.A., 2009

<i>Autor y año</i>	<i>N.º de pacientes</i>	<i>Servicios</i>	<i>Diferencias de estancia atribuible a la DRE (días)</i>
Cederholm, 1995	205	Geriatría	25
Edigton, 2000	850	Varios	3,2
Correia, 2003	9.348	Varios	6,6
Pérez de la Cruz, 2004	650	Varios	4,3
Kyle, 2004	652	Varios	5,1
Ockenga, 2005	541	Gastroenterología	4,2
Pirlich, 2006	1.886	Varios	4
Amaral, 2007	469	Varios	7,1
PREDYCES®, 2010	1.707	Varios	7,2

El aumento de morbilidad de los pacientes desnutridos, en enfermedades crónicas o agudas, es fiel reflejo de estas consecuencias clínicas. La DRE afecta significativamente al periodo de convalecencia de la enfermedad de base, de la cirugía a la que haya sido sometido el paciente o de la agresión traumática. La curación de heridas y la consolidación de fracturas se retrasan. En los pacientes desnutridos la fase aguda inflamatoria se prolonga, y se produce un descenso en la proliferación de fibroblastos, en la síntesis de colágeno y en la angiogénesis. La desnutrición ha sido asociada con un elevado riesgo postoperatorio, en particular con el riesgo de infección nosocomial, en especial neumonías, insuficiencia renal aguda, fallo respiratorio, y aumento de días de ventilación mecánica y estancia en UCI^{16,22}.

Es evidente que este aumento de morbilidad tiene un impacto sanitario importante condicionando un aumento de la estancia hospitalaria y del consumo de recursos. Son muchos los estudios que muestran prolongación de estancias hospitalarias, desde 2 hasta 25 días, según los distintos autores (tabla III). El estudio PREDYCES®, ya comentado anteriormente, ha evidenciado cifras similares a la media, pero además muestra que el 9,6% de los pacientes que se desnutrían durante su estancia hospitalaria duplicaban los días de estancia cuando se comparaba con pacientes no desnutridos ($15,2 \pm 9,2$ vs $8,0 \pm 5,2$ días). Un periodo más prolongado de estancia hospitalaria y un tratamiento más intensivo del proceso y las complicaciones del paciente desnutrido, tiene importantes y gravosas consecuencias económicas ya que para el mismo GRD (Grupo Relacionado para el Diagnóstico) puede duplicar su coste¹⁶. En esta línea el estudio PREDYCES® demostró que el coste de la estancia de los pacientes desnutridos al alta versus los no desnutridos fue un 50% adicional (6,408 € vs 12,237 €).

Pero no sólo la estancia hospitalaria se prolonga y es más costosa, sino que además los pacientes muestran elevadas tasas de reingresos (17%-48%) a los 15, 30, 90 días y hasta los 6 meses después del alta hospitalaria^{23,24,25}.

Por último, desde hace años sabemos que existe una estrecha relación entre DRE y mortalidad en enfermedades crónicas como el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), enfermedad hepática crónica, enfermedad renal terminal, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o en situaciones agudas como fractura de cadera o cirugías de pulmón, cardíaca o en el trasplante hepático¹⁶. Además el empeoramiento del estado nutricional de pacientes ancianos, durante la estancia hospitalaria, y que son dados de alta desnutridos, parece ser un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 4 años y medio siguientes al alta²⁶.

Identificación de la desnutrición o riesgo de desarrollarla en el paciente con inflamación crónica

A la luz de los datos anteriormente comentados parece razonable pensar que el desarrollo de planes de prevención, cuidados y tratamiento de la DRE tendrán un impacto positivo en la morbimortalidad de los pacientes, mejorando la calidad de vida de los pacientes y reduciendo los costes por proceso. Es necesario poder identificar a los pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición para poder actuar precozmente.

Existen más de 60 cuestionarios estructurados para realizar un cribado nutricional que sea capaz de identificar aquellos sujetos candidatos a completar una valoración nutricional más específica e implementar un

plan terapéutico *ad hoc*. El método de cribado debe reunir unos determinados criterios de calidad. Debe ser preciso (válido para la población que se pretende evaluar, sensible y específico), efectivo, fiable, reproducible, práctico (fácil y que precise poco tiempo para su realización) y estar ligado a un algoritmo de actuación. Lo ideal es que se realice al ingreso del paciente en el centro hospitalario o sociosanitario o en la primera consulta de atención primaria y se establezca un calendario de reevaluaciones según la situación clínica del paciente y los resultados del mismo.

Se han descrito métodos clínicos, automatizados y mixtos. La mayoría de los métodos clínicos recogen variables como peso, talla, IMC, cambios en la ingesta, comorbilidades, etc. Los métodos automatizados se basan fundamentalmente en métodos analíticos (colesterol, linfocitos, albúmina, proteínas totales) aunque captan otros datos (diagnóstico, edad, duración y evolución del proceso, recursos aplicados, etc.) disponibles en las bases de datos del hospital. A nadie se le escapa la dificultad que existe para conseguir seleccionar los parámetros que sean capaces de predecir el estado nutricional. Mientras los métodos clínicos parecen más asentados en la literatura científica, los métodos que se basan en determinaciones bioquímicas son más controvertidos. Una de las razones fundamentales es la consideración de que el uso aislado de estos parámetros bioquímicos (albúmina, prealbúmina etc.) induce a posibles errores diagnósticos, ya que la inflamación *per se* puede ser responsable de una dramática reducción de niveles de estas proteínas en 24 h en pacientes que no presentan ningún grado de desnutrición. Su utilidad pronóstica refleja su valor como indicador en la evolución de la agresión, trauma o enfermedad, responsable del proceso inflamatorio.

A continuación describiremos algunos de los métodos más utilizados en la actualidad en ámbito hospitalario, sociosanitario y ambulatorio.

Valoración Global Subjetiva (VGS)

Es el método recomendado por la ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition). Fue diseñado por Baker en 1982 como un proceso de valoración estructurado y sencillo que incluye datos de la historia clínica, de la enfermedad actual y de la exploración física. Clasifica a los pacientes en tres categorías bien nutridos (A), sospechoso de desnutrición o desnutrición moderada (B) y desnutridos graves (C). Utiliza algunos datos relevantes de la historia clínica como son los cambios del peso corporal y de la ingesta, síntomas gastrointestinales y capacidad funcional del individuo, por último hace referencia a la enfermedad de base y el grado de estrés por su implicación en los requerimientos. Hoy en día es el método de referencia para el cribado nutricional pero precisa un entrenamiento para los evaluadores y podríamos considerarlo como algo más completo que un simple método de cribado situán-

dose a caballo entre el cribado y la valoración nutricional completa. Durante los últimos años ha venido sufriendo diferentes adaptaciones para facilitar la realización por el propio paciente como la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGSGP) o la Scored-VGS, en la que se puntúan de 1 a 4 los componentes de la VGSGP en función del impacto del síntoma sobre el estado nutricional²⁷. Este método puede ser utilizado en cualquier nivel asistencial.

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Se trata del método de cribado nutricional recomendado por ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) para aplicar a pacientes hospitalizados. Resulta sencillo, rápido y fácil de realizar. Está estructurado en dos etapas, que se completarán dependiendo de las respuestas a las 4 primeras preguntas. Como la VGS incorpora datos clínicos relacionados con el IMC, cambios en el peso y la ingesta y la gravedad de la enfermedad. La edad se considera un factor de riesgo si supera los 70 años. Este es un método validado para detectar pacientes que se puedan beneficiar de un soporte nutricional especializado, pero no categoriza el riesgo de desnutrición^{21,28}.

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Este método de cribado fue desarrollado en 2003 por la BAPEN (British Association for Parenteral and Enteral Nutrition) para identificar a los pacientes adultos malnutridos (desnutridos, sobrepeso y obesos) o en riesgo de desnutrición en el ámbito comunitario, institucionalizados en residencias o en hospitales²⁹. Es capaz de predecir la estancia hospitalaria, el destino al alta y la mortalidad en los pacientes hospitalizados. Es un método tremendamente sencillo y muy fácilmente aplicable, que no necesita de especial capacitación, salvo el entrenamiento en la toma de medidas antropométricas para estimar la talla y el IMC en aquellos pacientes a los que no se les pueda tallar y pesar. Incorpora datos clínicos como el IMC, la pérdida de peso no intencionada y el efecto de la enfermedad aguda que aqueja al paciente. Uno de los valores de mayor interés que en nuestra opinión tiene este método es que presenta protocolos de actuación ligados a recomendaciones para el tratamiento con un cronograma de actuación considerando que la ubicación del paciente sea su domicilio, este institucionalizado o esté ingresado en un centro hospitalario de agudos.

Mini Nutritional Assessment (MNA)

La Mini Evaluación Nutricional es un método estructurado de valoración, sencillo y validado para población geriátrica. Fue diseñado para formar parte de

una valoración geriátrica integral y en la actualidad es el método de cribado recomendado por ESPEN para esta población. Consta de dos partes, una propiamente de cribado (MNA Short Form) que se completa dando respuesta a 6 preguntas que hacen referencia a los cambios de apetito, ingesta y pérdida de peso, al IMC, a la funcionalidad (movilidad), a la presencia de problemas neuropsicológicos y a la coexistencia de enfermedad aguda o estrés psicológico en los últimos 3 meses. Si la puntuación en el cribado es igual o inferior a 11 puntos se debe completar la evaluación contestando al resto de preguntas, un total de 17. Este segundo bloque de preguntas hace referencia a los hábitos alimentarios, aspectos sociales y funcionales, así como a algunos parámetros antropométricos (circunferencia braquial y de la pantorrilla). La valoración distingue los pacientes normnutridos aquellos con puntuaciones > 24; en riesgo de desnutrición los que tienen entre 17 y 23,5 puntos y desnutridos los que puntúan < 17. Es un método con alta sensibilidad (96%), especificidad (98%) y valor predictivo positivo (97%). El mayor interés de este método es que es capaz de detectar a la población de mayores en riesgo antes de que se alteren cambios más visibles³⁰.

Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ)

Se trata del método de cribado establecido por el Grupo Directivo de la Desnutrición Holandes. Este grupo fue creado en 2005 para desarrollar una metodología de trabajo en la lucha contra la desnutrición relacionada con la enfermedad en Holanda. El proyecto que estructura toda esta metodología ha sido premiado por la ESPEN en 2010 como la mejor iniciativa en la Lucha contra la Desnutrición. Este grupo ha diseñado un test de cribado que ha sido validado para la población adulta holandesa con alguna modificación para la población geriátrica. El test valora la condición de riesgo nutricional y la necesidad de intervenir considerando las respuestas a 3 preguntas relacionadas con la pérdida de peso no intencionada, la ingesta alimentaria y la situación de intervención nutricional actual del paciente (toma de suplementos o utilización de nutrición enteral). Es un método sencillo, muy fácil de aplicar y fiable, que permite evaluar colectivos de personas en el ámbito de la comunidad, los hospitales y las residencias geriátricas³¹.

Métodos Automatizados: CONUT (Control de Nutrición) Y FILNUT (Filtro de Nutrición) y proceso INFORNUT

Como ya hemos comentado se trata de dos métodos liderados por clínicos españoles que establecen un proceso de cribado automatizado de detección sistemática e identificación precoz de pacientes desnutridos al ingreso hospitalario. Recogen información de las bases de datos del servicio de admisión (filiación, edad, fecha y duración del ingreso) y del laboratorio central (albú-

mina, colesterol, linfocitos totales, evolución del proceso). El grado de alerta de desnutrición llega a diario directamente al médico con el resultado de los análisis que ha solicitado. En el caso del CONUT, los casos de alerta moderada o alta llegan a la Unidad de Nutrición, al objeto de poder seguir el protocolo establecido sobre valoración de riesgo nutricional. En el caso del FILNUT que utiliza los datos seleccionados por CONUT incorporando el valor de proteínas < 5 g/dL, con el resultado obtenido se elabora un documento informe (INFORNUT) que incorpora una respuesta automática, con orientación diagnóstica y terapéutica, así como una propuesta de codificación según recomendación de la oficina técnica de la CIE-9 MC del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad³².

Recientemente se ha publicado el Consenso Multidisciplinar de Abordaje de la Desnutrición Hospitalaria en España (CMADHE)³³. Este documento liderado por SENPE (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral) y suscrito por 21 sociedades científicas (englobando más de 30.000 profesionales sanitarios), la Fundación de Nutrición y el Foro del Paciente, establece 30 recomendaciones para la prevención y el manejo de la desnutrición hospitalaria. Aborda la actuación clínica en prevención, cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DRE en el ámbito hospitalario. Las recomendaciones se extienden a otros niveles asistenciales como la comunidad (atención primaria) y las instituciones socio-sanitarias (residencias).

En este documento se aconseja que se debe realizar cribado nutricional en todas las áreas de actuación clínica cuando se identifiquen factores de riesgo nutricional o sospecha clínica de desnutrición. En el ámbito hospitalario se deberá hacer en las primeras 24-48 h del ingreso hospitalario (Grado de recomendación A). La valoración nutricional deberá diseñarse y realizarse de acuerdo a los recursos disponibles en cada centro, disponiendo de protocolos de actuación³³.

En los pacientes que presentan un cribado positivo es obligatorio realizar una valoración completa del estado nutricional. Ésta se completará con parámetros antropométricos (cambios del peso, IMC, estudio de la composición corporal), evaluación dietética (hábitos, historia dietética, "liturgias" alimentarias, historia de soporte nutricional especializado), evaluación de la funcionalidad (dinamometría, espirometría, evaluación del tiempo de la marcha, número de veces que se puede levantar de una silla, test de equilibrio) y parámetros bioquímicos (albúmina, prealbúmina, y proteína ligada al retinol, etc.). Con la actual conceptualización de la inflamación en el eje central de la DRE, la proteína C reactiva se posiciona como un elemento útil en la valoración nutricional por lo que algunos autores proponen su inclusión de forma protocolizada en la evaluación nutricional. Se trata de una proteína reactante de fase aguda que aumenta durante el proceso inflamatorio y puede ayudar a discernir si existe actividad inflamatoria durante la evaluación, ya que la albúmina o la prealbúmina pueden verse descendidas, no

sólo cuando el paciente está desnutrido, sino también como parte de la respuesta sistémica inflamatoria³⁴.

Estrategias terapéuticas del soporte nutricional en estos pacientes

Karl Adolph von Bassetow (1799-1854) mandó escribir en su epitafio “He fed fevers”, en una época en la que el ayuno y la sangría eran la pauta terapéutica de elección, se empeñó en dar de comer a sus pacientes febriles, siendo esta una de sus mejores contribuciones a la historia de la medicina, en el campo del soporte nutricional. La alimentación forma parte del tratamiento integral de cualquier situación patológica.

Las estrategias terapéuticas de soporte nutricional en pacientes con DRE deben proyectarse de forma individualizada. Para su diseño es esencial conocer la situación clínica del paciente, el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad de base y de la situación actual, las posibilidades de uso del tubo digestivo, el grado y tipo de desnutrición, sus requerimientos, las características de los distintos tipos de soporte nutricional especializado (SNE), los riesgos y beneficios de las distintas medidas posibles, el tiempo estimado de cuidado y tratamiento, el coste del mismo, la calidad de vida y por último las preferencias del pacientes o sus sustitutos.

La valoración de las ingestas alimentarias de los pacientes con DRE constituye uno de los primeros pasos en la estrategia nutricional. La eficacia del soporte nutricional especializado (SNE) tiene relación con una adecuada cobertura de requerimientos. La realidad es que en los centros socio-sanitarios y en los hospitales, las organizaciones de los servicios de alimentación centralizados han supuesto un avance en la restauración colectiva de nuestros pacientes o residentes. Los códigos de dietas, el control estricto de los puntos críticos de las cocinas, la distribución en cinta del emplatado controlada, el uso de bandejas isotérmicas etc., son medidas que nos han permitido mejorar la calidad y la seguridad alimentaria en nuestros centros. Sin embargo, seguimos teniendo muchas lagunas en el ámbito de la alimentación de los pacientes ingresados en hospitales y residencias. En ocasiones, para implementar los cuidados en la alimentación de un paciente basta con conocer lo que come diariamente y monitorizar su evolución en esta materia. Esto implica levantar la tapa de la bandeja antes de devolver la misma a la cocina del centro. Es imprescindible educar y formar en nutrición clínica a los equipos sanitarios de los centros para poder mejorar nuestras actuaciones en este campo. Circunstancia extensiva a todos los cuidadores y población en general y punto clave en la prevención.

El control del peso regularmente y la evaluación de la ingesta diaria son medidas esenciales en el cuidado nutricional de los pacientes. Sin embargo, no se prodigan en el cuidado y monitorización de los pacientes desnutridos en los centros hospitalarios. Implementar estas medidas exige cambios estructurales en nuestra

forma de hacer las cosas, curiosamente sin costes económicos adicionales. Solo con el conocimiento de cuál es la situación clínica real, y de cómo es la ingesta de nutrientes, podremos establecer la necesidad de SNE con suplementación, nutrición enteral o parenteral y el resto de medidas terapéuticas complementarias (orexígenos, antiinflamatorios, anabolizantes etc.). El éxito de la respuesta terapéutica en la DRE estriba, en gran medida, en tener en consideración que la valoración nutricional y los aspectos de los cuidados y tratamientos nutricionales forman parte de la asistencia integral del individuo enfermo.

El CMADHE recomienda que ante ingestas insuficientes de individuos institucionalizados o pacientes hospitalizados se deberán evaluar las posibles causas y registrarlas sistemáticamente. Así mismo, se deberán individualizar los menús y enriquecerlos adaptándolos si fuera necesario para que cubran los requerimientos (Grado de recomendación A). Se recomienda prescribir suplementación nutricional si las modificaciones de la dieta no consiguen cubrir las necesidades nutricionales (energía, proteínas, vitaminas, minerales, etc.). Si se valora la prescripción de suplementos nutricionales orales, su selección atenderá a los requerimientos del paciente, las patologías que presente, las condiciones fisiológicas y patológicas y la adecuación a la situación clínica y los gustos de cada paciente (Grado de recomendación A). Por último en caso de que la ingesta oral sea inadecuada, a pesar de las modificaciones de la dieta y los suplementos nutricionales orales, se deberá valorar la administración de nutrición enteral, siempre que, a juicio del clínico, el tracto gastrointestinal sea funcional, tanto desde el punto de vista de su capacidad absorbiva como de su motilidad (Grado de recomendación A).

Por último todas las intervenciones formarán parte de un plan de soporte nutricional a los pacientes que lo precisen tras la valoración nutricional. El profesional o equipo responsable del tratamiento deberá ser identificado así como establecer protocolos de intervención nutricional en cada nivel asistencial. Se implicará al equipo médico y de enfermería (enfermeras y auxiliares) en los centros en los que no exista unidad de soporte nutricional para el manejo de los pacientes en riesgo nutricional y/o desnutridos. El equipo responsable deberá estar identificado (Grado de recomendación D)³³.

El diagnóstico de desnutrición y los procedimientos utilizados para su tratamiento, deberán ser registrados y codificados según las recomendaciones de la Oficina Técnica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Grado de recomendación D)³³.

Aspectos legales y organizativos de su implementación en la práctica clínica habitual

Parece claro que la desnutrición es un problema común en todos los niveles de la atención sanitaria, desde atención primaria a especializada y en centros de atención geriátrica. Se trata de un problema universal en

todo el mundo y en Europa, como ya reconoció el Consejo de Europa en su resolución ResAP (2003)³ sobre alimentación y cuidados nutricionales en los hospitales³⁵.

Como ya hemos visto la desnutrición aumenta las cifras de morbilidad, mortalidad, ingresos hospitalarios y duración de la estancia. Estas cifras más elevadas suponen lógicamente un aumento del uso de recursos sanitarios. Su coste sobrepasa los 120.000 millones de euros anuales en Europa. Según la European Nutrition Health Alliance (ENHA) en Europa hay 20 millones de personas que sufren desnutrición. Países como Holanda, Dinamarca o el Reino Unido han desarrollado Planes Estratégicos Integrales para luchar contra la desnutrición desarrollando e implantando guías, estableciendo cribados obligatorios en los ingresos y altas hospitalarias, en las residencias en ancianos, etc.

A pesar de los avances en los últimos años, España, aún tiene un largo camino por recorrer en este sentido. Adolecemos de una uniformidad en la formación pre y postgrado en Nutrición que nos permita asegurar una adecuada formación a los colectivos de profesionales sanitarios que en primera instancia están al cuidado de los pacientes desnutridos. Se hace necesario un amplio programa formativo para médicos de atención primaria, generalistas, geriatras, distintos especialistas, etc., así como para los equipos de enfermería que nos aseguren una optimización en la prevención y tratamiento de la desnutrición.

Por otro lado, aunque todos coincidimos en destacar la necesidad de que existan equipos multidisciplinarios, bien formados, en cada centro hospitalario, esta circunstancia hoy en día supone una asignatura pendiente. No en todos los centros contamos con Equipo de Soporte Nutricional (ESN) o Unidad de Nutrición Clínica (UNC) multidisciplinar. En muchos centros la unidad es de uno, o ni siquiera existe como tal. En algunos casos ese uno al que nos referimos es un médico formado en nutrición clínica o en su defecto una enfermera, excepcionalmente se trata de una dietista. En general, existe una declarada ausencia de dietistas, tecnólogos de los alimentos o bromatólogos en la UNC de los hospitales públicos españoles. No existe un modelo único de gestión de las UNC. La dotación de los centros hospitalarios de ESN tiene beneficios económicos y de calidad asistencial. La presencia de personal entrenado y formado en nutrición permite reducir el número de complicaciones infecciosas relacionadas con el soporte nutricional.

Entendemos que sería muy recomendable disponer de protocolos de actuación y guías clínicas en todos los niveles asistenciales que establezcan, de forma consensuada y a la luz de la evidencia científica, los pasos a seguir para la prevención y el tratamiento de la desnutrición relacionada con la enfermedad y así lo manifiesta el Consenso Multidisciplinar para el Abordaje Nutricional anteriormente referido. Esta manera de hacer las cosas es la más adecuada y resulta imprescindible en los centros donde no hay equipos de nutrición clínica específicos.

Por último uno de los aspectos más debatidos y que más preocupa a los profesionales de la Nutrición Clínica, tiene que ver con la regulación de la financiación de la Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADyA). Se trata de una terapia necesaria y útil pero infrautilizada en nuestro país a pesar de un incremento en su empleo en los últimos años.

En España, según se especifica en el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, la nutrición parenteral está incluida en la cartera de servicios comunes de atención especializada tanto en el medio intrahospitalario como extrahospitalario (NPD) y, por tanto, está financiada por el Sistema Nacional de Salud. El paciente puede recibir su tratamiento en su domicilio por un servicio de catering contratado por el centro sanitario responsable de su tratamiento nutricional o bien debe acudir a recoger el tratamiento nutricional (bolsa de nutrición parenteral, fungible, medicación, etc.), a la farmacia hospitalaria, según la modalidad de gestión establecida en cada centro para este recurso terapéutico. Sin embargo, a diferencia de la nutrición enteral domiciliaria (NED), no existe una normativa reguladora de la misma.

La NED es una prestación del Sistema Nacional de Salud regulada por una Orden Ministerial de 11 de junio de 1998 que ha sido revisada y adaptada, a la luz de los nuevos avances científicos y nuevos productos, en el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

Por otro lado, la Orden SCO/3858/2006, de 5 de diciembre, por la que se regulan determinados aspectos relacionados con la prestación de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud, ha concretado los criterios que definen los tipos de productos que, por sus características, serían susceptibles de financiación pública, de acuerdo con las patologías, situaciones clínicas y demás requisitos que regula el Real Decreto 1030/2006. Además, ha supuesto la revisión de todos los productos dietéticos que a la fecha de entrada en vigor de esa orden eran susceptibles de financiación por el Sistema Nacional de Salud, para verificar si cumplían los requisitos establecidos en la misma.

La realidad es que la normativa actual que regula la Nutrición Enteral Domiciliaria ha dado lugar a aplicaciones distintas y no contempla toda la realidad clínica asistencial, quedando excluidas de la financiación patologías subsidiarias de esta modalidad terapéutica. La SENPE ha denunciado que existe una clara disociación entre realidad y regulación: nutrición enteral por sonda; suplementos orales; productos para disfagia. Parece necesario adecuar la normativa regulatoria a la realidad actual, como norma generalizada en todo el estado que asegure la equidad de esta prestación a todos los ciudadanos³⁶.

El concepto actual de desnutrición relacionada con la enfermedad y el papel relevante de la inflamación en esta asociación, la denuncia continua de los datos ina-

ceptables de desnutrición en los centros sanitarios de los países desarrollados, el interés del colectivo de profesionales dedicados a la Nutrición Clínica agrupados en equipos multidisciplinarios y las campañas de Lucha contra la Desnutrición orquestadas en distintos países Europeos constituyen una oportunidad de mejora que pase por el desarrollo de un Plan Integral de lucha contra la Desnutrición relacionada con la enfermedad en todos los ámbitos de asistencia sanitaria, atención primaria, residencias socio-sanitarias y hospitales.

Referencias

- Khan Y, Bhutta ZA. Nutritional deficiencies in the developing world: current status and opportunities for intervention. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57: 1409-1411.
- Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006;25:180-186.
- Jensen GL, Bistrian B, Roubenoff R, Heimburger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN* 2009; 33: 710-716.
- Ocon Bretón J, Celaya Pérez S. Implicaciones clínicas de la desnutrición hospitalaria. En: El libro blanco de la desnutrición clínica en España. Coordinador: Ulibarri JI. Editores García de Lorenzo A, García Luna PP, Marsé P, Planas M. Acción Médica (ed) 2004, pp. 1-16.
- Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Figueredo Grijalba R, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulas I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the international consensus guidelines committee. *JPEN* 2010; 34: 156-159.
- Soeters PB, Schols AMWJ. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 487-494.
- Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Müller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 239-246.
- Álvarez Hernández J, Peláez Torres N, Cancer Minchot E. Aspectos nutricionales en el cuidado del paciente quirúrgico. En: Patología Quirúrgica. A Martín Duce (ed). Elsevier España S.A. (ed) Madrid. 2005 (ISBN: 84-8174-739-4), pp. 143-157.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
- García de Lorenzo A, Acosta Escribano J, Rodríguez Montes JA. Importancia clínica de la traslocación bacteriana. *Nutr Hosp* 2007; 22: 49-54.
- Jensen GL. Inflammation as the Key Interface of the Medical and Nutrition Universes: A Provocative Examination of the Future of Clinical Nutrition and Medicine. *JPEN* 2006; 30: 453-463.
- Martín Peña G. Comentarios al artículo: "Sudley Hiram O. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936; 106: 458-460". *Nutr Hosp* 2001; 16: 858-860.
- Vidal Casariego A, Ballesteros Pomar MD. Desnutrición hospitalaria en la era de la nutrigenómica. *Med Clin* 2009; 132: 389-390.
- Bristian BR, Blackburn GL, Hallowell E, Heddle R. Protein status of general surgical patients. *JAMA* 1974; 230: 858-860.
- Bristian BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976; 235: 1567-1570.
- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.
- Grover Z, Ee LC. Protein Energy Malnutrition. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 1055-1059.
- Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, Duersken DR. Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: are house staff identifying the malnourished patient? *Nutrition* 2006; 22: 350-354.
- Korfal G, Gündođdu H, Aydıntug S, Mois Bahar, Besler T, Moral AR, Oğuz M, Sakarya M, Uyar M, Kiliçturgay. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009; 28: 533-537.
- Planas Vilà M, Álvarez Hernández J, García de Lorenzo A, Celaya Pérez S, León Sanz M, García-Lorda P, Brosa M. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDyCES® study. *Nutr Hosp* 2010; 25: 1020-1024.
- Burgos Peláez R, Virgili Casa N, Sarto Guerri B. Desnutrición y enfermedad. En: Tratado de Nutrición. A Gil. Tomo IV Nutrición Clínica Coordinadores: M Planas, J Álvarez, JM Culebras, A García de Lorenzo, M León, J Maldonado, A Mesejo, JC Montejo. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. 2010. ISBN: 978-84-9835-241-2, pp. 1-22.
- Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Flippi J, van Obberghen E, Hébuterne X. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr* 2004; 92: 105-111.
- Planas M, Audivert S, Pérez Portabella C, Burgos R, Puigross C, Casanelles JM et al. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr* 2004; 23: 1016-1024.
- Lobo G, Ruiz MD, Pérez de la Cruz AJ. Desnutrición hospitalaria: relación con la estancia media y la tasa de reingresos preamuros. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 377-384.
- Lim SL, Ong K CB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3 year mortality. *Clin Nutr* (2011), doi: 10.1016/j.clinu.2011.11.001
- Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 571-578.
- Russell MK, Mueller C. Cribado y valoración nutricionales. En: Core Curriculum en apoyo nutricional. Una aproximación basada en casos clínicos – paciente adulto. Unidad 2. DRUG FARMA, S.L. 2008. ISBN: 978-84-96724-73-0, pp. 1-24.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-336.
- Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" (MUST) for adults. *Br J Nutr* 2004; 92: 799-808.
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996; 54: S59-S65.
- Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ). *Clinical Nutrition* 2005; 24: 75-82.
- Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A, Villalobos JL; grupo de trabajo de desnutrición de SENPE (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral). Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de desnutrición en los pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp* 2009; 24: 467-472.
- García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K. The multidisciplinary consensus work-team on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011; 26: 701-710.
- Jensen GL, Wheeler D. A new approach to defining and diagnosing malnutrition in adult critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18. DOI: 10.1097/MCC0b013e328351683a.
- Council of Europe. Committee of Ministers Resolution Res AP (2003)3 on food and nutritional care in hospitals, <https://wcm.coe.int/rsi/CM/index.jsp>
- www.senpe.org

Nutrición y cáncer

P. P. García-Luna^{1,3}, J. Parejo Campos¹, A. Aliaga Verdugo¹, J. Pachón Ibáñez², P. Serrano Aguayo¹ y J. L. Pereira Cunill¹

¹Unidad de Nutrición Clínica. UGEN. ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. ³Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. España.

Resumen

La expresión máxima de desnutrición en el cáncer es la caquexia tumoral, que será responsable directa o indirecta de la muerte en un tercio de los pacientes con cáncer. En un Consenso Internacional se ha definido la Caquexia cancerosa como un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida de masa muscular esquelética (con o sin pérdida de masa grasa) que no puede ser completamente revertida con un soporte nutricional convencional y que lleva a un deterioro funcional progresivo. La fisiopatología se caracteriza por un balance proteico y energético negativo, debido a una combinación variable de ingesta reducida y un metabolismo alterado.

Se clasifica la Caquexia Tumoral dentro de un continuum evolutivo, con tres estadios de relevancia clínica: Precaquexia, Caquexia, y Caquexia Refractaria; y se asocia con una disminución en la tolerancia al tratamiento oncológico, menor respuesta al mismo, y disminución de la calidad de vida y de la supervivencia del paciente.

Para el Cribado nutricional del paciente con cáncer y siguiendo la Guía Clínica Multidisciplinar se recomienda el "Malnutrition Screening Toll" (MST) para los pacientes adultos con cáncer por su sencillez, fiabilidad y validez. Como método de valoración nutricional para enfermos con cáncer, debe mencionarse la Valoración Global Subjetiva (VGS), y sobre todo la VSG Generada por el Paciente.

Al describir las causas de desnutrición en el paciente neoplásico las podemos concretar en: a) causas de desnutrición relacionadas con el tumor, b) con el paciente o c) con los tratamientos oncológicos, teniendo en cuenta que en muchas ocasiones todas las causas pueden estar presentes en un mismo paciente.

La desnutrición en el paciente con cáncer se asocia, además de un aumento de morbilidad-mortalidad y aumento de estancias y de costes, a una peor evolución y tolerancia de los tratamientos oncológicos (quirúrgicos, radio y quimioterápicos).

Los objetivos fundamentales de la intervención nutricional en el paciente oncológico son: Evitar la muerte precoz secundaria a la propia desnutrición; Disminuir las complicaciones y Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para lograr estos objetivos, la intervención nutricional engloba varias opciones que deben individualizarse para cada paciente. En todo caso la atención nutricional debe ser precoz y formar parte del tratamiento global del

NUTRITION AND CANCER

Abstract

The highest expression of malnutrition in cancer is tumour cachexia, which directly or indirectly accounts for the deaths of one third of all the patients with cancer. In a formal international consensus process cancer cachexia was defined as a multifactorial syndrome defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass (with or without loss of fat mass) that cannot be fully reversed by conventional nutritional support and leads to progressive functional impairment. Its pathophysiology is characterised by a negative protein and energy balance driven by a variable combination of reduced food intake and abnormal metabolism.

Tumour cachexia can be classified in three evolutionary stages of clinical relevance: precachexia, cachexia, and refractory cachexia, and it is associated with a decrease in treatment tolerance and responsiveness, and impairment of quality of life and survival in cancer patients.

According to the Multidisciplinary Clinical Guide, the Malnutrition Screening Toll (MST) is a simple, reliable and valid instrument which can be useful for nutritional screening of adult patients with cancer. As a method of nutritional assessment for patients with cancer, the Subjective Global Assessment (SGA), and especially the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) should be also mentioned.

The causes of malnutrition in cancer can be related to type of tumour, patient features or cancer treatment, taking into account that in many cases all causes may be present in the same patient.

Malnutrition in patients with cancer is also associated to increased morbidity and mortality; longer hospital stays and higher medical care costs, and a worse outcome and tolerance of cancer treatments (surgery, radio- and chemotherapy).

Key objectives of nutritional intervention in cancer patients include preventing early death secondary to underlying malnutrition, reducing complications and improving the quality of life of patients with cancer.

To achieve these goals, nutritional intervention includes several options that should be individualized for each patient. In any case, nutritional care should be started early and be part of the overall treatment of cancer patients. Based on its aggressiveness and complexity nutritional support can be classified into the following categories: nutrition recommendations or dietary coun-

Correspondencia: Pedro P. García-Luna.
C/ Castillo Alcalá de Guadaíra, 33.
41013 Sevilla. España.
E-mail: garcialunapp@yahoo.es

paciente oncológico. Si se clasifica el apoyo nutricional según su agresividad y complejidad, se incluyen las siguientes categorías: Recomendaciones nutricionales o consejo dietético; Nutrición artificial (Nutrición enteral oral o suplementación, Nutrición enteral por sonda, Nutrición parenteral) y Valoración de la posible adición de fármacos relacionados con la estimulación del apetito, la inhibición de citoquinas, con acción anabolizante, y otros.

(*Nutr Hosp Supl.* 2012;5(1):17-32)

Palabras clave: *Nutrición y cáncer. Soporte nutricional y cáncer. Caquexia tumoral. Desnutrición.*

Introducción

Una de las enfermedades de mayor importancia sanitaria es el cáncer. Es de las enfermedades más temidas y que más respeto despierta entre la población no sólo por su frecuencia sino por su alta morbi-mortalidad y por los enormes estragos sobre la calidad de vida del paciente y su entorno. En España cerca de 1,5 millones de personas sufren o han sufrido esta enfermedad, según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

La incidencia de nuevos casos de cáncer en España la vemos reflejada en el reciente trabajo de Sánchez et al sobre datos de incidencia de cáncer en el año 2006 y la proyección de la misma para el año 2012: en el 2006 la incidencia para todos los tipos de cánceres fue de 467 hombres y 393 mujeres por 100.000 habitantes, y la proyección para el año 2012 sería de 482 hombres y 463 mujeres por 100.000 habitantes, respectivamente¹. Principalmente se encuadran en cuatro tipos de cánceres: colorrectal, mama, pulmón y próstata. El punto de vista negativo es la perspectiva de aumento de frecuencia a lo largo de los próximos años. Y el punto de vista positivo es que en la actualidad el cáncer presenta una mejoría de los índices de mortalidad, principalmente por un diagnóstico precoz y un mejor tratamiento oncológico y de sostén, dentro del que se encuentra el soporte nutricional.

La relación entre nutrición y cáncer es doble: por un lado una alimentación inadecuada puede aumentar la incidencia de determinados cánceres (aproximadamente el 30-40% de los cánceres en hombres tiene relación con la alimentación, y hasta el 60% en el caso de las mujeres) y por otro lado el propio cáncer y sus tratamientos pueden inducir la aparición de malnutrición, que aparece hasta en el 40-80% de los pacientes neoplásicos en el curso de la enfermedad².

En el momento actual en que la obesidad es una epidemia mundial, el propio exceso de peso se ha convertido en un factor a tener en cuenta en la génesis del cáncer, sobre todo en los de mama, próstata y endometrio, así como que la propia mortalidad de algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas...) aumenta con la obesidad³. En EEUU, cada año se podrían evitar 90.000 muertes por cáncer si los adultos mantuviesen su peso por debajo de un índice de masa corporal de 25 kg/m².

selling; artificial nutrition (oral supplements, enteral and parenteral nutrition), and evaluation of possible addition to appetite stimulants, anabolic agents, cytokine inhibitors and other drugs.

(*Nutr Hosp Supl.* 2012;5(1):17-32)

Key words: *Nutrition and cancer. Nutritional support and cancer. Cachexia. Tumour. Malnutrition.*

La expresión máxima de desnutrición en el cáncer es la caquexia tumoral, que será responsable directa o indirecta de la muerte en un tercio de los pacientes con cáncer⁴.

Definición y fisiopatología de la anorexia/caquexia

Hasta ahora la Caquexia tumoral se definía como un síndrome caracterizado por marcada pérdida de peso, anorexia y astenia, que lleva a la malnutrición debido a la anorexia o a la disminución de ingesta de alimentos, existiendo una competición por los nutrientes entre el tumor y el huésped y un estado hipermetabólico que lleva al paciente a un adelgazamiento acelerado⁵.

Aunque existen definiciones genéricas para todo tipo de Caquexias, no existían criterios diagnósticos específicos para la caquexia tumoral, y los que existen no estaban validados. Para resolver esta carencia se ha publicado recientemente un *Consenso internacional*⁶, en el que “la Caquexia cancerosa o tumoral es definida como un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida de masa muscular esquelética (con o sin pérdida de masa grasa) que no puede ser completamente revertida con un soporte nutricional convencional y que lleva a un deterioro funcional progresivo. La fisiopatología se caracteriza por un balance proteico y energético negativo, debido a una combinación variable de ingesta reducida y un metabolismo alterado”.

En el Consenso se hace una *Clasificación de la Caquexia Tumoral* dentro de un *continuum* evolutivo, con tres estadios de relevancia clínica (teniendo en cuenta que no todos los paciente recorren los tres estadios): precaquexia, caquexia, y caquexia refractaria. (fig. 1).

En la *precaquexia* hay signos clínicos y metabólicos (p. ej. anorexia y tolerancia alterada a la glucosa) que pueden preceder a la pérdida involuntaria sustancial de peso (p. ej. menos del 5%). El riesgo de progresión varía dependiendo de factores como el tipo y el estadio del cáncer, la presencia de inflamación sistémica, baja ingesta alimentaria, y falta de respuesta al tratamiento oncológico.

Se clasifican como pacientes con *caquexia* aquellos pacientes que tienen más del 5% de pérdida de su peso habitual en los últimos 6 meses o un Índice de Masa

	Precaquexia	Caquexia	Caquexia refractaria	
Normal	→ - Pérdida de peso < 5% - Anorexia y cambios metabólicos	→ - Pérdida de peso > 5% - o IMC < 20 y pérdida de peso > 2% - o sarcopenia y pérdida de peso > 2% - A menudo baja ingesta y/o inflamación	→ - Grado de caquexia variable - Cáncer avanzado, catabolismo acelerado y falta de respuesta a tratamiento oncológico - Bajo índice OMS o Karnofsky - Supervivencia esperada < 3 meses	Muerte

Fig. 1.—Estadios de la caquexia cancerosa (modificada de Lancet Oncol 2011)⁶. La caquexia tumoral representa un espectro clínico, por el que no todos los pacientes oncológicos tienen que progresar. Hasta la fecha no existen biomarcadores con relevancia clínica que identifiquen aquellos pacientes que progresarán o no en los estadios de la caquexia cancerosa.

Corporal (IMC) menor de 20 kg/m² y una pérdida de peso en curso > 2%, o sarcopenia y pérdida de peso actual > 2%, pero que no han entrado en un estadio refractario de su enfermedad.

Por último en la *caquexia refractaria*, esta puede ser clínicamente refractaria como resultado de un cáncer muy avanzado (preterminal) o por ser un cáncer rápidamente progresivo que no responde al tratamiento anti-tumoral. Este estadio se asocia con un catabolismo muy activo o con la presencia de factores que hacen que el tratamiento para frenar la pérdida de peso no sea posible o adecuado. La caquexia refractaria se caracteriza por una baja puntuación en la escala de funcionalidad y rendimiento (puntuación de 3 ó 4 de la OMS) y una expectativa de vida menor de 3 meses. El límite de los riesgos del soporte con nutrición artificial en este estadio sobrepasará probablemente los potenciales beneficios. Las actuaciones deberían enfocarse hacia aliviar las consecuencias y complicaciones de la caquexia (como por ej. el control de síntomas, estimulantes del apetito, manejo de la náusea o del distrés del paciente y la familia en relación a todos los aspectos relacionados con la alimentación)⁶.

La caquexia se asocia con una disminución en la tolerancia al tratamiento oncológico, menor respuesta al mismo, y disminución de la calidad de vida y de la supervivencia del paciente⁷.

La fisiopatología de la caquexia tumoral no es totalmente conocida, aunque parece cada vez más claro que la suma de dos grandes grupos de factores (producidos por el huésped o humorales y producidos por el tumor) son la causa del síndrome⁸. Dichos factores los vemos resumidos en la figura 2, modificada de Argilés 2009.

Recientemente se han publicado por Das et al.⁹ sus experimentos en dos modelos murinos en los que estudiaron el metabolismo final del espectro caquexia-anorexia. Los investigadores encontraron que la ablación genética de la lipasa de triglicéridos del tejido adiposo prevenía el aumento de la lipólisis y la movilización neta del tejido adiposo asociado al crecimiento tumoral. E inesperadamente también observaron que la masa muscular esquelética estaba preservada y que la activación de la degradación proteasomal y las vías apoptóticas en el músculo se bloqueaban. Este estudio abre la posibilidad de que, aunque aún no conocidas, existen comunicaciones importantes entre el tejido adiposo y el tejido muscular en el contexto de la caquexia tumoral¹⁰.

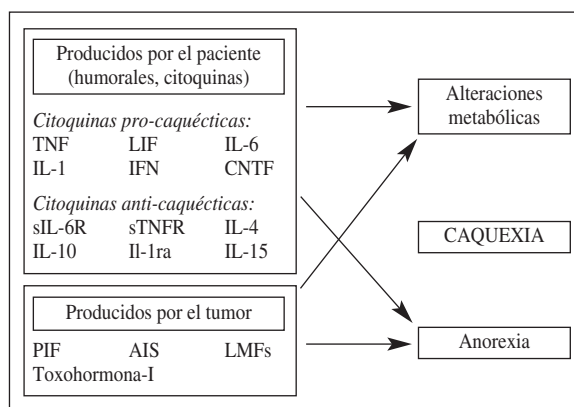


Fig. 2.—Mediadores en el catabolismo del cáncer. La fisiopatología de la caquexia tumoral. Parece cada vez más claro que la suma de dos grandes grupos de factores (producidos por el huésped y/o producidos por el tumor) serían la causa del síndrome. Modificado de la cita 8. TNF: Factor de Necrosis Tumoral-alfa. LIF: Factor Inhibidor de Leucemia. IL1, IL-4, IL-6, IL-10 y IL15: Interleucina-1, 4, 6, 10, y 15, respectivamente. IFN: Interferon-gamma. CNTF: Factor Neurotrófico Ciliar. sIL-6R: receptor soluble de la IL-6. sTNFR: receptor soluble del TNF. IL-1ra: Antagonista del receptor de la IL-1. PIF: Factor inductor de Proteólisis. AIS: Factor Inductor de Anemia. LMFs: Factor movilizador de lípidos.

Valoración del grado de caquexia y del estado de nutrición

En el paciente con cáncer es necesario identificar la desnutrición precozmente para poder tratarla. Para ello se necesitan métodos fáciles de aplicar para el cribado y valoración del estado nutricional del paciente con cáncer y/o con caquexia tumoral.

En relación al *cribado nutricional del paciente con cáncer* y siguiendo la Guía Clínica Multidisciplinar¹¹ podríamos decir que (tras la discusión sobre los métodos de cribado nutricional más utilizados para pacientes adultos, como el MAG, MUST, NRS-2002, OST, MNA y MST*) se recomienda el "Malnutrition Screening Tool" (MST) para los pacientes adultos con cáncer por su sencillez, fiabilidad y validez. Diseñado en Aus-

*Malnutrition Advisory Group (MAG). Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). Nutrition Risk Screening (NRS-2002). Oncology Screening Tool (OST). Mini-Nutritional Assessment (MNA). Malnutrition Screening Tool (MST).

tralia y con dos tipos de preguntas: relacionadas con la pérdida de peso y con la ingesta/apetito. Está validado para pacientes hospitalizados en general y oncológicos ambulatorios en tratamiento radioterápico y con quimioterapia.

Es el primer paso de la valoración nutricional y se debe aplicar a todos los pacientes neoplásicos para detectar los que están en riesgo y prevenir, mediante la intervención adecuada, el inicio o la progresión de la desnutrición. En los pacientes hospitalizados, el cribado debe realizarse inmediatamente después del ingreso y a intervalos regulares durante la hospitalización. En los pacientes ambulatorios el cribado se realizará en la primera visita a radioterapia o quimioterapia. Puede realizarlo el personal de Enfermería (diplomado o auxiliar). Si el resultado es negativo (< 2), se repetirá en cada visita de revisión del tratamiento. Si es positivo se deberá proceder a la realización de una valoración nutricional.

Recientemente Kim et al. han validado un nuevo método denominado MSTC¹² (malnutrition screening tool for cancer) para el cribado nutricional en pacientes hospitalizados con cáncer. Para su elaboración y validación han estudiado 1.057 pacientes con cáncer, empleándose para el cribado las siguientes variables: cambios en la ingesta, pérdida de peso, Índice de Masa Corporal (IMC) y una escala de funcionalidad (la del grupo oncológico americano ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group).

Valoración del estado nutricional del paciente oncológico: Aunque también existen muchos métodos de valoración del estado nutricional actualmente, al hablar de métodos de valoración nutricional para enfermos con cáncer, debe mencionarse la Valoración Global Subjetiva (VGS)¹¹, que aunque se diseñó para pacientes quirúrgicos por Detsky en 1987, se ha empleado con éxito en distintos grupos de pacientes, entre ellos en los de cáncer (Ottery FD, 1994)¹³. Es la prueba más simple de valoración del estado nutricional validada, basándose en la historia clínica del paciente y en el examen físico. Clasifica a los pacientes en: Bien nutridos; Moderadamente desnutridos o con sospecha de Desnutrición; o Severamente desnutridos.

Posteriormente se desarrolló la VGS-Generada por el Paciente (las siglas en inglés son PG-SGA)¹⁴ basándose en la VGS y que ha sido adoptada por el grupo de nutrición oncológica de la asociación americana de dietistas como el método estándar de valoración nutricional de pacientes con cáncer.

El Mini Nutritional Assessment (MNA) se ha utilizado recientemente, asociado a marcadores bioquímicos, para la valoración nutricional y con valor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón metastático. Gioulbasanis et al estudiaron el MNA, hemoglobina, albúmina, proteína C reactiva (PCR), grelina, adiponectina, leptina e IGF-1 en 115 pacientes. Encontrando que después de 38,2 meses de seguimiento el análisis multivariante mostró que la edad, el nº de metástasis, los niveles de leptina y el

MNA tenían una correlación independiente con la tasa de supervivencia¹⁵.

Valoración de la caquexia tumoral: Tras la definición consensuada de caquexia tumoral, se hace necesario dar un nuevo paso, que son los métodos para el diagnóstico y el estadiaje. Es crucial definir qué variables deben ser evaluadas y qué herramientas deben ser las más utilizadas. Además estas variables deben ser cuantificadas y estratificadas según los niveles de cribado, valoración clínica completa e investigación¹⁶.

Los elementos que formen parte del cribado de la caquexia se deberían utilizar como parte de un set mínimo que debe ser útil en todos los casos de caquexia tumoral y en todos los tipos de tumor.

Respecto a la valoración de la caquexia en el cáncer, es muy importante conocer que aunque existen numerosas herramientas para su valoración, apenas existen meta-análisis ni datos contrastados sobre la validez de esos parámetros para la caquexia específicamente. Como ejemplo ilustrativo comentaremos que existe una gran ausencia de estandarización sobre el peso en la historia clínica. La caquexia tumoral se define entre otras variables por la presencia de pérdida involuntaria de peso y mientras que esto parece ser cuantificado de manera sencilla, hay gran disparidad en la manera de valorarlo. La pérdida de peso se gradúa con una serie de puntos de corte de 2%, 5%, 10%, 12%, 15% y 20%. El tiempo en que se ha perdido en 1, 3 o 6 meses. Tampoco se recoge habitualmente si el paciente previamente tenía una situación de obesidad. Es decir que mientras que la intensidad de la pérdida de peso (tasa de pérdida por unidad de tiempo) es crucial para los expertos en nutrición clínica, la fracción de tiempo en que se ha perdido el peso frecuentemente no es recogida en la historia clínica.

Más allá de la valoración del peso está la medida de otras dimensiones de la caquexia incluyendo la pérdida de masa magra, la ingesta alimentaria, los síntomas que hacen que disminuya la ingesta, las alteraciones metabólicas, así como variables de estado físico. Las medidas de cada una de estos apartados requieren validación, además hay que valorar los costes, la disponibilidad y el grado de invasión de los métodos para valorar cada uno de los apartados y si pueden ser usados para el cribado, la valoración o solo para estudios de investigación. De tal manera que Fearon⁶ sugiere que la disponibilidad no es trivial y que cualquiera de los métodos, como la antropometría, la tomografía axial computerizada (TAC), el DEXA o la bioimpedanciometría podrían ser utilizadas para definir la depleción muscular o de masa magra ($<$ del percentil 5º comparado con adultos sanos).

Por último nos parece destacable el trabajo de Prado et al. sobre el valor que tienen las imágenes rutinarias de los TACs, realizados por cualquier motivo a pacientes con cáncer, para la cuantificación de tejido graso y magro, tanto para la interpretación de estudios de composición corporal como para la evaluación específica de un paciente concreto¹⁷.

Tabla I
Frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer según el tipo de tumor (modificada de¹⁸)

Tumor	N.º enf.	Pérdida de peso en los 6 meses previos (%)			Total
		1-5%	5-10%	> 10%	
Ca. gástrico	317	21%	31%	33%	85%
Ca. Páncreas*	111	29%	28%	26%	83%
Ca. Pulmón no micr.	590	25%	21%	15%	61%
Ca. Pulmón microc.	436	23%	20%	14%	57%
Ca Próstata	78	28%	18%	10%	56%
Ca. colon	307	26%	14%	14%	54%
LNH de alto grado	311	20%	13%	15%	48%
Sarcomas	189	21%	11%	7%	39%
L. Ag. no linfoblástica	129	27%	8%	4%	39%
Ca. Mama	289	22%	8%	6%	36%
LNH bajo grado	290	14%	8%	10%	32%

*Datos referidos a los 2 últimos meses.

LNH: Linfoma no Hodgkin; L: Leucemia.

DeWys WD et al. *Am J Med* 1980; 69: 491-497.

Tabla II
Síntomas nutricionales en pacientes ambulatorios con cáncer (modificada de¹⁹)

Síntomas nutricionales en pacientes con cáncer	Todos los pacientes	Pacientes con enfermedad diseminada
Anorexia	54%	59%
Disminución ingesta	61%	67%
Sobrepeso	14%	13%
Normopeso	37%	33%
Peso inferior al normal	49%	54%
Pérdida de Peso:		
– Cualquier %	74%	76%
– < 5%	15%	15%
– del 5-10%	22%	20%
– del 10-20%	26%	27%
– > del 20%	11%	15%

Prevalencia de la desnutrición en el paciente oncológico

Son pocos los trabajos que hacen referencia a la prevalencia de malnutrición a lo largo de la enfermedad neoplásica, a pesar de la gran frecuencia con que aparece la desnutrición en el paciente con cáncer. Los primeros trabajos fueron el del grupo americano ECOG¹⁸ y el de Tchekmedyan de 1995¹⁹. En el primero, Dewys estudió la pérdida de peso en más de 3.000 pacientes oncológicos dividiéndolos en 3 grupos según la frecuencia de pérdida de peso (tabla I), y aunque se le critica que no incluyeran pacientes con tumores de cabeza y cuello que son de los pacientes en que la malnutrición es más frecuente, es un trabajo de referencia. Por su parte Tchekmedyan estudió los síntomas nutricionales en 644 pacientes oncológicos de consultas externas (tabla II), observando que en el 54% de los pacientes había disminución del apetito y que hasta en el 74% podía aparecer de pérdida de peso.

Con estos datos podríamos concluir que en el momento del diagnóstico más del 50% de los pacientes tienen algún tipo de problema nutricional y que más del 75% han tenido pérdida de peso. La malnutrición se presenta con más frecuencia en el cáncer de páncreas y de estómago y con menor frecuencia y severidad de pérdida de peso están las neoplasias de mama o hematológicas y los sarcomas.

En cuanto a datos sobre la malnutrición en los pacientes con cáncer, en España disponemos de los recogidos en el estudio NUPAC (Segura et al.)²⁰. Estudiaron 781 pacientes oncológicos hospitalizados o en régimen domiciliario/ambulatorio, durante los años 2001-2002. Como principal test se utilizó el VSG-PG (Valoración Subjetiva Global Generada por el Paciente), y los resultados mostraron que el 42,25% de los pacientes tenían anorexia, que el 52% presentaba malnutrición severa o riesgo de padecerla y, lo que tal vez sea más importante, que en el 83,6% de los pacientes con cáncer avanzado se requiere algún tipo de intervención nutricional. Otro dato importante que se

recogía en el estudio es la inadecuada concienciación sobre la relevancia del estado nutricional entre los médicos que trabajan con pacientes oncológicos.

Causas de desnutrición en el paciente con cáncer

Existen tres apartados que deben tratarse al describir las causas de desnutrición en el paciente neoplásico y que podemos concretar en: a) causas de desnutrición relacionadas con el tumor, b) con el paciente o c) con los tratamientos oncológicos, teniendo en cuenta que en muchas ocasiones todas las causas pueden estar presentes en un mismo paciente²¹.

Causas de desnutrición relacionadas con el tumor

- *Alteraciones mecánicas o funcionales del aparato digestivo:* los tumores del aparato digestivo o los tumores pulmonares con alto componente mediastínico pueden provocar alteraciones mecánicas y funcionales que afectan a la nutrición del paciente. Los tumores de la esfera otorrinolaringológica inducirán malnutrición por alteración en la masticación (fibrosis) y/o en la salivación (xerostomía), y dolor en la deglución. Los tumores esofágicos van a producir alteración en la nutrición por la disfagia que provocan. Los tumores gástricos tendrán como consecuencia anorexia, saciedad precoz y obstrucción. Los tumores digestivos distales podrán ocasionar cuadros oclusivos intestinales, fístulas, hemorragias, etc.
- *Alteraciones del metabolismo provocadas por el propio tumor:* los tumores provocarán una serie de alteraciones metabólicas, consistentes en:
 - Aumento de la síntesis de proteínas de la fase aguda y catabolismo proteico, que provocan pérdida de masa muscular y visceral. Aumento de la lipólisis y de los triglicéridos circulantes, y disminución de la lipogénesis y de la lipoproteínlipasa, que origina disminución de la masa grasa. La resistencia insulínica, el aumento de la neoglucogénesis, la disminución del glucógeno y el aumento del consumo de glucosa provocan un mayor gasto energético a través de la vía glucolítica y contribuyen a un aumento del gasto energético.
 - Secreción de sustancias caquetizantes: la producción elevada de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el interferón- γ , provoca anorexia, pérdida de peso, pérdida de grasa subcutánea, pérdida de masa muscular, etc.

Causas de desnutrición relacionadas con el paciente

Algunos *hábitos del paciente* están directamente relacionados con el cáncer que padece. El consumo de

tabaco y de alcohol puede continuar después del diagnóstico de la enfermedad, lo que provoca un aumento de los efectos negativos de los mismos, como son la anorexia, la pérdida de apetito y la disminución de la absorción de nutrientes. La anorexia y la caquexia cancerosa son síntomas frecuentes y graves en los procesos neoplásicos avanzados.

Los pacientes oncológicos presentan con frecuencia *alteraciones psicológicas* relacionadas con el cáncer. El diagnóstico de cáncer produce en el paciente sensaciones de miedo, ansiedad y depresión, así como alteraciones del afrontamiento al estrés. Si las reacciones son desadaptativas, se puede llegar a provocar una alteración de la ingesta de alimentos que dará lugar a un deterioro progresivo en la nutrición y en la calidad de vida del paciente.

Causas de desnutrición relacionadas con el tratamiento oncológico

Riesgo nutricional en cirugía

La cirugía puede estar asociada a complicaciones como el dolor, la astenia, la anorexia y las alteraciones del tránsito digestivo, que van a interferir en la alimentación normal del paciente.

La cirugía oncológica puede ser curativa o paliativa, y siempre conlleva un estrés metabólico importante sobre todo en el caso de la cirugía curativa, con un aumento de necesidades de energía y nutrientes.

El paciente oncológico que precisa en algún momento de su tratamiento de una actuación quirúrgica debería encontrarse, en ese momento, en la mejor situación metabólica posible, pues la desnutrición puede alterar la cicatrización de la herida, predisponer a infecciones, interferir en la adaptación y en la rehabilitación postoperatorias, y prolongar la estancia hospitalaria²². En general, las causas de desnutrición relacionadas con el tratamiento quirúrgico son el hipercatabolismo, el ayuno posquirúrgico, el íleo prolongado, las fístulas, el síndrome de malabsorción, la obstrucción intestinal y la atonía gástrica.

Toda la cirugía oncológica del tracto digestivo es diferente y son más numerosas las alteraciones postquirúrgicas que pueden causar desnutrición. Desde la cirugía de tumores de cabeza y cuello con amplias resecciones y plastias que pueden alterar definitivamente la normal masticación-deglución, hasta todas las resecciones esofágicas, gástricas, pancreáticas, hepáticas y biliares, de intestino delgado, colon y recto (tabla III).

Efectos secundarios relacionados con el tratamiento radioterápico

El efecto sobre el estado nutricional de la radioterapia oncológica depende de la localización del tumor, de la extensión y de la dosis administrada y su fraccio-

Tabla III
Causas de desnutrición en la cirugía oncológica del tracto digestivo

<i>Cirugía</i>	<i>Alteraciones</i>
<i>Cirugía de cabeza y cuello</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Alteraciones severas de masticación-deglución. – Xerostomía. – Disfagia motora/mecánica. – Fístulas.
<i>Cirugía esofágica</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Trastornos deglución: reflujo, plenitud, saciedad precoz. – Disfagia. – Estenosis esofagogástricas. – Fístulas: pleurales... – Mediastinitis.
<i>Cirugía gástrica</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Saciedad precoz. – Síndrome Dumping. – Malabsorción B₁₂, Fe, Ca, intolerancia láctea
<i>Resecciones i. delgado</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Diarrea, malabsorción, alteraciones hidroelectrolíticas. – Intolerancia lactosa. – Malabsorción Vitaminas liposolubles, B₁₂, Ca, Fe, Ca, Zn... – Estenosis, fistulas...
<i>Resecciones colon/recto</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Diarreas, alteraciones hidroelectrolíticas. – Malabsorción Vit B₁₂, Ca, Mg, Na, K.
<i>Cirugía hepática/biliar</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperglucemia, encefalopatía, alteraciones hidroelectrolíticas, malabsorción grasa, déficit vitaminas liposolubles, Ca.
<i>Cirugía pancreática</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Malabsorción grasa, proteínas y vitaminas liposolubles, Ca, Mg. – Esteatorrea. – Hiperglucemia/diabetes secundaria. – Fístulas.

namiento. Además, los efectos secundarios dependerán de los tratamientos que haya recibido el paciente con anterioridad o que se administren concomitantemente con la radioterapia como es el caso de la quimioterapia.

Como regla general los efectos aparecen en las dos primeras semanas de comenzar la RT, presentan su pico máximo cuando se han administrado los 2/3 de la dosis total y no suelen desaparecer hasta 2-4 semanas después de haber finalizado el tratamiento. Algunos síntomas (como las alteraciones del gusto y olfato y la xerostomía) pueden tardar varios meses en recuperarse o mantenerse indefinidamente.

Radioterapia en tumores de cabeza y cuello: La radioterapia de los tumores de cabeza y cuello es la que produce más sintomatología, pudiendo dar de forma aguda mucositis orofaríngea muy dolorosa, disfagia con o sin odinofagia, xerostomía, hipo y disgeusia, y alteración o pérdida de olfato. Todo ello dificulta la alimentación oral normal y provoca alteraciones del estado nutricional y, en ocasiones, interrupciones del tratamiento²³. En los pacientes sometidos a quimioterapia concurrente, otros factores como el tabaco, la ingesta de alcohol y la neutropenia aumentan el riesgo de infección local añadida; asimismo, suele existir hipogeusia asociada. La radio-quimioterapia se asocia a un mayor grado de mucositis, y es frecuente perder hasta el 8%-10% del peso corporal²⁴.

La mucositis oral secundaria a la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello, es una toxicidad prácticamente generalizada en los pacientes que la reciben. En esquemas de radioterapia con fraccionamiento alterado la incidencia es del 100% y en pacientes que reciben radioquimioterapia del 89%²³. Es la toxicidad aguda más importante y puede ser limitante de la dosis de radioterapia. El grado de lesión depende de los factores relacionados con el régimen de tratamiento, como el tipo de radiación utilizada, la dosis total administrada, el fraccionamiento y el tamaño del campo de irradiación. Aparece sobre la 2^a-3^a semana desde el inicio del tratamiento y se puede mantener hasta tres semanas después de la finalización del mismo.

Los posibles efectos crónicos son: xerostomía (por fibrosis de las glándulas salivares), pérdida del sabor, caries dental, úlceras, osteorradionecrosis mandibular y trismus (por fibrosis muscular).

En la irradiación torácica, la inclusión del esófago ocasiona esofagitis con odinofagia y disfagia de intensidad variable.

En la radioterapia abdominal o pélvica (estómago, páncreas, colon, recto, cérvix, útero, próstata) los efectos agudos aparecen en función de la localización de la lesión que se irradie: enteritis, colitis, y proctitis agudas, con diarrea, malabsorción, enteropatía "colerética" por efecto irritativo de las sales biliares no reabsorbidas, alteraciones hidroelectrolíticas, y cistitis. De

forma crónica puede causar también diarrea, malabsorción, enterocolitis, úlceras, estenosis, fístula y cuadros suboclusivos²⁵.

Efectos de la quimioterapia sobre el estado nutricional

La aparición de los síntomas y su intensidad dependen de factores como el tipo fármaco empleado, el esquema de tratamiento (mono o poliquimioterapia), la dosis, la duración y las terapias concomitantes, a la vez que de la susceptibilidad individual de cada paciente, en la que influye el estado clínico y nutricional previo²⁶. Los agentes quimioterápicos más tóxicos son los citostáticos, pues al actuar sistémicamente sobre las células de proliferación rápida afectan no solo a las células neoplásicas sino también a células no neoplásicas como las de médula ósea, tracto digestivo, folículo piloso, entre otras.

Los efectos adversos que pueden afectar el estado nutricional del enfermo son numerosos: náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones del gusto, mucositis, pudiendo aparecer enteritis severa con edema y ulceraciones de la mucosa, causante de malabsorción y diarrea, que puede llegar a ser explosiva, muy intensa y con sangre. Los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia son las náuseas y los vómitos, que aparecen en más del 70% de los pacientes. Producen una disminución de la ingesta oral, desequilibrios electrolíticos, debilidad general y pérdida de peso. La mucositis generalmente es de corta duración. Puede causar dolor intenso e impedir o dificultar la ingesta oral. Así mismo también se ha comprobado la existencia de cambios en la composición corporal por efecto de la quimioterapia²⁷.

Consecuencias de la desnutrición en el cáncer

Las consecuencias de la desnutrición de la enfermedad neoplásica, vista como enfermedad de evolución crónica aunque de aparición aguda, se entremezclan con el contenido del capítulo anterior sobre “desnutrición y enfermedad crónica” de la Dra. Alvarez. No obstante trataremos de hacer algunas consideraciones específicas de las consecuencias de la desnutrición en el paciente con cáncer.

La desnutrición produce una disminución de masa muscular que conlleva una pérdida de fuerza que tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional del individuo, aumenta la dependencia de cuidados por terceros y disminuye su calidad de vida. Como consecuencia de la progresiva pérdida de peso aparece la inactividad, que contribuye aún más a disminuir la capacidad funcional del paciente por desarrollo de atrofia muscular. También el diafragma y demás músculos respiratorios sufren atrofia e inducen un deterioro funcional respiratorio. Igualmente se producen alteraciones cardíacas en forma de disminución de la masa miocárdica y del gasto cardíaco.

Tabla IV

Efectos de la desnutrición en el paciente con cáncer

Disminuye síntesis proteica:

- Impide cicatrización heridas quirúrgicas (dehiscencias, eventraciones, fístulas).
- Impide reparación tejidos dañados por RT.
- Impide síntesis enzimas digestivos (malabsorción).

Deteriora sistema inmune:

- Potencia inmunosupresión debida al tratamiento.
- Favorece complicaciones infecciosas.

Disminución de la masa muscular (astenia)

Disminuye el tono vital y aumenta los síntomas depresivos

Deteriora la calidad de vida

Disminuye la tolerancia a los tratamientos oncológicos

Aumento de morbilidad y menor supervivencia

Aumento de los costes sanitarios

La malnutrición energético-proteica en estos pacientes también afecta su inmunocompetencia, afectando principalmente la inmunidad celular y aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, que es una importante fuente de morbilidad en este grupo de pacientes²⁸.

La desnutrición también altera los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la dehiscencia de sutura. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancia que contribuyen a elevar los costes de los tratamientos²⁹.

En definitiva, la desnutrición tiene numerosos efectos sobre el paciente y la familia, que vemos resumidos en la tabla IV.

Efectos de la desnutrición sobre la eficacia del tratamiento oncológico

La desnutrición se asocia, además de a una peor evolución postquirúrgica, a una menor respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia, o a una peor tolerancia a éstas. Las diferencias en la respuesta a la quimioterapia pueden ser el reflejo de que en los pacientes malnutridos la cinética de las células tumorales también esté lentificada, siendo entonces menos sensibles a los agentes quimioterápicos. Por otra parte, la malnutrición impide una adecuada tolerancia a los tratamientos, aumentando la toxicidad de los mismos.

La disminución de proteínas circulantes impide una unión adecuada de los fármacos a éstas, alterando sus periodos de semivida y sus características farmacocinéticas. Además, reducciones del metabolismo oxidativo y del filtrado glomerular puede conducir a una disminución de la acción y a una mayor toxicidad de los citostáticos.

De esta manera podemos decir que existe una complementariedad del tratamiento nutricional y de los tratamientos oncológicos, puesto que aunque existe aún controversia sobre un posible aumento de la supervivencia global por efecto del soporte nutricional, lo que sí existe es una mejor tolerancia a los distintos tratamientos al mejorar el estado nutricional de los pacientes, como por ejemplo en pacientes con cáncer de colon desnutridos que recibieron nutrición parenteral preoperatoriamente³⁰.

En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello donde la desnutrición tiene una elevada incidencia, la interrupción de la radioterapia y por tanto la prolongación del tiempo de tratamiento que ello condiciona puede causar una repoblación tumoral acelerada y disminuir la probabilidad de control tumoral y empeorar el pronóstico³¹.

Efectos sobre mortalidad

En último término, no deben olvidarse los efectos de desnutrición sobre la mortalidad, asociándose la pérdida de peso severa a una menor supervivencia. De hecho, la pérdida de peso es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el cáncer avanzado. Según el Instituto Nacional de Cáncer y la Sociedad Americana de Cáncer, la muerte de 1 de cada 3 pacientes adultos con cáncer está relacionada con la nutrición³², no siendo esta relación tan clara en la edad pediátrica, donde la malnutrición sigue siendo uno de los principales problemas de los niños con cáncer, pero sin tener efecto sobre la supervivencia³³.

Aumento de los costes sanitarios

Las consecuencias de la malnutrición en los pacientes con cáncer referidas anteriormente (desde la disminución de la efectividad de la quimio-radioterapia, el aumento de las toxicidades derivadas de ambas, la disminución de la función muscular, el aumento del riesgo de complicaciones posquirúrgicas, de las estancias hospitalarias, de las consultas a los profesionales y de las prescripciones...) redundarán en un aumento de los costes sanitarios³⁴.

Por todo ello podemos afirmar que el tratamiento oncoespecífico debería administrarse junto a la intervención nutricional, aunque todavía existen controversias en la literatura en relación con el impacto que el efecto del soporte nutricional ejerce en la supervivencia global del paciente oncológico³⁵.

Relaciones entre estado nutricional y calidad de vida

Respecto a la calidad de vida, existen cuatro factores fundamentales que la definen y que deben tenerse en cuenta en su valoración: bienestar físico, funcional, emocional y social. El bienestar físico y funcional está

relacionado con la ausencia de sintomatología y de *discomfort*, así como con las capacidades funcionales de la persona. El bienestar psicológico y social está relacionado con los aspectos emocionales y las necesidades de la persona en este ámbito, y con las relaciones sociales.

Son muchos los factores que afectan a la calidad de vida del paciente oncológico, entre ellos la larga evolución de la enfermedad, la agresividad de los tratamientos y las complicaciones secundarias a los mismos. Todo ello origina dolor, ansiedad, afectación del estado general y de la funcionalidad, disminución o dificultad para una alimentación adecuada y favorece la desnutrición, junto con una dependencia hospitalaria que dificulta la reanudación de los hábitos de vida previos.

La desnutrición asociada al cáncer puede evolucionar a la caquexia cancerosa, influyendo enormemente en el deterioro de la calidad de vida por la debilidad muscular, la astenia, la alteración de la movilidad, los cambios en los hábitos sociales, el aumento de los síntomas depresivos, la apatía y las alteraciones en la imagen corporal, entre otros factores.

La propia pérdida de peso inducida por el cáncer provoca un cambio de imagen corporal que agudiza aún más los sentimientos depresivos y de pérdida de control. El grupo de Ravasco ha demostrado que el 2.º factor en importancia de cara a la valoración de la calidad de vida es el deterioro del estado nutricional, solo superado por el estadio tumoral; de manera que el % de influencia sobre la calidad de vida del paciente fue del 30% la localización del tumor, el 30% la pérdida de peso, el 20% la ingesta, el 10% la quimioterapia, el 6% la cirugía, el 3% la duración de la enfermedad y el 1% el estadio tumoral³⁶.

De hecho, con la desnutrición aumenta el riesgo de complicaciones, disminuye el tiempo libre de síntomas y de vida independiente del centro hospitalario, contribuyendo aún más al deterioro de su calidad de vida. Al poco tiempo de iniciar un aporte nutricional adecuado el tono vital mejora y la sensación de debilidad tiende a desaparecer, lo que contribuye a mejorar la sensación de bienestar del paciente. Sin embargo, los efectos beneficiosos sobre la calidad de vida van a depender del estado basal del paciente y de lo avanzado de su enfermedad.

Objetivos del soporte nutricional en el cáncer

Objetivos de la intervención nutricional en el paciente con cáncer

Los objetivos fundamentales de la intervención nutricional en el paciente oncológico son:

- Evitar la muerte precoz secundaria a la propia desnutrición.
- Disminuir las complicaciones.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los objetivos secundarios serían:

- Mejorar la respuesta del tumor a la terapia.
- Prolongar la supervivencia debido a lo anterior.
- Reducir las complicaciones de los tratamientos.
- Disminuir la estancia en el hospital.

Para lograr estos objetivos, la intervención nutricional engloba varias opciones que deben individualizarse para cada paciente. En todo caso la atención nutricional debe ser precoz y formar parte del tratamiento global del paciente oncológico. Si se clasifica el apoyo nutricional según su agresividad y complejidad, se incluyen las siguientes categorías:

- Recomendaciones nutricionales o consejo dietético.
- Nutrición artificial:
 - Nutrición enteral oral o suplementación.
 - Nutrición enteral por sonda.
 - Nutrición parenteral.
- Valoración de la posible adición de fármacos relacionados con la estimulación del apetito, la inhibición de citoquinas, con acción anabolizante, y otros.

Requerimientos nutricionales (calóricos/proteicos) en los pacientes oncológicos

A la hora de instaurar un soporte nutricional en el paciente con cáncer, la calidad de la fórmula a emplear no varía sustancialmente respecto a cualquier otro enfermo, pero sí que habrá que tener en cuenta que presenta alteraciones en el metabolismo de los principios inmediatos que obligan a variar la calidad y la cantidad de los mismos, sobre todo en el caso de la presencia de caquexia en cualquiera de sus fases (desde preaquexia hasta caquexia refractaria).

Para el cálculo de los requerimientos nutricionales el método ideal sería la calorimetría indirecta, ya que las fórmulas habituales (que no obstante son las que se emplean en la clínica diaria), incluida la de Harris-Benedict, no son correctas para estos pacientes con un hipermetabolismo y composición corporal alterada. En este sentido se propone el aporte calórico del 130% del gasto energético en reposo cuando el peso actual esté entre el 90-120% del peso ideal. Y subiendo el aporte de calorías al 150% de lo calculado si el peso es inferior al 90% del peso ideal. De forma general en la literatura se recomiendan entre 30-40 kcal/kg/día según el peso previo del paciente.

El aporte proteico debe ser amplio, toda vez que la prioridad del soporte nutricional es el mantenimiento o repleción de la masa magra, teniendo prioridad el aporte proteico sobre el calórico si es preciso limitar el volumen de la fórmula nutricional. Se recomienda que si la masa magra corporal está conservada se aporten 1-1,5 g/kg/día de proteínas, que podría elevarse hasta 1,5-2,0 g/kg/día si hay depleción proteica previa.

En relación al aporte de micronutrientes, suelen ser similares a las de otros pacientes, y aunque se han descrito alteraciones específicas de algunos nutrientes

(como selenio, cobre...) no son bien conocidas y no hay recomendaciones al respecto. Debemos comentar que algunos tratamientos quimioterápicos se asocian a déficits o alteraciones del metabolismo de algunos micronutrientes como por ejemplo: el uso del 5-fluoruracilo se asocia a déficit de vitamina B₁₂; el Cisplatino con el aumento de la excreción urinaria de cationes divalentes, sobre todo magnesio; el metrotexato provoca una inhibición del folato. Y todas estas situaciones obligan a la administración de suplementos³⁷.

Otro apartado serían las necesidades de algunos nutrientes considerados cuasi fármacos en el paciente con cáncer y que trataremos más adelante, como algunos aminoácidos, los ácidos grasos ω -3, etc.

Estrategia del tratamiento de la desnutrición en el paciente oncológico (consejo dietético, suplementación oral y nutrición artificial)

La instauración de cualquier tipo de tratamiento nutricional debe ser precoz y formar parte del plan de tratamiento de estos pacientes, incluso en aquellos que inicialmente presentan un buen estado de nutrición. Se han propuesto diversas estrategias nutritivas para intentar combatir la desnutrición y evitar o disminuir la presencia de caquexia. Revertir el proceso catabólico de los pacientes neoplásicos sigue siendo un desafío, en parte, por su complejidad y, también, por el incompleto conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables. Si bien habitualmente, para incrementar la ingesta de nutriente se adoptan medidas encaminadas a controlar los síntomas que la disminuyen o a administrar los nutrientes por las vías más adecuadas a las alteraciones patológicas existentes, no está tan claro que en el caso del cáncer ello sea realmente tan lineal³⁸.

Recomendaciones dietéticas generales

Siempre que se pueda utilizar la vía oral, el consejo dietético debería ser la primera opción. En la mayoría de los casos, las modificaciones dietéticas están encaminadas a controlar los síntomas producidos por el propio tumor o por los tratamientos oncológicos. La dieta del paciente con cáncer debe seguir las normas de una alimentación saludable, equilibrada, variada, apetecible y suficiente.

En una primera fase, el esfuerzo debe encaminarse a que el paciente reciba una información nutricional básica y unas recomendaciones dietéticas dirigidas a la realización de una dieta tradicional saludable, adecuada a sus necesidades, gustos y sintomatología.

Consejos generales para planificar la dieta:

- Planificar horarios para realizar cinco o seis ingestas al día en un ambiente agradable y con tiempo suficiente para comer.

Tabla V
Recomendaciones dietéticas para el control de síntomas asociados al tratamiento del paciente con cáncer.
(Tomada de la Guía Multidisciplinar sobre el manejo de la nutrición en el paciente con cáncer)³⁹

	<i>Reparto horario</i>	<i>Textura</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Sabores</i>	<i>Generalidades</i>
<i>Anorexia</i>	Tomas fraccionadas. Mayor aporte cuando hay más apetito.	Adecuar para evitar la fatiga.	Según preferencias.	Individualizar.	Condimentar al gusto. Aumentar la densidad calórica de los platos.
<i>Alteraciones gusto/olfato</i>	Individualizar.	Individualizar.	Evitar temperaturas extremas.	Potenciar los sabores dulces en general.	Si hay ageusia, aumentar la condimentación.
<i>Náuseas/vómitos</i>	Fraccionar las tomas.		Alimentos fríos o a temperatura ambiente	Evitar los ácidos	Alimentos “secos” y poco condimentados. Evitar los líquidos durante las comidas. Evitar las grasas.
<i>Disfagia</i>	Fraccionar las tomas.	Pastosa. Triturar los sólidos espesantes para líquidos.	Evitar temperaturas extremas	Individualizar.	Uso de salsa para facilitar la deglución. Posición correcta.
<i>Diarrea</i>	Fraccionar las tomas.	Suprimir la fibra insoluble	Evitar temperaturas extremas	Retirar el azúcar	Suprimir especias e irritantes. Suprimir la leche y sus derivados. Hidratar adecuadamente.
<i>Estreñimiento</i>	Individualizar.	Incrementar la fibra.	Al gusto.	Al gusto.	Líquidos abundantes. Incrementar la actividad física.

- Dado que las pequeñas cantidades se toleran mejor, asegurar una elevada concentración nutricional en pequeños volúmenes.
- Respetar las apetencias del paciente en cuanto a la presentación y la preparación de los platos.

Recomendaciones dietéticas para el control de la sintomatología asociada

Frecuentemente, el paciente presenta sintomatología asociada (anorexia, náuseas y vómitos, etc.) derivada de la propia patología o de las complicaciones de los tratamientos a los que está sometido. Estas complicaciones dificultan que el paciente consiga una ingesta adecuada (tabla V).

Si la alimentación tradicional no es suficiente, se puede completar o sustituir por la llamada alimentación básica adaptada (ABA) que, elaborada por la industria farmacéutica, es una alimentación modificada en textura y sabor, de fácil preparación, valor nutricional específico y determinado, que mantiene el aspecto de la nutrición casera, y que puede ayudar al paciente oncológico a conseguir el objetivo nutricional.

Cuando el consejo dietético no es suficiente, se debe pasar al estadio superior de soporte nutricional. El consejo dietético personalizado y los suplementos orales incrementan la ingesta dietética y previenen la pérdida

de peso asociada al tratamiento oncológico y a las interrupciones no planificadas del mismo.

Suplementación enteral por vía oral

Es el primer paso dentro de la Nutrición Artificial. La utilización de suplementos por vía oral sumado al cuidado habitual en pacientes con cáncer pretende incrementar la ingesta oral de energía y de diversos nutrientes, tales como proteínas, vitaminas, minerales o elementos traza, con la finalidad de prevenir los efectos adversos relacionados con un estado nutricional deficitario. De hecho, en el caso concreto de estos pacientes con cáncer, los objetivos de la suplementación nutricional engloban desde la mejor tolerancia al tratamiento, la prevención o corrección de las deficiencias nutritivas, la mejora del peso corporal, hasta la mejoría en la calidad de vida.

Si valoramos las Guías de la ESPEN, en general, el primer producto que se emplea en los pacientes con cáncer son las *fórmulas estándares* (grado de recomendación C). En los pacientes perioperatorios no hay recomendación de fórmulas hidrolizadas, y sí de el uso de dietas de NE poliméricas (evidencia C). Pero puede ser que experimenten un aumento de las necesidades de proteínas o de energía, especialmente si existe anorexia, sensación de saciedad precoz y mala tolerancia al

volumen, en cuyo caso es preferible la administración de fórmulas energéticas (> 1,2 kcal/ml) e hiperproteicas (> 20% de proteínas). Se deben emplear suplementos completos para asegurar el aporte necesario de electrolitos, elementos traza y vitaminas⁴⁰. Evidentemente, si existen patologías concomitantes con el cáncer, hay que considerar la indicación de una fórmula específica para dicha patología.

A continuación comentaremos la utilización de diferentes tipos de suplementos orales enriquecidos con nutrientes específicos que se han empleado en el tratamiento oral de pacientes con cáncer, como arginina, nucleótidos, ácidos grasos ω -3, glutamina, aminoácidos ramificados, leucina, β -hidroximetilbutirato (HMB), y otros.

En pacientes oncológicos tratados con cirugía se han empleado fórmulas específicas enriquecidas con *farmacónutrientes* como la arginina, los ácidos grasos omega 3 y los nucleótidos, y la evidencia disponible dice que son recomendables durante los 5-7 días previos a la intervención de cirugía por cáncer de cabeza y cuello (CCC) (laringuectomía, faringuectomía) y de cirugía mayor abdominal (esofagectomía, gastrectomía, pancreatoduodenectomía) e independientemente del estado nutricional del paciente (grado de recomendación A); y durante los 5-7 días después de la intervención (grado de recomendación C)⁴⁰. En un grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello poscirugía, la utilización de una fórmula enriquecida en *inmunonutrientes* (con arginina y glutamina) mejoró los niveles de proteínas séricas y tuvieron una menor tasa de mucositis asociada a la radioterapia⁴¹.

El empleo de la glutamina se basa en que es un aminoácido usado como fuente energética y de nitrógeno por células de división rápida, y por esta razón el paciente con cáncer puede tener deficiencias del mismo y contribuir a deterioro de la inmunidad, de la integridad de las membranas de la mucosa intestinal y contribuir a la caquexia cancerosa. Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que su aporte en suplementación enteral y parenteral es bien tolerado y sin complicaciones. Mejora el metabolismo y la situación clínica del paciente sin incrementar el crecimiento tumoral. Parece que ayuda a la eficacia del tratamiento radioquimioterápico y reduce la toxicidad de algunos tejidos (mucositis), aunque su eficacia final aún está por ser demostrada. Su eficacia es más manifiesta en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea⁴².

En cuanto al empleo de arginina como suplementación nutricional, ya hemos visto que las Guías europeas reconocen su beneficio, en el contexto de una fórmula inmunomoduladora, en el perioperatorio de pacientes con CCC y abdomen, mostrándose una disminución de las complicaciones postquirúrgicas y una menor estancia hospitalaria. Recientemente un estudio prospectivo y controlado en pacientes malnutridos con CCC y suplementados con una fórmula enriquecida en arginina han mostrado un significativo aumento de la supervivencia a largo plazo comparados con el grupo

control, sugiriendo el papel de la arginina en el tratamiento de pacientes con cáncer⁴³.

Aminoácidos ramificados (AAR) y cáncer: Se basa su uso en que son reguladores de la síntesis y degradación proteica y además son fuente de energía para el músculo y otros tejidos. Además son precursores de Glutamina y de Alanina. Los datos en pacientes con cáncer se basan sobre todo en hepatocarcinoma, donde se ha visto que la suplementación con AAR redujo la estancia hospitalaria y se logró una recuperación de la función hepática más rápida, con mejoría de la calidad de vida⁴⁴.

En este grupo de aminoácidos es destacable el reciente y elegante trabajo de Nicolas Deutz sobre cinética de proteínas en pacientes con cáncer con una nueva fórmula hiperproteica enriquecida en leucina (administrando 40 g de proteínas y enriquecida con 10% de leucina libre), donde demuestran que la ingestión de esta fórmula frente a la fórmula control (de composición estándar) estimula la síntesis proteica (aumentando la tasa fraccional de síntesis proteica muscular) de manera significativa frente al grupo control ($p = 0,02$). Además demuestran que la resistencia al anabolismo proteico que aparece en pacientes oncológicos puede ser sobrepasada con una fórmula específica⁴⁵. En relación a la utilización de HMB comentaremos el trabajo de Eubanks con una mezcla de HMB (3 g/día), arginina (14 g/día) y glutamina (14 g/día) en pacientes con cáncer avanzado durante 24 semanas, encontrando aumento de la masa libre de grasa en los pacientes tratados frente al grupo control con dieta isonitrogenada, y atribuyendo este aumento de masa libre de grasa al efecto de HMB sobre la menor tasa de destrucción proteica y a la mejoría de la síntesis proteica observada con arginina y glutamina⁴⁶.

Suplementación con ácidos grasos ω -3 (AG ω 3): El ácido eicosapentaenoico (EPA) es un ácido graso poliinsaturado de la familia omega-3, abundante en los aceites de pescado, que puede contribuir a normalizar algunas de las alteraciones metabólicas observadas en la patogenia de la anorexia-caquexia del paciente neoplásico. A nivel experimental, el EPA inhibe el crecimiento de tumores en ratas, tiene un efecto protector sobre el desarrollo y la progresión de distintos modelos tumorales y actúa como un agente contra-regulador de los mediadores de la caquexia, TNF- α , IL-1, IL-6, factor inductor de la proteólisis y factores de movilización de lípidos. En animales de experimentación, el pre-tratamiento con 0,5 g/kg de EPA consiguió abolir los efectos caquéticos del factor inductor de la proteólisis y eliminar la pérdida de peso⁴⁷. No obstante, se ha sugerido que por sus efectos inmunosupresores el EPA podría, en determinadas circunstancias, ser perjudicial. En animales se ha demostrado que la administración de EPA, más que producir una inmunosupresión generalizada, modularía la respuesta del sistema inmune. Tendría efectos beneficiosos en condiciones de inflamación sin producir efectos nocivos en la respuesta antigénica específica.

Los estudios iniciales de suplementación con aceite de pescado o con EPA aislado en pacientes con cáncer con gran pérdida de peso arrojaron datos prometedores. Los beneficios de los pacientes incluyeron preservación de masa magra, aumento de actividad física, mejoría del apetito y ganancia de peso^{48,49}. Sin embargo, estos estudios fueron generalmente pequeños, no aleatorizados y no controlados. Posteriormente se realizaron ensayos clínicos amplios, aleatorizados y controlados que no demostraron beneficios del EPA sobre el placebo^{50,51}. Y una revisión sistemática Cochrane de Dewey⁵² empañó el entusiasmo del EPA como terapia anti-cauética.

Sin embargo, la revisión sistemática española de la literatura de Colomer en 2007⁵³, muestra una mejoría en varios parámetros clínicos, bioquímicos y de calidad de vida con los suplementos orales enriquecidos con ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y llegó a las siguientes conclusiones:

- Son beneficiosos para los pacientes con cáncer avanzado y pérdida de peso, y están indicados en los tumores de páncreas y del aparato digestivo superior.
- Favorecen el aumento de peso y de apetito, la mejoría de la calidad de vida y la disminución de la morbilidad postquirúrgica.
- La dosis recomendada es superior a 1,5 g/día de EPA.
- La administración de fórmulas con un bajo aporte de grasas durante un periodo mínimo de ocho semanas permite obtener una mejor tolerancia.
- En la mayoría de los estudios analizados, la tolerancia era mejor cuando los AG ω 3 formaban parte de una fórmula nutricional que cuando se administraban en forma de cápsulas concentradas.

Esta situación ha cambiado hacia una visión más positiva del papel de los AG ω 3 en el cáncer, a raíz de diversos trabajos de los últimos 3 años que apuntan hacia potenciales beneficios del EPA para atenuar la pérdida de masa magra así como lograr mantenerla o aumentarla^{54,55,56}. Mostrando efectos positivos de la suplementación con EPA, incluyendo ganancia, mantenimiento o menor pérdida de masa magra que los correspondientes grupos de control. La revisión de Murphy⁵⁴ discute acerca del diferente diseño de estos últimos trabajos respecto a los primeros y cómo estas diferencias pueden explicar la discrepancia entre los primeros trabajos de n° pequeño y no aleatorizados, los siguientes trabajos de mayor n° de pacientes y aleatorizados y estos últimos con los diseños más actualizados. Sobre todo en relación a cuatro puntos: a) valorar el cumplimiento del estudio por parte de los pacientes, b) a la medición de la concentración de EPA-fosfolípidos, c) la valoración adecuada de la masa magra y d) por último, el momento de la intervención nutricional que debe ser lo más precoz posible o en fase de precaquexia. Concluyendo que sobre la base de estos estudios se

recomiendan varios puntos a tener en cuenta en futuros ensayos clínicos o en la práctica clínica si se van a utilizar los EPA:

- Ofrecer al paciente un formato adecuado para aportar el EPA (cápsulas, líquidos, fórmula enteral o parenteral) pero que ayude al paciente a lograr un adecuado cumplimiento.
- Los estudios deben estratificar los seguimientos de acuerdo a los niveles de EPA-fosfolípidos.
- Las imágenes de TAC debería incorporarse a la historia clínica como una medida adecuada de la masa muscular esquelética (como parte de la masa magra).
- Finalmente, la suplementación con EPA puede ser más efectiva si se administra “más pronto que más tarde”, cuando la pérdida de músculo ya está acelerada.

Nutrición Enteral (NE) por sonda

Cuando el paciente oncológico ingiere menos del 50% de sus requerimientos durante más de cinco días consecutivos o si presenta una desnutrición moderada-grave se puede valorar la administración de NE a través de sonda. Los criterios de elección del tipo de fórmula son los mismos que en el caso de los suplementos orales, aunque en este caso el sabor no es tan importante.

En las situaciones que interfieren con la deglución, como el cáncer esofágico o de cabeza y cuello, o si se espera una mucositis grave como efecto secundario del tratamiento antineoplásico (Radioterapia o Radio-Quimioterapia) sobre el área de cabeza-cuello y esófago, la administración de la NE puede realizarse a través de una sonda nasogástrica o de cualquier tipo de ostomía (grado de recomendación C). Como generalmente la nutrición suele administrarse durante un periodo superior a 3-4 semanas, en general la vía más recomendable sería una gastrostomía. En la elección de la vía de acceso para NE se debe considerar no sólo la duración prevista de la nutrición, sino también el riesgo de broncoaspiración. La aparición de una mucositis oral y esofágica tras un tratamiento radioterápico también hace más recomendable la ostomía (grado de recomendación C), ya que frecuentemente la mucositis puede estar presente hasta cuatro semanas después de finalizado el tratamiento radioterápico. (Guías ESPEN)⁴⁰.

La vía de acceso enteral más adecuada para los pacientes con CCC sería la gastrostomía, ya que aunque tienen mucha dificultad con la ingesta oral, normalmente tienen un tracto gastrointestinal inferior funcional. Senft et al en un estudio prospectivo de 212 pacientes con CCC que fueron asignados a nutrición oral o a NE mediante gastrostomía antes del inicio del tratamiento radioterápico, demostraron una mejoría en la calidad de vida de aquellos pacientes con gastrostomía de alimentación⁵⁷.

Lee et al. realizaron un estudio prospectivo de 100 pacientes con CCC que recibían tratamiento nutricional enteral por SNG o gastrostomía de alimentación. El peso mantenido en cada uno de los grupos de estudio fue aproximadamente el mismo, pero la gastrostomía permitía al paciente una mayor movilidad, era más aceptable estéticamente y ofrecía una mejor calidad de vida⁵⁸. La colocación de una gastrostomía endoscópica percutánea antes de iniciar el tratamiento oncológico podría ayudar a minimizar la pérdida de peso, las deficiencias nutricionales, la deshidratación y el número de hospitalizaciones⁵⁹.

La sonda nasointestinal puede ser una sonda nasogástrica o nasoduodenal y la ostomía puede ser una gastrostomía o una yeyunostomía colocada durante el acto quirúrgico [que, en la mayoría de los casos, el paciente mantendrá tras el alta hospitalaria para continuar con la NE en su domicilio (NED)] o fuera del procedimiento quirúrgico mediante técnicas menos invasoras, como la endoscopia o las técnicas radiológicas. En los casos de cirugía oncológica en los que se establece una anastomosis en el tracto gastrointestinal proximal, la NE se debe administrar distalmente al punto de la anastomosis (grado de recomendación B). En este caso, es conveniente iniciar la nutrición de manera continua y a mínima velocidad (10-20 ml/hora) y progresar en la velocidad de administración según el grado de tolerancia y la situación de cada paciente en particular hasta alcanzar los requerimientos deseados, en ocasiones a los tres o cuatro días del inicio de la NE. La mayor o menor precocidad en el inicio de la NE postquirúrgica dependerá del tipo de cirugía y de los diferentes equipos quirúrgicos⁶⁰.

Nutrición Parenteral (NP)

La administración de soporte nutricional por vía parenteral es una de las facetas más controvertidas del tratamiento de los pacientes oncológicos no quirúrgicos en todo el mundo. La NP ofrece la posibilidad de aumentar o asegurar el aporte adecuado de nutrientes en pacientes en los que la ingesta oral normal es inadecuada y el aporte por NE no es posible, está contraindicado o no es aceptado por el paciente.

La ESPEN ha desarrollado unas guías de práctica clínica sobre las recomendaciones de NP en el paciente con cáncer⁶¹, basándose en datos de los últimos 30 años y compartiendo en gran parte las mismas recomendaciones que las guías ESPEN para NE en oncología.

La desnutrición y la caquexia aparecen muy frecuentemente en pacientes con cáncer y son indicadores de peor pronóstico y, *per se*, responsables de un aumento de morbilidad y mortalidad. Muchas indicaciones para NP son similares a las de NE, pérdida de peso o reducción de la ingesta de más de 7-10 días, pero solo aquellos que por cualquier razón no pueden alimentarse oral o enteralmente son candidatos a recibir NP.

En situaciones de NP prevista para un corto espacio de tiempo se puede recomendar una fórmula nutricional

estándar, pero en pacientes caquéticos que reciben nutrición parenteral durante varias semanas se puede recomendar una relación elevada de grasa/glucosa (recomendación C), ya que estos pacientes mantienen una alta capacidad para oxidar la grasa. La respuesta nutricional limitada a la NP en estos pacientes refleja más la presencia de las alteraciones metabólicas características de la caquexia oncológica que la inacción de la NP.

La NP Perioperatoria solo se recomienda en pacientes malnutridos si la NE no es posible (recomendación A). En pacientes oncológicos no quirúrgicos bien nutridos no se recomienda la NP rutinaria, ya que no ofrece ventajas y se asocia con aumento de morbilidad (recomendación A). Por el contrario, sí se ha demostrado beneficio de la NP en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas (recomendación B). La NP durante corto espacio de tiempo es aceptada habitualmente en pacientes oncológicos con complicaciones gastrointestinales agudas derivadas de la quimio y radioterapia. La NP prolongada, o en el domicilio (NPD), podrá ser una opción de manejo en pacientes con una enteropatía aguda subaguda o crónica.

En pacientes con cáncer terminal incurable la NPD puede ser recomendada en aquellos pacientes hipofágicos o sub/obstruidos, si hay un adecuado estado funcional, y si se supone que la muerte por desnutrición sería previa a la muerte por la evolución de la enfermedad neoplásica.

Consideraciones finales

El empleo del soporte nutricional en pacientes con cáncer ha evolucionado desde hace 40 años; tanto la nutrición enteral como la parenteral están en estos momentos integradas dentro de la estrategia oncológica con el objetivo de hacer la cirugía, la quimio y radioterapia más toleradas y efectivas. Esto requiere un mayor conocimiento del inherente riesgo de desnutrición y caquexia por los cirujanos, oncólogos y radioterapeutas, así como de la importancia de implementar una política de cribado nutricional en los pacientes con cáncer y proponer un soporte nutricional en conjunto con las drogas y tratamientos oncológicos.

Actualmente podríamos decir, siguiendo a Bozzetti⁶², que existen cuatro áreas de intervención nutricional que van paralelas a la evolución del paciente con un cáncer: La nutrición perioperatoria en el paciente que se va a realizar cirugía; la nutrición artificial permisiva o complementaria en pacientes que reciben quimio y/o radioterapia; la nutrición parenteral que puede ser total (en pacientes afágicos-obstruidos-incurables); o la NP suplementaria (en pacientes anoréxicos con gran pérdida de peso).

Finalmente, y ya que el cáncer es una enfermedad muy común y que los progresos en los tratamientos oncológicos están cambiando su historia natural, con cada vez más pacientes entrando en una fase crónica e incurable, donde la nutrición es determinante para su supervivencia, podemos esperar una demanda cre-

ciente del soporte nutricional en todas sus formas en los pacientes oncológicos.

Referencias

1. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Suppl. 3): 30-36.
2. Perez C. Dieta y carcinogénesis: ¿hasta donde llega la evidencia? *Nutrición Clínica* 2002; 22: 19-21.
3. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *NEJM* 2003; 348: 1625-1638.
4. Tisdale MJ. The "cancer cachectic factor". *Support Care Cancer* 2003; 11: 73-78.
5. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la Caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006, 21 (Suppl. 3): 4-9.
6. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
7. Fearon KCH. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med* 2011; 365: 565-567.
8. Argilés JM, Busquets S, Toledo M, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 263-268.
9. Das SK, Eder S, Schauer S, Diwoky C, Temmel H, Guertl B, et al. Adipose Triglyceride Lipase Contributes to Cancer-Associated Cachexia. *Science* 2011; 333: 233-238.
10. Fearon KCH. Cancer Cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med* 2011; 365: 565-567.
11. Alvarez J, Muñoz D, Planas M, Rodríguez I, Sánchez P, Seguí MA. Cribado y valoración del estado nutricional en el cáncer. *Nutr Hosp* 2008; 1 (Suppl. 1): 24-25.
12. Kim J-Y, Wie G-A, Cho Y-A, Kim S-Y, Kim S-M, Son K-H et al. Development and validation of a nutritional screening tool for hospitalized cancer patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 724-729.
13. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patients: the new field of nutritional oncology. *Semin Oncol* 1994; 21: 770-8.
14. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored patients generated subjective global assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 65: 779-85.
15. Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z et al. Lung cancer Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: Interrelations and associations with prognosis. 2011; 74: 516-520.
16. Baracos VE. Pitfalls in defining and quantifying cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 71-73.
17. Prado CMM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 269-275.
18. Dewys WG, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology group. *Am J Med* 1980;69:491-497.
19. Tchekmedyian N. Cost and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology* 1995; 9 (Suppl.): 79-84.
20. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugabeitia L, Carulla J, De las Peñas R et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 801-14.
21. García-Luna PP, Parejo J, Pereira JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 3): 10-6.
22. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358: 1487.
23. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66: 253-62.
24. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1789.
25. Kokal WA. The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* 1985; 55 (Suppl. 1): 273-278.
26. Thuluvath PJ, Triger DR. How valid are our reference standards of nutrition? *Nutrition* 1995; 11: 731-733.
27. Harvie MN, Campbell IT, Thatcher N, Baildam A. Changes in body composition in men and women with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) undergoing chemotherapy. *J Hum Nutr Diet* 2003; 16: 323-326.
28. Valero Zanut MA, León Sanz M, Celaya Pérez S. Nutrición y Cáncer. En: Celaya Pérez S. Tratado de Nutrición Artificial. Grupo Aula Médica. Madrid 1998.
29. O'Gorman P, Macmillan DC, AcArdle CS. Impact of weight loss, appetite and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998; 32: 76-80.
30. Vitello JM. Nutritional assessment and the role of preoperative parenteral nutrition in the colon cancer patient. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 183-194.
31. Budihna M, Skrk J, Smid L et al. Tumor cell repopulation in the rest interval of split course radiation treatment. *Strahlenther Onkol* 1980; 156: 402-8.
32. Cancer Facts & Figures – 1999- Atlanta, GA: *The American Cancer Society* 1999; 1-36.
33. Yaris N, Akyuz C, Coskun T, Kutluk T, Buyukpamukcu M. Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 35-39.
34. Stratton RJ, Kong CL, Stroud MA, Jackson AA, Elia M. Malnutrition Universal Screening Tool predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr* 2006; 95: 325-30.
35. Pardo Masferrer J. Intervención nutricional en el paciente oncológico agudo. Introducción. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria* 2004; 24 (Suppl. 1): 68-70.
36. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12: 246-52.
37. Ramírez MA, Cambor M, García-Peris P. Nutrición y Cáncer. En: Tratado de Nutrición. Tomo IV. A. Gil. Ed. Medica Panamericana. Madrid. 2010. Tomo IV, pp. 547-565.
38. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 3): 27-36.
39. Álvarez J, Muñoz D, Planas M, Rodríguez I, Sánchez P, Seguí MA. Criterios de intervención nutricional: objetivos, indicaciones y evidencias. *Nutr Hosp* 2008; 1 (Suppl. 1): 26-33.
40. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-59.
41. Izaola O, de Luis D, Cuellar L, Terroba MC, Ventosa M, Martín T et al. Influence of an immuno-enhanced formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck cancer. *Nutr Hosp* 2010; 25: 793-796.
42. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P et al. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* 2010; 49: 197-210.
43. Buijs N, Van Bokhorst MAE, Langius JAE et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1151-1156.
44. Choudry H A, Karinch A M, Souba WW. Branched-Chain Amino Acid-Enriched Nutritional Support in Surgical and Cancer Patients. *J Nutr* 2006; 136: 314-318.
45. Deutz NEP, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr* 2011; 30: 759-768.

46. Eubanks P, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of b-hydroxy-b-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2020; 183: 471-479.
47. Beck SA, Smith KL, Tisdale MJ: Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Res* 1991; 51: 6089-6093.
48. 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; 90: 996-1002.
49. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC . Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000; 36: 177-184.
50. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3401-3407.
51. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2469-2476.
52. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I . Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst* 2007. Rev 1: CD004597.
53. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García de Lorenzo A, Zarazaga A et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97: 823-31.
54. RA Murphy, E Yeung, VC Mazurak, M Mourtzakis. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *British Journal of Cancer* 2011; 105: 1469-1473.
55. Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, Byrne M, Moore J, Brannelly N, McHugh A, McCormack D, Flood P. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 249: 355-363.
56. Weed HG, Ferguson ML, Gaff RL, Hustead DS, Nelson JL, Voss AC. Lean body mass gain in patients with head and neck squamous cell cancer treated perioperatively with a protein- and energy-dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid. *Head Neck* 2011; 33: 1027-1033.
57. Senft M, Fietkau R. The influence of supportive nutritional therapy via PEG on the quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer* 1993; 1: 272-5.
58. Lee JH, Machtay M, Unger LD y cols. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 871.
59. Raykher A, Russo L, Schattner M, Schwartz L, Scott B, Shike M. Enteral nutrition support of head and neck cancer patients. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 68-73.
60. Colomer R, García de Lorenzo A, Mañas A. Guía clínica multidisciplinar sobre el manejo de la nutrición en el paciente con cáncer. *Nutr Hosp* 2008 (Suppl. 1).
61. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445-454.
62. Bozzetti F. Nutritional support in oncologic patients: Where we are and where we are going. *Clin Nutr* 2011; 30: 714-717.

Manejo de los pacientes con disfagia

P. García-Peris, C. Velasco y L. Frías Soriano

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital G. U. Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

La disfagia es un síntoma altamente prevalente, que puede ser debido a múltiples procesos patológicos, tanto estructurales como funcionales, y localizarse a nivel orofaríngeo o esofágico.

La Disfagia Orofaríngea puede causar desnutrición hasta en 1/3 de los pacientes que la padecen, como consecuencia de alteraciones en la eficacia de la deglución, y ocasionar alteraciones en la seguridad de la misma (penetraciones y aspiraciones) en hasta 2/3 de los pacientes que la presentan, con elevado riesgo de neumonías por aspiración e infecciones respiratorias. En enfermos neurológicos, ancianos o personas institucionalizadas su prevalencia puede oscilar entre un 30-60%, con grados de severidad variables que pueden llegar a hacer necesaria una nutrición artificial. Se la relaciona además con mayor discapacidad, estancias hospitalarias prolongadas y mayor mortalidad. Por todo ello es fundamental un diagnóstico precoz de la misma y la instauración de un tratamiento eficaz que incluya maniobras posturales, soporte nutricional y rehabilitación.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):33-40)

Palabras clave: *Disfagia. Desnutrición. Neumonía por aspiración. Suplementos nutricionales. Nutrición enteral.*

Introducción

Una deglución normal supone la acción coordinada de un grupo de estructuras situadas en cabeza, cuello y tórax, e implica una secuencia de acontecimientos en los que unos esfínteres funcionales se abren para permitir la progresión del bolo, trasportándolo desde la boca al esófago, y que se cierran posteriormente al paso de éste para impedir falsas rutas y proteger la vía aérea. El objetivo de la deglución es la nutrición del individuo, pero la deglución tiene dos características la eficacia de la deglución, que es la posibilidad de ingerir la totalidad de las calorías y el agua necesarios para mantener una adecuada nutrición e hidratación y, la seguridad de la deglución, que es la posibilidad de ingerir el agua y las calorías necesarias sin que se produzcan complicaciones respiratorias¹.

Correspondencia: Pilar García Peris.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital G. U. Gregorio Marañón.
Madrid.
E-mail: pgarciap.hgugm@salud.madrid.org

THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DYSPHAGIA

Abstract

Dysphagia is a highly prevalent symptom, which may be due to multiple disease processes, both structural and functional, and located at the oropharyngeal or esophageal level.

Oropharyngeal dysphagia can cause malnutrition even in 1/3 of patients as a result of alterations in the efficiency of swallowing and cause changes in the security of swallowing (penetration and aspiration) in up to 2/3 of the patients who present it, with high risk of aspiration pneumonia and respiratory infections. In neurological, elderly or institutionalized patients its prevalence may range from 30 to 60%, with different degrees of severity that may become necessary artificial nutrition. It is also related to greater disability, prolonged hospital stays and increased mortality. Therefore, early diagnosis and the establishment of an effective treatment that includes postural exercises, nutritional support and rehabilitation are critical.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):33-40)

Key words: *Dysphagia. Malnutrition. Aspiration pneumonia. Nutritional supplements. Enteral nutrition.*

El término Disfagia proviene de dos palabras griegas, “dys” (dificultad) y “phagia” (comer). La disfagia es una sensación subjetiva de dificultad para que el alimento pase desde la boca al estómago. Puede ser debida a una alteración orgánica o a una dificultad funcional, y afectar a pacientes de toda edad, desde bebés a ancianos. Desde el punto de vista anatómico se clasifica en orofaríngea y esofágica. La disfagia orofaríngea engloba las alteraciones de la deglución de origen oral, faríngeo, laríngeo y del esfínter esofágico superior y supone casi el 80% de las disfagias diagnosticadas. La disfagia esofágica se refiere a las alteraciones en el esófago superior, el cuerpo esofágico, el esfínter inferior y cardíaco, y generalmente es producida por causas mecánicas, y supone el 20% de las disfagias que se diagnostican.

Las alteraciones estructurales condicionan una dificultad para la progresión del bolo, e incluyen alteraciones congénitas, tumores orales, faríngeos y laríngeos, los esofágicos, los osteofitos cervicales, las estenosis postquirúrgicas o radioterápicas. La disfagia neurógena es aquella producida por una alteración en las

estructuras neurales que controlan los complejos mecanismos de la deglución, y supone una alteración en la secuencia coordinada de eventos que permiten una deglución segura y eficaz².

La importancia de poder identificar la disfagia orofaríngea, especialmente la disfagia neurógena, radica en que es un síntoma grave, con complicaciones que pueden causar la muerte del paciente, y que no es exclusiva de ningún momento evolutivo, sino que podemos encontrarla tanto en el período agudo del proceso, como en el subagudo o crónico, y tanto sólo como formando parte de un grupo sindrómico³.

La disfagia es un síntoma diagnosticable, y existen tratamientos que evitan las posibles complicaciones. El diagnóstico y el tratamiento dependen del trabajo en equipo de un grupo de profesionales formado por médicos de diferentes especialidades, enfermeras, logopedas, dietistas, cuidadores y la propia familia del paciente. Los objetivos de este equipo deben ser la detección precoz de los pacientes en riesgo de presentar disfagia con o sin aspiración, diagnosticar cualquier alteración médica o quirúrgica e incluso estructural que pueda ser responsable de ocasionar disfagia y que tenga un tratamiento específico, caracterizar la respuesta motora orofaríngea y sus alteraciones con exámenes funcionales adecuados, seleccionar las estrategias terapéuticas más adecuadas para conseguir una deglución segura y eficaz, e indicar una alimentación alternativa a la oral basándose en datos objetivos y reproducibles^{4,5}.

Prevalencia de la disfagia

Existen pocos estudios epidemiológicos serios sobre la incidencia y la prevalencia de la disfagia orofaríngea, pero sin embargo se conoce que una gran variedad de cuadros clínicos, localizados en estructuras diversas a lo largo del recorrido del bolo desde la boca hacia el estómago, son capaces de ocasionarla.

En las enfermedades neurodegenerativas las cifras de prevalencia de disfagia oro-faríngea son muy altas. Se han publicado datos del 100% en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) bulbar y del 60% en el resto de formas clínicas⁶. En los pacientes con Parkinson se dan cifras de entre el 35 y el 45% aunque muchos de ellos no sean siquiera conscientes del problema⁷⁻⁹ y en la Esclerosis Múltiple la prevalencia llega al 45%¹⁰. El 84% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden presentar disfagia y afecta a más del 60% de los pacientes institucionalizados o ancianos¹¹. En los pacientes con lesiones neurológicas se identifican síntomas y signos de disfagia orofaríngea en todos los estadios del proceso clínico y por métodos tanto clínicos como instrumentales.

La literatura nos da datos de que hasta el 30% de los pacientes con un accidente vascular cerebral (AVC) presentan disfagia en fases agudas y entre el 2-6% en fases crónicas¹²⁻¹⁶. En los traumatismos craneoencefáli-

cos (TCE) las cifras oscilan entre un 25-61% según cual sea la forma de estudiar la disfagia: si por métodos clínicos o por videofluoroscopia o fibroendoscopia; según el estadio evolutivo: en la fase aguda, subaguda o crónica; y según la gravedad del propio TCE grave, moderado o leve¹⁷⁻²².

Con respecto a la prevalencia de disfagia en enfermos con cáncer de cabeza y cuello, ésta oscila según las series^{23,24}, entre un 30% y 50%, dependiendo del estadio del tumor, de la técnica quirúrgica, del tratamiento coadyuvante y del tiempo de evolución desde la cirugía.

Relevancia clínica de la disfagia

La trascendencia clínica de la disfagia orofaríngea deriva de que puede dar lugar a dos grupos de complicaciones muy graves para el paciente²⁵. En primer lugar, si se produce una disminución en la eficacia de la deglución, el paciente va a presentar desnutrición y/o deshidratación. En segundo lugar, si se produce una disminución en la seguridad de la deglución, se va a producir o un atragantamiento con obstrucción de la vía aérea, o más frecuentemente una aspiración traqueobronquial que puede originar una neumonía por aspiración en el 50% de los casos, con una mortalidad de hasta del 50%. Con respecto a la desnutrición se deberá a una disminución en la ingesta de nutrientes y la deshidratación aparecerá como consecuencia de una disminución en la ingesta hídrica. La prevalencia de estas complicaciones es muy alta en todas las series. En la serie publicada por el Grupo Europeo para el Estudio de la Disfagia²⁶, sobre un total de 360 enfermos, hasta el 44% había perdido peso en el momento del diagnóstico de disfagia. La pérdida de peso había ocurrido durante los 12 meses anteriores al estudio. En general la desnutrición y la deshidratación están siempre presentes cuando hay disfagia, independientemente de la etiología de la misma.

En ancianos, en el trabajo de Suominen y cols.²⁷ sobre 2.114 sujetos estudiados, todos ellos mayores de 82 años, el 24% estaba malnutrido (MNA < 17) y el 60% estaba en riesgo de desnutrición (MNA 17-23,5); pues bien la desnutrición se relacionaba directamente sobre todo con la presencia de disfagia, por encima de cualquier otro parámetro.

En los enfermos con ictus²⁸, la disfagia está presente entre el 20%-64% de los casos, y mejora tras la rehabilitación en el 47% de los enfermos entre las 2-3 primeras semanas y en el 17% a los 2-4 meses. Sin embargo la prevalencia de desnutrición aumenta tras el ictus de un 12% al diagnóstico a un 50% en enfermos con estancias prolongadas o en rehabilitación. La presencia de desnutrición empeora el pronóstico vital, aumenta las complicaciones y disminuye la recuperación funcional.

Con respecto a los pacientes con ELA, la disfagia está presente en el 20-30% de los casos coincidiendo con el diagnóstico²⁹. La desnutrición en estos enfermos

es fundamentalmente por disminución en el ingesta de nutrientes, más que por hipermetabolismo y también por cambios en la composición corporal asociados a la propia enfermedad. En la ELA, la desnutrición es factor de riesgo independiente de mortalidad.

En el cáncer de cabeza y cuello, la desnutrición en distintas series^{30,31} está entre el 20%-88%, dependiendo de la localización del tumor, del tiempo desde la cirugía, y de si el enfermo ha tenido tratamiento coadyuvante con quimioterapia y/o radioterapia. En nuestra experiencia²⁴, la presencia de desnutrición es del 20,3% a los 28,5 meses de la cirugía, fundamentalmente en los enfermos con mandibulectomía total y que han recibido quimio-radioterapia.

Como consecuencia de la desnutrición el paciente presentará alteraciones importantes en su estado nutricional, que pueden oscilar, dependiendo del tiempo de evolución, desde una ligera pérdida de peso, a un compromiso importante del compartimento magro, que empeorará todavía más su capacidad para deglutir, al disminuir la fuerza de los músculos deglutorios³².

La deshidratación dará lugar a confusión mental sequedad de piel y mucosas, disminución de la salivación, disminución de la expectoración, disnea..., lo que agravará todavía más la capacidad para deglutir.

Tanto la desnutrición como la deshidratación aumentan la morbimortalidad de estos enfermos³³. Es también algo a tener en cuenta que la desnutrición puede por sí misma empeorar la disfagia, porque los músculos deglutorios son ricos en fibras de tipo II, y este tipo de fibras se afecta de forma precoz con la desnutrición.

Con respecto a las complicaciones respiratorias de la disfagia, la incidencia y la prevalencia de neumonía por aspiración (NA) aumentan en relación directa con la edad y enfermedades subyacentes. En ancianos institucionalizados con disfagia orofaríngea, la NA se produce en el 43%-50% durante el primer año, con una mortalidad de hasta 45%³⁴.

En la patogenia de la neumonía por aspiración contribuyen todos los factores que alteran la deglución, causan aspiración y predisponen a la colonización de la orofaringe³⁵. Hasta el 45% de los ancianos con disfagia presentan penetración en el vestíbulo de la laringe y en el 30% aspiración, la mitad de ellos sin tos (aspiración silente) y un 45% presentan residuo en la orofaringe.

Es un hecho aceptado que la detección de la aspiración por videofluoroscopia (VFS) es un predictor de riesgo de neumonía y/o de probabilidad de rehospitalización. También es bien sabido que no todos los pacientes que aspiran durante la VFS desarrollan neumonía.

Tanto las complicaciones derivadas de la eficacia, como las derivadas de la seguridad de la deglución afectan negativamente la calidad de vida de estos enfermos. En la serie del Grupo Europeo para el Estudio de la Disfagia²⁶, el 36% de los enfermos refería evitar comer con otras personas, el 41% sentía ansiedad ante la comida y el 55% pensaba que al disfagia había empeorado su calidad de vida.

En nuestra serie³⁶ el impacto negativo sobre la calidad de vida en los enfermos con ELA también era importante, de hecho hasta el 70% refería sentir la vida menos agradable desde el diagnóstico de la disfagia.

Con respecto a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en nuestra experiencia²⁴, el 51,7% de los enfermos manifiestan que su calidad de vida ha empeorado debido a la presencia de disfagia y esta situación era estadísticamente significativa frente a los que no tenía dificultades para la deglución ($p < 0,05$).

Diagnóstico

La sospecha de disfagia debe plantearse en pacientes que refieren síntomas aparentemente diversos, el enfermo que tose o se atraganta al comer muy probablemente está teniendo una aspiración. La voz húmeda es indicativa de secreciones en la glotis que pueden producir penetración y aspiración de las mismas. Otros pacientes refieren dificultades para hacer progresar el bolo por la faringe o sensación de residuo en la garganta y necesidad de realizar varias degluciones. Todos ellos son síntomas de hipomotilidad faríngea. Las degluciones fraccionadas, la pérdida de peso progresiva, la necesidad de alargar el tiempo de las comidas o evitar determinados alimentos son síntomas de alteración en la eficacia de la deglución y de una posible desnutrición.

Las infecciones respiratorias repetidas, aunque el paciente no refiera tos al comer, han de hacernos pensar en una disfagia neurógena, ya que hasta el 40% de las aspiraciones son silentes en los enfermos neurológicos³⁷.

El diagnóstico de la disfagia debe ser clínico e instrumental.

Diagnóstico clínico

Dentro del diagnóstico clínico siempre se debe incluir una historia médica que recoja las patologías de base del paciente y una historia dietética encaminada a detectar signos y síntomas relacionados con la presencia o no de disfagia.

La evidencia científica disponible recomienda la realización de una exploración clínica a pie de cama que incluya³⁸:

- Una historia médica, con datos sobre neumonías previas, procesos de aspiración, picos febriles, antecedentes de intubación o traqueotomía.
- Estudio del nivel funcional motor, fatigabilidad y control postural.
- Función motora oral y faríngea, exploración de la sensibilidad orofaríngea, de los reflejos velopalatino, deglutorio y la presencia de tos voluntaria. Se valorará además la presencia de disartria y parálisis facial.

- Un test con texturas, en el que se observe la presencia de apraxia de la deglución, residuos orales, tos o carraspeo al tragar, elevación laríngea reducida, voz húmeda o degluciones múltiples para un mismo bolo.

La exploración clínica o Clinical Bedside Assessment tiene un grado de recomendación B.

Test clínico

En cualquier enfermo que se sospeche la existencia de una disfagia orofaríngea, independientemente de cual sea la etiología, parece indicado realizar después de la historia clínica y antes de cualquier otro procedimiento diagnóstico, un test clínico.

Dentro de este apartado el EAT 10³⁹ es un test clínico ya validado y que recientemente se ha traducido y validado por la Dra Burgos y su equipo en castellano⁴⁰. Consta de 10 preguntas, con una puntuación de 0 a 4. El máximo son 40 puntos, pero con 3 o más ya se supone que el paciente presenta algún síntoma relacionado con la disfagia y debe ser estudiado con más profundidad.

Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad (MECV-V)

Un test que se ha mostrado muy útil en la clínica es el método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECV-V), desarrollado por el Dr. Clavé y su equipo⁴¹. Es un método clínico que permite identificar precozmente a los pacientes con disfagia orofaríngea, y por tanto con riesgo de presentar alteraciones de la eficacia y seguridad de la deglución que podrían desencadenar en el paciente desnutrición, deshidratación y aspiraciones.

Este método de exploración clínico, utiliza bolos de tres viscosidades y tres volúmenes diferentes. Mediante este método se pueden detectar de una forma segura para el paciente los principales signos clínicos que indican la existencia de un trastorno de la deglución. Es un método sencillo y seguro que puede ser aplicado en la cabecera del paciente en el hospital, pero también de forma ambulatoria y que puede repetirse las veces necesarias de acuerdo a la evolución del paciente.

La exploración clínica de la deglución mediante el MECV-V está indicada ante cualquier paciente en el que se sospeche disfagia orofaríngea o bien en pacientes vulnerables que podrían tener riesgo de presentar un trastorno en la deglución. Este método de cribado, además de detectar algunos de los signos más frecuentes e importantes de la disfagia, también nos orienta sobre cuál es la viscosidad y el volumen más adecuados para compensar al paciente y alimentarlo de una manera segura y eficaz. Así mismo nos sirve como criterio de selección sobre qué pacientes deben ser estudiados con una exploración instrumental como la Fibroendoscopia de la Deglución (FEES) o la VFS, presentando una alta correlación clínica con ambas exploraciones.

El MECV-V consiste en administrar al paciente 5, 10 y 20 cc de alimento en texturas néctar, pudding y líquido, obtenidas con espesante comercial. Podremos así detectar los signos de alteración de la seguridad en la fase faríngea, de la eficacia en las fases tanto oral como faríngea y ayudar al clínico a seleccionar el volumen y la viscosidad del bolo más seguros y eficaces para la ingesta de líquidos. Se debe observar la presencia de tos, cambios vocales, residuos orales, deglución fraccionada, incompetencia del sello labial o residuos faríngeos, mientras se monitoriza la saturación de O₂.

Los signos clínicos que detecta el MECV-V son:

- Inadecuado sello labial, es decir la incapacidad de mantener el bolo dentro de la boca.
- Existencia de residuos orales en lengua, debajo de lengua y encías una vez acabada la deglución.
- Deglución fraccionada, es decir necesidad de realizar varias degluciones para un mismo bolo.
- Sospecha de presencia de partículas del bolo en la faringe, que dejan sensación de tener residuo en la garganta.

Si durante la exploración el paciente presenta un signo de alteración de la eficacia, la prueba para ese volumen y esa viscosidad se considerará positiva, por lo que el paciente no será capaz de alimentarse y mantener un adecuado estado nutricional y una adecuada hidratación con esa viscosidad y ese volumen.

Durante la aplicación del MECV-V, si el paciente presenta cualquiera de estas alteraciones: tos, cambio de voz o desaturación de oxígeno, la prueba para ese volumen y esa viscosidad se considerará positiva, es decir, será un bolo poco seguro para el paciente, por lo que será necesario aumentar la viscosidad y/o disminuir el volumen para poder nutrirlo e hidratarlo de forma segura.

El MECV-V utiliza los cambios de voz y sobre todo la presencia de desaturaciones de O₂ superiores al 3% para detectar la presencia de aspiraciones silentes, que suponen hasta el 48% de las aspiraciones de los pacientes con disfagia neurológica.

Las limitaciones de la exploración clínica bedside son principalmente la detección de las aspiraciones silentes y las penetraciones, por lo que se hace necesaria una exploración complementaria como la FEES o la VFS, que permiten visualizar tanto la fase oral como la faríngea, así como el diagnóstico preciso de las aspiraciones silentes⁴². Estas pruebas complementarias nos indicarán además el momento del ciclo deglutorio en el que se produce la aspiración (antes, durante o después de la fase faríngea), lo que nos permitirá introducir tratamientos específicos para cada tipo de aspiración.

Exploración instrumental de la disfagia orofaríngea

Las revisiones de Medicina Basada en la Evidencia disponibles en la actualidad recomiendan que⁴³:

1. La disfagia debe ser diagnosticada lo antes posible, por personal entrenado preferiblemente, utilizando un protocolo simple y validado. Nivel de Evidencia 2+. Grado de recomendación B.
2. La evidencia clínica disponible apoya la valoración de la tos voluntaria y la sensibilidad faringolaríngea con un test clínico simple. El reflejo de náusea no es válido como test de evaluación de la disfagia. Nivel de Evidencia 2+. Grado de recomendación B.
3. Toda persona con alteración de la deglución debe ser valorada por un especialista para poner en marcha técnicas de deglución seguras y estrategias dietéticas adecuadas. Nivel de Evidencia 1+. Grado de recomendación A.
4. Las limitaciones de la exploración clínica en la cabecera del enfermo (bedside), especialmente en cuanto que no detecta las aspiraciones silentes y no informa sobre la eficacia de los tratamientos, hacen necesaria una exploración instrumental. Nivel de Evidencia 3. Grado de recomendación D.

En base a todo ello, si el paciente ha presentado signos de disfagia en la exploración clínica y/o en el MECV-V hemos de realizar una exploración instrumental que nos ayude a diagnosticar el trastorno funcional y a prescribir el tratamiento dietético y/o rehabilitador más adecuado. En la actualidad las dos técnicas de que disponemos son la FEES y la VFS, cada una con sus ventajas y sus limitaciones.

La fibroendoscopia de la deglución (FEES)

El término FEES se introdujo en 1988 en trabajos que proponían la utilización del fibroscopio flexible para la exploración de la deglución orofaríngea, aunque los ORL ya venían utilizándolo desde 1975 para explorar la nasofaringe y la laringe. La primera descripción de la técnica ha sido luego ampliada y modificada por varios autores, y se admiten algunas variaciones según el tipo de pacientes a estudiar, la edad, las complicaciones médicas que presenten y los objetivos que se persigan. Actualmente se utiliza un fibroscopio flexible conectado a una fuente de luz y un aparato de vídeo para grabar la secuencia de imágenes de la deglución. Debemos disponer de alimentos sólidos, textura pudding, néctar y líquida, teñidos con colorante alimentario, para explorar las diferentes texturas y volúmenes.

El procedimiento, descrito por Langmore en 1988⁴⁴, surge como alternativa a la exploración clásica con bario, y consiste en la introducción de un fibroscopio flexible a través de la fosa nasal hasta el cavum, obteniendo una visión directa de la faringo-laringe.

La evidencia clínica sobre la utilidad y fiabilidad de la FEES como método diagnóstico de la disfagia no es mucha, dada la ausencia de trabajos serios aleatorizados, pero a modo de conclusiones podemos decir que

es fiable, que reduce la incidencia de neumonías, que es segura, bien tolerada, repetible y barata.

La videofluoroscopia (VFS)

La VFS se desarrolló inicialmente a partir de la prueba de bario para estudio esofágico, y fue modificada para estudiar la deglución por Logemann en 1983⁴⁵. A partir de entonces se ha considerado la prueba de referencia para el diagnóstico de la disfagia orofaríngea y por medio de ella se ha estudiado la fisiología de la deglución en los últimos 20 años.

La VFS es una técnica radiológica dinámica que consiste en la obtención de una secuencia en perfil lateral y anteroposterior de la ingesta de diferentes volúmenes y viscosidades (líquido, néctar y pudding) de un contraste hidrosoluble, idealmente de la misma viscosidad que la utilizada en el MECV-V. Actualmente se considera esta técnica como el patrón de oro del estudio de la disfagia orofaríngea^{46,47}. Los objetivos de la VFS son evaluar la seguridad y la eficacia de la deglución, caracterizar las alteraciones de la deglución en términos de signos videofluoroscópicos, evaluar la eficacia de los tratamientos y cuantificar el reflejo deglutorio. Entre el 45-90% de los adultos con enfermedades neurológicas y los ancianos, presentan alteraciones de la eficacia de la deglución que pueden dar lugar a malnutrición, y 2/3 de estos pacientes presentan alteraciones de la seguridad que pueden dar lugar a aspiraciones. Además, la VFS permite identificar entre 1/3 y un 1/4 de los pacientes que van a presentar aspiraciones silentes no diagnosticables clínicamente y que por tanto estarán en riesgo elevadísimo de presentar una neumonía aspirativa. Los pacientes que aspiran alrededor de un 10% del bolo durante la exploración se consideran con un alto riesgo de neumonía.

El diagnóstico instrumental de la disfagia (tanto con VFS como con FEES) se asocia con el diagnóstico de la aspiración, pero las revisiones de evidencia destacan la falta de trabajos que relacionen de forma definitiva la aspiración con el riesgo de desarrollar neumonía. La diferente estandarización entre centros hace difícil establecer la fiabilidad de los datos que se valoran en la VFS, por lo que se cifra la fiabilidad inter e intrajueces en un 66-68% con un Nivel de Evidencia 2 y 3.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la disfagia serán dos, el primero, mantener y/o recuperar un estado de hidratación y nutrición adecuado y el segundo intentar prevenir las infecciones respiratorias y las NA.

Para ello es necesario adoptar una serie de medidas posturales, higiénicas, dietéticas, y de soporte nutricional, que a continuación plantearemos esquemáticamente.

Pautas generales

Este apartado incluirá tanto un resumen de medidas posturales como higiénicas^{48,49}.

- Se debe asegurar una posición corporal de seguridad a la hora de las comidas, manteniendo al paciente sentado con la espalda en contacto con el respaldo de la silla y los pies apoyados en el suelo o en posición de 45° si se le alimenta en la cama, con la cabeza ligeramente flexionada durante la deglución, evitando la hiperextensión del cuello.
- El paciente debe estar en actitud vigilante, respondiendo a órdenes sencillas. No se debe dar de comer a ningún paciente somnoliento o con tendencia al sueño.
- Se deben evitar distracciones al paciente durante la comida.
- No utilizar jeringas ni pajitas.
- El ambiente debe ser cómodo y tranquilo.
- El paciente debe ser siempre vigilado durante las comidas.
- Es imprescindible mantener una higiene bucal extrema, para evitar las infecciones respiratorias en caso de aspiración.

Pautas en cuanto a la alimentación

Es fundamental conseguir que las texturas de los alimentos sean homogéneas, evitando siempre alimentos pegajosos y con doble textura o que se fragmenten con facilidad⁵⁰.

A este respecto hay que comentar lo importante que es en estos pacientes, adaptar la textura de los alimentos y la viscosidad de los líquidos teniendo en consideración el grado de disfagia orofaríngea que presenten. En la actualidad existen diversas guías⁵¹ clínicas que describen cómo conseguir distintos niveles de adaptación de sólidos y líquidos.

Utilización de suplementos nutricionales

En la práctica clínica habitual cuando se confirma que no es posible mantener un estado de nutrición e hidratación adecuado solo con una alimentación oral, por ser ésta insuficiente, debemos recurrir a los suplementos nutricionales orales (SON).

En la actualidad no disponemos de evidencia científica que evalúe la eficacia de los SON en pacientes que presentan disfagia, aunque si se ha demostrado su eficacia en determinadas poblaciones, como por ejemplo en los ancianos, en los cuales la prevalencia de disfagia es muy relevante y multifactorial.

En este sentido Milne y cols.⁵² revisaron 55 ensayos controlados y aleatorizados, que estudiaban los beneficios clínicos y nutricionales de los SNO en pacientes de edad avanzada en el hospital, en su domicilio y en resi-

dencias. Los autores concluyeron que los SON, pueden mejorar el estado nutricional y reducir la morbimortalidad en los pacientes desnutridos durante el ingreso hospitalario. La evidencia científica no recomienda la utilización de los mismos, en las personas mayores en el domicilio o en los bien nutridos, en cualquier situación (hospital, casa o residencia).

El estudio FOOD 1 (Feed Or Ordinary Diet)⁵³ evaluó el efecto de la utilización sistemática de SON con la dieta hospitalaria, en pacientes hospitalizados con ictus y sin disfagia. Los resultados de este estudio no apoyan el uso indiscriminado de los SON en pacientes con ictus y recomiendan que éstos deben ser prescritos sólo en pacientes desnutridos al ingreso o en aquellos en los que el estado nutricional se va deteriorando progresivamente.

La ESPEN⁵⁴ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), en sus guías para la nutrición en el paciente geriátrico recomienda, con un grado de recomendación A, los SNO en los ancianos desnutridos o en riesgo de desnutrición.

Con respecto a los enfermos con cáncer de cabeza y cuello y teniendo en cuenta la alta prevalencia de disfagia que presentan a corto y largo plazo^{24,55}, la ESPEN⁵⁶ recomienda con un grado A la administración de SON a estos enfermos durante la radio/radio-quimioterapia, al haberse demostrado que incrementa la ingesta oral y previene la pérdida de peso y la interrupción del tratamiento oncológico.

Nutrición enteral

La nutrición enteral (NE) está indicada en los pacientes con disfagia en el mismo contexto que en cualquier otra situación patológica. En este sentido aquellos enfermos que no puedan mantener un estado de nutrición y/o hidratación adecuado y/o cuando la deglución no sea segura tienen indicación de NE.

En este sentido la ESPEN⁵⁴ recomienda en los pacientes con disfagia grave, de cualquier etiología, la NE por sonda u ostomía, con un grado de recomendación A, ya que puede mejorar el estado nutricional. Sin embargo en las mismas guías se insiste en que en los ancianos con disfagia la NE no ha demostrado que prevenga la neumonía por aspiración.

En el estudio FOOD 2¹⁶ se compara el efecto de la NE administrada precozmente por sonda nasogástrica (SNG) (en la primera semana del ingreso), con la NE diferida (a partir de la primera semana) en 859 enfermos con ictus y disfagia. Los autores sugieren que la NE precoz es posible que mejore la supervivencia en los muy graves, que hubiesen fallecido sin el soporte nutricional.

En la práctica habitual el tipo de acceso dependerá fundamentalmente del tiempo que se prevea la NE. Así cuando la NE se vaya a prolongar por más de 4-6 semanas está indicado un acceso permanente, tipo PEG (Gastrostomía Endoscópica Percutánea). Sin embargo existe controversia en cuanto a si, en los ancianos con

disfagia, la morbi-mortalidad es menor o no con PEG frente a SNG. De hecho el FOOD 3¹⁶, compara la NE por SNG con la PEG en 321 enfermos con disfagia durante el primer mes tras el ACV. Los autores concluyen que la SNG es la vía de elección para la NE en las 2 ó 3 semanas después de un ictus.

Con respecto a los enfermos con cáncer de cabeza y cuello, la ESPEN⁵⁶ recomienda con un grado C, la nutrición enteral precoz durante la radio/radioquimioterapia, teniendo en cuenta la disfagia secundaria al tratamiento coadyuvante. Con respecto al acceso enteral a emplear (sonda nasogástrica/PEG) una revisión Cochrane⁵⁷ del 2010, al respecto, determina que en la actualidad no hay una evidencia clara respecto del acceso ideal en estos casos.

A nivel práctico^{58,59,60}, habrá que tener siempre en cuenta a la hora de indicar un acceso u otro, la enfermedad de base (crónica o aguda), el estado clínico previo del enfermo, los efectos secundarios de la propia técnica, la supervivencia, etc.

Rehabilitación

Siempre que sea posible se debe intentar rehabilitar al paciente para que pueda en menor o mayor medida mantener una ingesta oral adecuada y poder retirar la NE si la hubiese. En este sentido la rehabilitación es un pilar básico en el tratamiento del paciente con disfagia⁶¹.

A parte de las estrategias posturales mencionadas anteriormente, es preciso realizar siempre por personal entrenado estrategias de estimulación sensorial (estimulación mecánica de la lengua, estimulación térmica, cambios de sabores...)⁶².

Igualmente están indicadas las praxias neuromusculares⁶³, que tienen por objetivo mejorar la fisiología de la deglución, las maniobras deglutorias compensadoras específicas, las técnicas de facilitación, que incluyen básicamente la electroestimulación de la musculatura hioidea y las técnicas de estimulación eléctrica o térmica de los pilares anteriores del paladar.

Conclusiones

- La disfagia orofaríngea es un síntoma muy prevalente en diversas patologías.
- La disfagia tiene como complicaciones fundamentales, la desnutrición, la deshidratación y la neumonía por aspiración.
- Es un síntoma que se puede prevenir, diagnosticar, tratar y rehabilitar.
- Para ello es imprescindible que estos enfermos sean atendidos por un equipo multidisciplinar.

Referencias

1. Logemann J. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Austin (TX): 1983.

2. Cook I, Karhila P. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116: 455-78.
3. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd. ed. Austin, Texas: Pro-ed; 1998.
4. Ruiz de León A, Clavé P. Videofluoroscopy and neurogenic dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 3-6.
5. Clavé P, Arreola A, Velasco M, Quer M, Castellví J, Almirall J et al. Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cir Esp* 2007; 82: 64-77.
6. Leder SB, Novella S, Patwa H. Use of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 2004; 19: 177-81.
7. Deane KHO, Whurr R, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. Tratamientos no farmacológicos para la disfagia en la enfermedad de Parkinson (revisión Cochrane traducida). Oxford: Update Software Ltd.; 2005.
8. Woisard V, Puech M. La réhabilitation de la déglutition chez l'adulte. Marseille: Solal; 2003.
9. Yorston KM, Miller RM, Strand EA. Management of speech and swallowing in degenerative diseases. San Antonio, Texas: Communication Skills Builders; 1995.
10. Terré-Boliart R, Orient F, Bernabeu M, Clavé P. Oropharyngeal dysphagia in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2004; 39: 707-10.
11. Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M. Aspiration and infection in the elderly: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2005; 22: 115-30.
12. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999; 30: 744-8.
13. Smith CH, O'Neill PA, England RE, Park CL, Wyatt R, Martin DF et al. The natural history of dysphagia following a stroke. *Dysphagia* 1997; 12: 188-93.
14. Stroke Foundation. Life after stroke. 2003.
15. Teasell R, Martino R, Foley N, Bhogal S, Speechley M. Dysphagia and aspiration post stroke. Evidence-based of Stroke Rehabilitation-Ontario 2003.
16. The FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 764-72.
17. Field LH, Weiss CJ. Dysphagia with head injury. *Brain Inj* 1989; 3: 19-26.
18. Lazarus C, Logemann JA. Swallowing disorders in closed head trauma patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 79-84.
19. Leder SB. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in patients with acute traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14: 448-53.
20. Mackay LE, Morgan AS, Bernstein BA. Factors affecting oral feeding with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14: 435-47.
21. Mackay LE, Morgan AS. Swallowing disorders in severe brain injury: risk factors affecting return on oral intake. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 365-71.
22. Winstein C. Frequency, progression, and outcome in adults following head injury. *Phys Ther* 1983; 63: 1992-7.
23. Larsson M, Hedelin B, Johansson I et al. Eating problems and weight for patients with head and neck cancer. *Cancer Nursing* 2005; 28: 425-435.
24. García-Peris P, Parón L, Velasco C et al. Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: impact on quality of life. *Clin Nutr* 2007; 26: 710-717.
25. Clavé P, Terre R, de Kraa M, Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 119-131.
26. Ekberg S, Hamdy V, Woisard A, Wuttge-Hannig, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia* 2002; 17: 139-146.
27. Suominen M, Muurinen S, Routasalo P et al. Malnutrition and associated factors among aged residents in all nursing homes in Helsinki. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 578-583.
28. Finestone HM, Greene-Finestone LS. Rehabilitation medicine: 2. Diagnosis of dysphagia and its nutritional management for stroke patients. *CMAJ* 2003; 169: 1041-4.

29. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Feder G, Kupfer R, Leigh PN, McGowan S, Rio A, Sidhu P Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 72-83.
30. Nguyen NP, Moltz CC, Franck C et al. Severity and duration of chronic dysphagia following treatment for head and neck cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 2929-2934.
31. Campbell BH, Spinelli K, Marbella AM et al. Aspiration, weight loss and quality of life in head and neck and survivors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1100-1103.
32. Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M. Aspiration and infection in the elderly: epidemiology diagnostic and management. *Drugs Aging* 2005; 22: 115-130.
33. Grobblaar EJ, Owen S, Torrance AD et al. Nutritional challenges in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 2004; 29: 307-313.
34. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003; 124: 328-336.
35. Almirall J, Cabre M, Clave P. Aspiration pneumonia. *Med Clin* 2007; 129: 424-432.
36. Velasco C, Bretón I, Paron L y cols. Estudio de la composición corporal y de micronutrientes en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Suppl. 1): 74.
37. Perry L, Love C. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia* 2001; 16: 7-18.
38. Logemann JA, Veis S, Colangelo L. A screening procedure for oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 1999; 14: 44-51.
39. Belafsky P, Mouadeb D, Rees C et al. Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT 10). *Annals of Otolaryngology and Laryngology* 2008; 117: 919-924.
40. Burgos Pelaez R, Sarto B, Seguro H et al. Traducción y validación de la versión en español de la escala EAT-10 (Eating Assessment Tool 10) para el despistaje de la disfagia. *Nutr Hosp* 2011; 26 (Suppl. 1): 52-53.
41. Clavé P, Arreola V, Romea L et al. Accuracy of volumen – viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008; 27: 806-815.
42. Rofes L, Arreola V, Almirall J et al. Diagnosis and management of oropharyngeal Dysphagia and its Nutritional and Respiratory Complications in the Elderly. *Gastro Res Pract* 2010; 2011: 1-13.
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. Edinburgh: 2002.
44. Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia* 1988; 2: 216-9.
45. Logemann J. Manual for the videofluorographic study of swallowing. 2on. ed. Austin (Texas): Pro-Ed,Inc; 1993.
46. Clavé P. Videofluoroscopic diagnosis of oropharyngeal dysphagia. *Nutrition Matters* 2001; 3:1-2.
47. Velasco M, García Peris P. Causas y diagnóstico de la disfagia. *Nutr Hosp* 2009; 2: 56-65.
48. Logemann JA, Kahrilas PJ, Kobara M, Vakil NB. The benefit of head rotation on pharyngoesophageal dysphagia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1989;70:767-771.
49. Lewin JS, Hebert TM, Putnam Jr JB, DuBrow RA. Experience with the chin tuck manoeuvre in postesophagectomy aspirators. *Dysphagia* 2001; 16: 216-219.
50. Mertz J, Chambers E. Managing dysphagia through diet modifications. *AJN* 2010; 10: 26-33.
51. Ferrero I, Ashbaugh R, Arreola V. Cuidados básicos. En: Guía de diagnóstico y tratamiento nutricional y rehabilitador de la disfagia orofaríngea. Ed. P Clave y P García-Peris. Ed. Glosa 2011; 113-125.
52. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: Protein and energy supplementation in older people. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 37-48.
53. The FOOD Trial Collaboration. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 755-763.
54. Volkert D, Berner YN, Berry E et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition – Geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 320-330.
55. Patterson J, Wilson J. The clinical of dysphagia preassessment in the management of head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19: 177-181.
56. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-urgicical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-259.
57. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. The Cochrane Collaboration 2010.
58. Ballesteros MD, Arés A. Nutrición basada en la evidencia en las enfermedades neurológicas. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (Suppl. 2): 97-101.
59. Barbiera F, Bosetti A, Ceravolo MG et al. ADI nutritional recommendations for dysphagia. *Mediterr J Nutr Metab* 2009; 2: 49-80.
60. Canton C, Valero MA Y Alvarez J. Soporte nutricional. En: Guía de diagnóstico y tratamiento nutricional y rehabilitador de la disfagia orofaríngea. Ed. P Clave y P García-Peris. Ed. Glosa 2011; 125-154.
61. Clave P, Quer M. Tratamiento rehabilitador. En: Guía de diagnóstico y tratamiento nutricional y rehabilitador de la disfagia orofaríngea. Ed. P Clave y P García-Peris. Ed Glosa 2011: 169-174.
62. Shaker R, Easterling C, Kern M et al. Rehabilitation of swallowing by exercise in tube- fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. *Gastroenterology* 2002; 122: 1314-1321.
63. Burnett TA, Mann EA, Stoklosa JB et al. Self – triggered functional electrical stimulation during swallowing. *J Neurophysiol* 2005; 94: 4011-4018.

Nutrición e insuficiencia renal crónica

P. Riobó Serván¹ y A. Ortiz Arduán²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. ²Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Resumen

En los pacientes con insuficiencia renal crónica es frecuente la malnutrición calórico-proteica y además es un buen predictor de morbilidad y mortalidad. En este artículo, se resumen las causas y las diferentes aproximaciones terapéuticas para revertir esta situación, destacando la suplementación nutricional mediante la administración oral o parenteral especialmente en el momento de la diálisis. Son necesarios más estudios sobre las diferentes intervenciones nutricionales para evaluar su eficacia en cuanto a calidad de vida, morbilidad y mortalidad.

(*Nutr Hosp Supl.* 2012;5(1):41-52)

Palabras clave: *Malnutrición. Inflamación. Nutrición intradiálisis. Insuficiencia renal crónica.*

Abreviaturas

ERT: Enfermedad renal terminal.
IR: Insuficiencia renal.
DP: Diálisis peritoneal.
HD: Hemodiálisis.
PEW (Protein-Energy-Wasting): Consunción energético proteica.
SNO: Suplementos nutricionales por vía oral.
rhuEPO: Eritropoyetina recombinante.
PCR: Tasa de catabolismo proteico.
NUS: Nitrógeno Ureico Sanguíneo.
NPID: Nutrición parenteral intradiálisis.
NOID; Nutrición oral intradiálisis.
VGS: Valoración Global Subjetiva.
NKF-DOQI: National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative.

Introducción

La nutrición es especialmente importante en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (IR) crónica. En primer lugar está el paciente en diálisis de mantenimiento con un proceso hipercatabólico añ-

NUTRITION AND CHRONIC RENAL FAILURE

Abstract

Protein-calorie malnutrition is common in chronic kidney disease patients and is a powerful predictor of morbidity and mortality. Causes and management are shown in this article, highlighting nutritional supplementation, administered orally or parenterally, especially during dialysis. Further larger scale randomized, controlled trials of nutritional interventions should be performed to assess their efficacy regarding quality of life, morbidity and mortality.

(*Nutr Hosp Supl.* 2012;5(1):41-52)

Key words: *Malnutrition. Inflammation. Intradialysis nutrition. Chronic kidney disease.*

En este caso, el objetivo de la nutrición será cubrir los requerimientos aumentados de nutrientes, prevenir la pérdida de masa magra, estimular la cicatrización y mejorar la inmunocompetencia. Por ello, el soporte nutricional tendrá la misma importancia que en cualquier estado hipercatabólico y se ajustará la diálisis necesaria para aclarar los metabolitos y el exceso de volumen aportado con el soporte nutricional.

Otro grupo son los pacientes con insuficiencia renal crónica pero sin un hipercatabolismo asociado y que, al menos de momento, no se van a incluir en un programa de diálisis, debido a la edad o a que la insuficiencia renal es de grado moderado todavía. En estos pacientes el objetivo será mantener el estado nutricional, disminuir la toxicidad urémica y retardar la progresión de la insuficiencia renal.

En el tercer grupo de pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) se incluyen a los tratados con diálisis peritoneal (DP) o con hemodiálisis (HD) pero sin enfermedad catabólica. En estos pacientes es frecuente la malnutrición asociada a la inflamación, que aumenta el riesgo de morbimortalidad, independientemente de la enfermedad de base. Los objetivos serán mejorar la síntesis de proteínas viscerales, estimular la inmunocompetencia y mejorar la calidad de vida.

Desnutrición y wasting

En distintos estudios se ha estimado que el 30-70% de los pacientes en diálisis están malnutridos, y ello es

Correspondencia: Pilar Riobó Serván.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez Díaz.
Avenida de Reyes Católicos 2.
28040 Madrid. España.
E-mail: priobo@telefonica.net

un importante predictor de morbimortalidad. De hecho incluso existe una correlación entre malnutrición antes de empezar la diálisis y mortalidad en diálisis. Estos problemas de malnutrición e inflamación en individuos con ERT han motivado el desarrollo de una nueva terminología. En una conferencia de consenso se acordó una serie de criterios comunes para definir la consunción energético proteica de los pacientes de diálisis o PEW (Protein-Energy-Wasting). La finalidad era disponer de un lenguaje común que permitiera comparar los resultados de diversos estudios. La International Society of Renal Nutrition and Metabolism¹ ha definido PEW como la pérdida de proteína muscular y de reservas energéticas. Se diagnostica si existen 3 características: 1) bajos niveles de albúmina, prealbúmina, o colesterol; 2) pérdida de peso, con disminución de la ingesta; 3) disminución de masa muscular (sarcopenia). Sin embargo, el concepto ha sido criticado por no ofrecer mayor precisión pronóstica que las determinaciones analíticas aisladas de la albuminemia.

Causas de malnutrición y wasting

En la patogenia de la malnutrición en los pacientes de diálisis influyen factores relacionados con la uremia, con enfermedades intercurrentes y con la propia diálisis (tabla I), que pueden dar lugar a disminución de la ingesta, aumento del catabolismo y pérdidas de nutrientes.

El principal desencadenante de la malnutrición de los pacientes en diálisis es la disminución de la ingesta,

Tabla I
Factores que contribuyen a la malnutrición en la insuficiencia renal

- Anorexia e ingesta escasa.
 - Toxinas urémicas (leptina?).
 - Náuseas, vómitos, disgeusia.
 - Distensión abdominal y absorción de glucosa en diálisis peritoneal.
 - Malestar posthemodiálisis.
 - Restricciones dietéticas.
- Depresión.
- Polifarmacia.
- Diálisis inadecuada.
- Anemia.
- Estado socio-económico del paciente.
- Enfermedades intercurrentes.
- Hipermetabolismo.
- Acidosis metabólica.
- Alteraciones hormonales (resistencia insulínica y a la GH).
- Hiperparatiroidismo.
- Membranas de hemodiálisis bioincompatibles.
- Pérdidas de nutrientes en diálisis: aminoácidos, péptidos, vitaminas hidrosolubles, proteínas en DP, hierro en HD.

de causa multifactorial, aunque juega un papel importante la uremia. La anorexia se ha atribuido al menos en parte, a los niveles elevados de leptina, la hormona anorexígena, debido al aclaramiento renal disminuido.

Las restricciones dietéticas de la dieta sin sal, pobre en potasio, con restricción en la ingesta de líquidos pueden hacer la comida menos atractiva. La dieta de los pacientes en DP suele ser más libre, al ser una diálisis continua.

La dispepsia causada por la polimedicación, la disgeusia de la uremia y la gastroparesia, especialmente en diabéticos, también colaboran. Otras alteraciones digestivas incluyen una menor secreción de ácido gástrico, reflujo gastroesofágico, y un grado leve de insuficiencia pancreática con malabsorción de grasas.

La distensión abdominal y la absorción continua de glucosa del peritoneo contribuyen a la anorexia en pacientes en DP. La ingesta de los pacientes en HD suele disminuir en los días de la sesión de diálisis debido a transportes, y malestar postdiálisis. La depresión y falta de acceso a una nutrición adecuada por motivos socioeconómicos también pueden contribuir.

En los pacientes en diálisis son frecuentes los ingresos hospitalarios debidos a su pluripatología, la arteriosclerosis que se desarrolla en el ambiente urémico, el estado de inmunodeficiencia y las posibles complicaciones de las propias técnicas de diálisis (infecciones y trombosis del acceso vascular en HD y la peritonitis en DP), durante las cuales disminuye la ingesta y se produce un estado de hipermetabolismo. En caso de peritonitis se ve agravado por el gran aumento de las pérdidas proteicas peritoneales por aumento de la permeabilidad peritoneal.

La uremia se asocia con resistencia a la insulina, disminución de la acción biológica del IGF-1, y aumento de los niveles circulantes de hormonas catabólicas como el cortisol, el glucagón y la hormona paratiroidea (PTH). En conjunto estas anomalías hormonales favorecen el catabolismo proteico.

La anemia de la insuficiencia renal, debida fundamentalmente a un defecto en la producción renal de eritropoyetina, contribuye a la anorexia. La corrección de la anemia con eritropoyetina (rhuEPO) aumenta el apetito. La reposición oral de hierro es ineficaz en estos pacientes debido a la disminución de la absorción intestinal, y se ha generalizado la reposición intravenosa. Los requerimientos de ácido fólico, están aumentados por pérdidas en el dializado, por lo que suele ser necesario suplementarlo. También se producen pérdidas de hierro durante la HD, por quedar restos de sangre en el dializador.

La osteodistrofia renal tiene profundas repercusiones nutricionales. En la uremia se produce una retención de fosfato de la dieta con hiperfosforemia que fomenta el hiperparatiroidismo, por lo que es necesaria la restricción de fósforo en la dieta y la utilización de quelantes. La deficiencia de vitamina D es muy frecuente y la producción renal de 1,25 dihidroxivitamina D está disminuida. La vitamina D se debe suplementar,

con el objetivo de lograr niveles plasmáticos de 25-OH-D > 30 ng/dL. Los principales efectos adversos de este tratamiento son hipercalcemia e hiperfosforemia, cuando se usan a dosis altas, supresoras del hiperparatiroidismo, por lo que se recomienda la monitorización periódica de los niveles².

La acidosis metabólica aumenta la degradación de aminoácidos esenciales ramificados y de proteína muscular a través de la activación de la enzima deshidrogenasa de cetoácidos ramificados y de la vía proteolítica ubiquitin-proteasoma, respectivamente. Un estado de alcalosis leve puede ser beneficioso para estos pacientes. La acidosis metabólica se corrige mediante administración oral de bicarbonato sódico que puede conllevar el riesgo de sobrecarga de sodio y de líquidos. La corrección adecuada de la acidosis metabólica mejora los parámetros antropométricos y disminuye la mortalidad. En situación prediálisis la suplementación con NaHCO₃ logra ralentizar la pérdida de función renal y mejora el estado nutricional³, con aumento de la ingesta, acompañada de mejoría de la albumina y de la masa magra.

La propia HD induce catabolismo proteico, debido a la bioincompatibilidad de ciertas membranas como el cuprofano, que activan el complemento y la producción de citoquinas⁴. El empleo de membranas de HD biocompatibles mejoró el estado nutricional de pacientes nuevos en HD⁵. En la HD se produce una pérdida de nutrientes en el dializado: aminoácidos libres (4-9 g/sesión), polipéptidos (2-3 g/sesión), vitaminas hidrosolubles, carnitina y oligoelementos. Las pérdidas de polipéptidos aumentan con las membranas de alta permeabilidad. En DP se pierden en el dializado aminoácidos (1,5-3 g/día) y proteínas (5-15 g/día), y estas pérdidas son mucho mayores durante los episodios de peritonitis.

La malnutrición se asocia a inflamación sistémica y aterosclerosis, lo que se ha denominado síndrome MIA (Malnutrición, Inflamación, Aterosclerosis)⁶ y sugiere que la inflamación crónica contribuye al desarrollo de aterosclerosis. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes de diálisis. La elevación de citoquinas como TNF- α , IL-6, IL-1 β , interferón (IFN)- γ aumenta la degradación de proteína muscular a través de la vía NF κ β y los aminoácidos liberados que se emplean para la síntesis de proteínas de fase aguda⁷. La inflamación activa el sistema ubiquitin-proteasoma, lo que conlleva a la liberación de un fragmento de actina de 14 kDa que es característico de la proteólisis. También se ha descrito un aumento de la apoptosis y de la actividad caspasa-3 en el músculo esquelético de estos pacientes que conlleva también a la generación de actina de 14 kDa⁸.

En ocasiones se objetiva una causa tratable de la inflamación, como un riñón trasplantado rechazado o una fístula arteriovenosa que no fueron retirados cuando dejaron de funcionar. Es frecuente la hipoalbuminemia y se debe al hiperatabolismo y a la acción directa de citoquinas proinflamatorias sobre el hígado.

Tabla II

Índices de malnutrición en los pacientes de diálisis

- Disminución progresiva de parámetros antropométricos o peso < 70% del ideal.
- Proteínas séricas: especialmente si hay disminución progresiva.
 - Albúmina < 3,5 g/dL.
 - Prealbúmina < 30 mg/dL.
- PCR < 0,8 g/kg/día.
- Disminución de masa magra.
- Disminución progresiva de NUS, creatinina, colesterol.
- Valoración Global Subjetiva.
- Subjective Global Assessment-Dialysis Malnutrition Score.
- Malnutrition Inflammation Score.
- Índice de riesgo nutricional geriátrico (GNRI).

La retirada de la causa puede lograr mejorías espectaculares del estado nutricional y de la respuesta a la eritropoyetina.

Diagnóstico de malnutrición en los pacientes de diálisis

Ninguna medida aislada permite el diagnóstico de malnutrición en la población con insuficiencia renal. La National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) recomienda el seguimiento longitudinal de los pacientes con valoración general subjetiva (VGS) y mediante el cálculo de la tasa de catabolismo proteico normalizada (nPCR). El deterioro progresivo de estos parámetros es muy sugestivo de malnutrición e indica la necesidad de una intervención terapéutica⁹. En la tabla II se enumeran los índices de malnutrición en los pacientes de diálisis, que resumimos a continuación.

Ingesta de proteínas: La encuesta dietética de 3 días exige personal especializado. La tasa de catabolismo proteico (PCR) (también denominado equivalente proteico de la aparición de nitrógeno total, PNA) mide el catabolismo proteico (g/día) a partir de las pérdidas de nitrógeno en orina y dializado. En condiciones de equilibrio metabólico, éstas son iguales a la ingesta de proteínas, pero no es válida en situaciones de hiperatabolismo.

Medidas antropométricas: En HD se usa el llamado peso seco postdiálisis. En DP es frecuente la sobrehidratación crónica. En los pacientes de diálisis, el sobrepeso se asocia a un mejor pronóstico. En una cohorte de 121.762 pacientes en HD¹⁰ el IMC y la creatinina sérica más elevados (marcador de masa muscular) se asociaban de forma independiente con una mejor supervivencia. Es más, la pérdida o ganancia de peso se asociaban con mayor mortalidad o supervivencia, respectiva-

mente. Es lo que se ha denominado la “Paradoja de la Obesidad” de los pacientes de diálisis, en los que parece que ser gordo es positivo¹¹. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la asociación IMC más alto y mejor pronóstico estaría reflejando la asociación entre mayor masa muscular y supervivencia.

Otras medidas antropométricas (pliegue tricéptico y circunferencia muscular del brazo) en diálisis no difieren de las de la población general. En los últimos años se ha generalizado la impedancia bioeléctrica para obtener información sobre el grado de hidratación del paciente y su estado nutricional. Las medidas más sofisticadas de la masa corporal como absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) no están generalizadas.

Proteínas séricas: Tradicionalmente se ha empleado la albúmina, pero la hipoalbuminemia es una manifestación tardía, debido a su larga vida media. Además, en los análisis extraídos antes de la sesión puede haber hipoalbuminemia dilucional o por inflamación. A pesar de ello, varios estudios han demostrado una correlación negativa entre albúmina plasmática y mortalidad. En una cohorte de 271 pacientes, la albúmina sérica solo se correlacionaba débilmente con las medidas antropométricas y su sensibilidad para detectar malnutrición era del 24%, con especificidad del 88% y un valor predictivo del 74%¹². La transferrina puede estar baja por depleción de los depósitos de hierro, problema frecuente desde que se emplea rHuEPO.

La proteína ligadora de retinol y prealbúmina se eliminan por el riñón y sus valores de referencia son más altos en pacientes en diálisis. El hallazgo de un valor “normal” puede ser “inadecuadamente bajo” en esta población. La prealbúmina < 30 mg/dL sugiere malnutrición en HD. Las cifras < 20 mg/dL se asocian con mayor riesgo, y la caída de los niveles de prealbúmina en 6 meses se asocia con aumento de mortalidad de forma independiente¹³. La creatinina procede del metabolismo no enzimático de la creatina en el músculo y la tasa de producción de creatinina se ha utilizado para estimar la masa magra. Se puede calcular la masa corporal libre de agua y de grasa muscular mediante la siguiente fórmula: $0.029 \times \text{producción de creatinina (mg/día)} + 7,38$ en pacientes estables en HD. La disminución progresiva del Nitrógeno Ureico Sanguíneo (NUS) y de creatinina indica que el paciente se está desnutriendo. Si no se tiene en cuenta esto se puede caer en el error de disminuir la dosis de diálisis, lo que empeoraría el estado de nutrición. Por ello se debe monitorizar también la PCR.

Valoración General Subjetiva: valora 4 parámetros (pérdida de peso, anorexia, grasa subcutánea y masa muscular) en una escala de 7 puntos. Este método ha sido validado para pacientes en diálisis y es recomendado por NKF-DOQI. El “Dialysis Malnutrition Score” desarrollado por Kalantar-Zadeh et al., se basa en 7 variables: variación del peso, ingesta dietética, sínto-

mas gastrointestinales, capacidad funcional, comorbilidades, grasa subcutánea, y consunción muscular. La suma de la puntuación entre 7 (normal) y 35 (severamente malnutrido) parece ser superior a la VGS¹⁴. Recientemente ha sido revalidado en población india¹⁵. Los mismos autores desarrollaron el Malnutrition Inflammation Score (MIS)¹⁶ que se basa en los mismos componentes de la VGS combinados con otros 3 componentes adicionales del IMC, albúmina y TIBC. Cada componente tiene 4 niveles de severidad 0 (normal) a 3 (muy severo); La suma total varía desde 0 (normal) a 30 (severamente desnutridos).

Cuando se han evaluado las diferentes herramientas de screening¹⁷, se ha identificado que el Índice de Riesgo Nutricional Geriátrico GNRI¹⁸, aunque en un principio desarrollado para pacientes ancianos, es fiable en HD. Este índice se calcula a partir de la albúmina y del peso, con la siguiente ecuación: $\text{GNRI} = -1.489 \times \text{albumina (g/dL)} + 41,7 \times (\text{peso/peso ideal})$. Sin embargo, el GNRI no parece ser adecuado para el screening de malnutrición en DP¹⁹. Otras ciertas herramientas de cribado nutricional como el Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) y el Malnutrition Screening Tool (MST) no son suficientemente sensibles para identificar malnutrición en estos pacientes²⁰.

Nutrición en prediálisis

La restricción proteica en la insuficiencia renal moderada disminuye la progresión de la insuficiencia renal. Para evitar un deterioro del estado nutricional debería asociarse un consejo dietético y un seguimiento clínico. El difícil cumplimiento de la dieta, y el que ciertas patologías como la poliquistosis renal no respondan, ha hecho que la restricción proteica pierda popularidad. En la nefropatía diabética sería recomendable probar la restricción proteica durante 6 meses, prolongándola solo en los que presenten una buena respuesta²¹.

El mecanismo de acción de las dietas hipoproteicas no está totalmente aclarado. Frente al concepto clásico de que disminuyen la hiperfiltración glomerular, se ha visto que disminuyen la producción de los mediadores de la inflamación que dañan el riñón, como renina, citoquinas y lípidos bioactivos.

Actualmente se recomiendan dietas hipoproteicas moderadas, de 0,8 g/kg/día, que se suplementan, si existe proteinuria, con 1 g de proteínas de alto valor biológico por cada gramo de proteínas perdidas en la orina. Solo en pacientes con IRT que no son candidatos a diálisis estará indicado el restringir las proteínas a 0,6 g de proteínas/kg/día, con el fin de ralentizar la progresión y mitigar la sintomatología urémica. En estos casos también se pueden utilizar dietas de 0,3 g de proteínas/kg/día, suplementadas con aminoácidos esenciales o con cetanoálogos esenciales (cetanoácidos con esqueleto hidrocarbonado similar al de los aminoácidos esenciales, pero sin el grupo amino, que podrían “aminarse”, y disminuir la uremia).

Tabla III
Requerimientos nutricionales en prediálisis

- Proteínas: > 0,6 g/kg/día (60% de alto valor biológico).
0,3 g/kg/día más 10-20 g de AA ó cetanoálogos esenciales.
- Energía: 35 kcal/kg/día.
- Carbohidratos: 60%, sobre todo complejos.
- Grasas: 30% (saturadas < 10%).
- Fibra: 15-20 g/día.
- Iones y oligoelementos:
 - Sodio: 1.000 mg/día (depende de diuresis y HTA).
 - Fósforo: 5-10 mg/kg/día (400-700 mg/día). Usar quelantes.
 - Potasio: 1.500-3.000 mg/día (depende de diuresis).
 - Calcio: suplementos de 1.500 mg/día.
 - Magnesio: 200-300 mg/día.
 - Hierro: 10-18 mg/día.
 - Zinc: 15 mg/día.
- Agua: 1.500-3.000 ml/día (depende de diuresis).
- Vitaminas: requerimientos altos de hidrololubles y Vit. D3.
 - Tiamina: 1,5 mg/día.
 - Piridoxina: 5 mg/día.
 - Ácido fólico: 1 mg/día.
 - Cianocobalamina: 3 µg/día.
 - Vitamina E: 15 UI/día.

Se requiere un alto aporte energético para un mejor aprovechamiento de las proteínas, por lo que se darán unas 30-35 kcal/kg/día (tabla III). Frecuentemente estos enfermos presentan hiperlipoproteinemia, debido a una actividad disminuida de las enzimas triglicérido-lipasa hepática, lipoprotein lipasa y lecitín-colesterol-acil-transferasa. En estos casos hay que aumentar proporcionalmente el consumo de carbohidratos complejos.

Conviene restringir el consumo de fósforo a 5-10 mg/kg/día. La restricción proteica supone una restricción de fósforo. El fósforo también se encuentra en los alimentos preparados que deben evitarse. Suele ser necesario utilizar quelantes del fósforo por vía oral. Con respecto al calcio, existe un déficit en su absorción intestinal por disminución de vitamina D. La suplementación de calcio está discutida porque podría contribuir a la calcificación vascular.

Se debe suplementar vitamina D para mantener niveles de 25-OH-D > 30 ng/ml. Se ha sugerido que la suplementación con vitamina D tendría un beneficio vascular²². El aporte de potasio debe limitarse a 40-60 mEq/día y se deben monitorizar estrechamente las cifras de potasio plasmático. En ausencia de HTA, el consumo de sodio se restringirá a unos 1.000-2.000 mg/día. Los requerimientos prediálisis se resumen en la tabla IV.

Cuando un enfermo con IR prediálisis precisa soporte nutricional suele tener un hipermetabolismo asociado y es preferible el soporte nutricional completo, incluso, si es necesario, instaurar técnicas de

Tabla IV
Requerimientos nutricionales en hemodiálisis y diálisis peritoneal

- Proteínas: 1-1,2 g/kg/día (> 50% de alto valor biológico).
1,43 si se quiere más anabolismo o diálisis incompletos.
- Energía: 35-40 kcal/kg/día según actividad.
Grasas: 30% del aporte calórico total (saturadas < 10%)
- Fibra: 15-20 g/día.
- Iones y oligoelementos:
 - Sodio: 750-1.000 mg/día (1.000-3.000 en diálisis peritoneal).
 - Potasio: 1.500-2.000 mg/día (2.000/3.000 en diálisis peritoneal).
 - Fósforo: 500-1.200 mg/día. Usar quelantes.
 - Calcio: 1.500 mg/día.
 - Magnesio: 200-300 mg/día.
 - Hierro: 10-18 mg/día (hematocrito > 35).
 - Zinc: 15 mg/día.
- Agua: restricción a 1.000-1.500 ml en hemodiálisis.
- Vitaminas: requerimientos altos de hidrololubles y Vit. D3.
 - Ácido ascórbico: 150 mg/día (máximo).
 - Ácido fólico: 1-5 mg/día.
 - Vitamina B₁: 30 mg/día.
 - Vitamina B₆: 20 mg/día.
 - Vitamina B₁₂: 3 µg/día.

depuración extrarrenal. En los niños con IR crónica prediálisis, la anorexia asociada a la uremia produce un retraso del crecimiento. Además, es difícil cubrir los requerimientos sin aumentar el aporte de fósforo y de potasio, lo que motiva la utilización de suplementos hipoproteicos, hiperenergéticos (2 kcal/ml) y de bajo volumen. Sin embargo, es difícil que el niño los tome, por lo que se ha recurrido a la nutrición enteral nocturna domiciliaria, mediante una gastrostomía endoscópica percutánea²³.

Nutrición en diálisis

Los requerimientos nutricionales se muestran en la tabla V. En DP se recomienda la ingesta de > 1,2 g de proteína/kg/día y 40 kcal/kg/día, incluyendo lo que absorben del líquido de diálisis. Debido a la diálisis continua, estos pacientes tienen un mejor control de las cifras de potasio y de la volemia y la dieta no es tan restrictiva. La ingesta de sal y de fluidos depende de la diuresis residual, y debería reducirse al mínimo en pacientes anúricos en HD durante los fines de semana, a fin de evitar la insuficiencia cardiaca. Son frecuentes las deficiencias de ácido fólico y de vitaminas del grupo B, por lo que hay que suplementarlas. La hiperhomocisteinemia, factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis, se corrige con suplementos de ácido

Tabla IV
Composición de nutrición parenteral intradiálisis
(adaptada de referencia 14)

- Proteínas: 50 g (se puede incluir 20-30 g de glutamina).
- Calorías no-proteicas (1.000-1.200 kcal):
 - Hidratos de carbono: 150-175 g.
 - Lípidos: 50 g.
 - Relación kcal no proteicas/g N₂: 100-160/1.
- Densidad calórica: 1-1,2 kcal/ml.
- Polivitamínico (vitaminas hidrosolubles y liposolubles).
- Carnitina (1 g)
- No aporte de electrolitos. (Puede ser preciso aporte de fósforo individualizado si síndrome de realimentación).
- Insulina (1 U por cada 4-10 gramos de glucosa).
- Velocidad de infusión: 250 ml/h.

fólico Estas deficiencias son en parte debidas a pérdidas en el dializado y este problema aumenta con las nuevas membranas de alta permeabilidad. No hay consenso sobre la necesidad de suplementar tiamina (cuyos niveles son normales) y vitamina E (se ha sugerido que puede aumentar la supervivencia de los eritrocitos). La vitamina C no debe exceder los 150 mg/día ya que dosis más altas pueden conducir a acúmulo del oxalato, que puede causar depósitos viscerales de oxalato cálcico. Los niveles altos de vitamina A puede ser tóxicos por lo que se debe evitar. En HD la carnitina plasmática está disminuida, por pérdida en la propia diálisis, y ello se ha relacionado con disfuncionalidad del músculo esquelético y cardíaco, con calambres en la diálisis y la astenia post-HD. Por ello, y recordando la función que tiene la carnitina en el transporte de ácidos grasos²⁴ creemos que en los pacientes de HD malnutridos existe un déficit de carnitina y estaría indicado suplementar carnitina por vía i.v.²⁵.

Métodos para evitar y tratar la desnutrición

Se han utilizado diferentes aproximaciones, que van desde los consejos dietéticos a la utilización de suplementos orales y parenterales²⁶, adaptados a los requerimientos específicos de estos pacientes.

Consejo dietético y diálisis adecuada: Ante un paciente con ERT y malnutrición el primer paso consiste en valorar la idoneidad de la diálisis, mediante el cálculo de KTV. En pacientes en DP con un peritoneo altamente permeable (altos transportadores) es una buena opción, si la función residual lo permite, la diálisis intermitente nocturna que disminuye las pérdidas proteicas, la sensación de saciedad por absorción de glucosa y la sensación de plenitud al tener la cavidad peritoneal vacía durante el día. Una alternativa al día seco consiste en aconsejar al paciente vaciar el abdomen durante las horas de las principales comidas. Es

importante corregir la anemia mediante rhuEPO y suplementos de hierro y ácido fólico. El consejo dietético debería usarse de forma individualizada²⁷. Se ha demostrado un impacto positivo, con bajo coste²⁸, con la simple intervención nutricional por una dietista.

Suplementos orales: Hace más de 10 años, Kuhlmann et al.²⁹ demostraron un aumento significativo de la albúmina sérica en pacientes en HD malnutridos, randomizados a recibir, suplementos nutricionales por vía oral (SNO). Cockram et al.³⁰ compararon la seguridad y tolerancia de 3 diferentes fórmulas, 1 estándar y 2 específicas, utilizadas como única fuente de nutrición en 79 pacientes de HD, con normal estado nutricional. Los 3 grupos lograron una ingesta energética y proteica media de aproximadamente 35 kcal/kg/día y 1,25 g proteínas/kg/día. No se encontraron cambios en cuanto a los síntomas gastrointestinales pero, con las fórmulas específicas, se logró mejorar los niveles de fósforo y el producto calcio-fósforo. En el estudio de Sharma et al.³¹, los pacientes en HD malnutridos se aleatorizaron a un grupo control que recibió una monitorización incluyendo registro de ingesta y consejos nutricionales (ingesta proteica de 1,2 g/kg/día e ingesta energética de 35-40 kcal/kg/d), y otros 2 grupos de tratamiento, que además recibieron un suplemento nutricional que aportaba 500 kcal y 15 g de proteína durante 30 días. Todos los grupos presentaron una mejoría del peso seco, pero en los grupos suplementados se vió un aumento significativo de la albúmina, y del grado funcional. Wilson et al.³² demostraron que la repleción nutricional se produce con mayor rapidez y se mantiene durante más tiempo, en los pacientes en HD con hipoalbuminemia leve que reciben consejo dietético y SNO, en comparación con los que únicamente reciben consejos dietéticos.

En un estudio prospectivo multicéntrico en Francia³³, se asignaron, de forma randomizada, a 86 pacientes de HD con baja ingesta proteica a tratamiento estándar (grupo control) o 2 bricks de 125 ml de un suplemento específico (Renilon 7,5, composición por 100 ml: 200 kcal, 7,5 g de proteínas, 20 g carbohidratos, sodio 59 mg, potasio 22 mg, fósforo 3 mg, carnitina 15 mg), durante 3 meses (grupo suplementado). El grupo suplementado presentó un aumento de la ingesta energética y proteica, la fosfatemia permaneció estable, al igual que el uso de quelantes del fósforo, con mejoría del estado nutricional según la VGS y de la calidad de vida. En otro estudio se evaluó la influencia de los SNO en 30 pacientes de HD malnutridos, según el estado inflamatorio³⁴, evaluado por la PCR y la interleuquina 6. Se les prescribió un suplemento específico (Renilon 7,5), 125 ml dos veces al día. A los 3 meses, se constató mejoría de prealbúmina, albúmina, y leptina, independientemente de la presencia de inflamación.

En una revisión sistemática³⁵ se concluyó que el soporte nutricional con SNO y con nutrición enteral aumenta significativamente la albúmina sérica y mejora la ingesta, lo cual podría mejorar el pronóstico en pacientes malnutridos. La ESPEN (European

Society for Clinical Nutrition and Metabolism) establece que los SNO son la vía preferente de realimentación para los pacientes en HD³⁶. Globalmente, los SNO pueden mejorar los niveles de albúmina y otros parámetros nutricionales, pero el mal cumplimiento puede limitar su eficacia.

Siempre que un paciente presenta un mal estado general con riesgo de desnutrición deben intentarse los SNO, especialmente diseñados para pacientes con insuficiencia renal: alta densidad energética para limitar el aporte de agua, hiperproteicos, con restricción de potasio, sodio y fósforo, ausencia de aluminio, enriquecidos con vitamina D y fólico. También se pueden utilizar suplementos estándar, siempre que sean hiposódicos, limitando el volumen y vigilando el potasio sérico ante el riesgo de hiperkalemia. Sin embargo, aunque el suplemento estándar tenga mejor sabor, los pacientes prefieren suplementos específicos debido al menor volumen y a que necesitan menos quelantes del fosforo³⁷.

Nutrición enteral: La nutrición enteral debe de emplear fórmulas específicas, similares a las ya descritas previamente. Se puede administrar por sonda nasogástrica a débito continuo durante 24 horas o durante la noche. En niños es útil la alimentación por gastrostomía endoscópica percutánea. Como la mayoría de los niños están en DP, para evitar el riesgo de peritonitis, la gastrostomía percutánea deberá realizarse antes de comenzar la diálisis.

Nutrición parenteral intradiálisis (NPID): El alto flujo de la fístula para la diálisis permite considerarla como una vía central y nos permite poner una nutrición parenteral con osmolaridad elevada. Además, se aprovecha el tiempo que el paciente está dializándose. En un estudio retrospectivo, 1.500 pacientes que recibieron NPID, se compararon con 20.000 pacientes control³⁸. La probabilidad de muerte era menor en los que recibieron NPID, sobre todo cuando se lograba una albúmina > 3,5 mg/dL. En el estudio de Foulks et al.³⁹, 45 de 72 pacientes hipoalbuminémicos en HD que recibieron NPID durante 6 meses presentaron un aumento del peso del 10% y una reducción significativa de la tasa de hospitalización y aumento de la supervivencia. El efecto de la NPID en el metabolismo proteico ha sido estudiado utilizando una infusión constante de L-(1-¹³C) leucina y fenilalanina. La NPID logró un aumento de la síntesis proteica corporal con disminución de la proteólisis⁴⁰. Los mismos autores, midiendo el aumento de los niveles plasmáticos de (¹³C) leucina y (¹³C) ketoisocaproato tras infusión de (¹³C) leucina, demostraron que la NPID aumenta la tasa de síntesis de albúmina durante la HD en paralelo al aumento de la síntesis proteica corporal⁴¹. En general, estos estudios han demostrado que la NPID puede mejorar el estado nutricional, y en 3 estudios retrospectivos se ha demostrado una mejoría de la supervivencia⁴². Sin embargo, los estudios tienen limitaciones en cuanto al diseño,

falta de controles adecuados, o de monitorización de la dieta oral⁴³. Otros autores no han mostrado resultados tan brillantes con esta modalidad terapéutica. Recientemente, en el estudio FINE⁴⁴ se randomizaron casi 200 pacientes a NPID asociada a SNO versus SNO únicamente. La NPID no mejoró la mortalidad a 2 años, ni la tasa de hospitalización. Sin embargo, se demostró un aumento de los niveles de prealbúmina por encima de 30 mg/l, predictor independiente de disminución de la mortalidad a 2 años del 54%, así como de una disminución de los ingresos hospitalarios y de una mejoría del bienestar general, medido por el índice de Karnofsky.

Los problemas de la NPID son el coste elevado y la necesidad de mantenerla a largo plazo. Además, una parte de los aminoácidos administrados se dializan. Sin embargo, en nuestra experiencia los resultados son aceptables, no hemos tenido problemas infecciosos graves, que tampoco están descritos en la literatura, con este tipo de soporte nutricional. En resumen, la NPID mejora los parámetros nutricionales como la albúmina y el peso. Los datos sobre la supervivencia no están claros pero cuando no es posible utilizar otras modalidades terapéuticas, la NPID puede ser de interés. La composición recomendada de la NPID, establecida por el Consenso de la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral⁴⁵ se muestra en la tabla V.

Nutrición oral intradiálisis (NOID): Los efectos anabólicos de la NPID parecen estar limitados al periodo de administración de la misma, sin que persista el anabolismo una vez que se ha parado la infusión. Además, el elevado coste y los posibles efectos secundarios han motivado la búsqueda de alternativas. La administración de los SNO durante la diálisis (NOID) puede ser ventajosa ya que mejora el cumplimiento del tratamiento y además, es en ese momento cuando el catabolismo está más elevado⁴⁶.

En Francia, Fouque et al.⁴⁷ asignaron a 86 pacientes en HD a tratamiento estándar o SNO durante 3 meses. No se encontraron cambios significativos en la ingesta dietética ni en los niveles de albúmina ni de prealbúmina. Sin embargo, el grupo suplementado no presentó alteraciones electrolíticas y experimentó una mejoría de la VGS. Similares resultados obtuvieron Scott et al.⁴⁸ en un estudio cruzado, con mejoría de la calidad de vida en el grupo suplementado, y caída de la albumina en el grupo control. En el estudio de Moretti⁴⁹ se suplementaron 15 g de proteínas en cada sesión de HD y 105 g/semana en los pacientes en DP. Se encontró mejoría de albúmina y de PCR. Caglar et al.⁵⁰ demostraron que la NOID mejoró diversos parámetros nutricionales, incluyendo los niveles de albúmina y de prealbúmina, así como la VGS. En otro estudio controlado en pacientes en HD con hipoalbuminemia, la NOID, durante 4 semanas se asoció a un aumento de la albúmina⁵¹.

En una revisión sistemática⁵² que incluyó a 18 estudios, de los cuales 5 eran randomizados y controlados, se concluyó que el soporte nutricional enteral, tanto por

vía oral como por sonda, a los pacientes de HD, aumentaba la ingesta energética total, tanto proteica como energética y elevaba las concentraciones de albúmina sérica en 0,23 g/dL, sin presentar efectos secundarios en los electrolitos plasmáticos (potasio y fósforo).

En una revisión⁵³ sobre la NOID y NPID, se identificaron 34 estudios, tanto randomizados, como comparativos no randomizados (3.223 pacientes). De ellos, 17 eran con SNO (778 pacientes) y 17 con NPID (2.475 pacientes). Se concluyó que los SNO mejoran la albúmina y los parámetros nutricionales, pero no había datos suficientes sobre la mortalidad. Igualmente, la NPID mejoró la albúmina y el peso, pero en el único estudio con una muestra adecuada, no afectó a la supervivencia.

Pupim et al.⁵⁴ estudiaron el metabolismo proteico (síntesis y catabolismo) mediante dilución y enriquecimiento de fenilalanina en el antebrazo, en 8 pacientes en HD, durante 3 diferentes sesiones de HD, una con NOID, otra con NPID y la tercera sin suplemento nutricional que sirvió como control. La NOID tenía contenido nutricional y volumen similar a la NPID (474 ml, 1.090 kcal, 57 g de aminoácidos, 48 g de lípidos, y 109 g de carbohidratos). La suplementación nutricional, oral o intravenosa, mejoró el anabolismo y compensó los efectos catabólicos de la técnica de HD. La mejoría se observó a pesar del posible aumento de las pérdidas de aminoácidos en el dializado.

El aumento de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos parece ser uno de los factores que favorecen el balance proteico positivo⁵⁵. Pero los almacenes de proteína muscular no están únicamente determinados por la ingesta de nutrientes, sino que la insulina juega un importante papel en el control de estos depósitos. Específicamente, la insulina circulante aumenta el transporte de glucosa a nivel de las células musculares y regula el metabolismo proteico estimulando el transporte de aminoácidos, favoreciendo la síntesis de proteína muscular y corporal total, e inhibiendo la proteólisis. Estos efectos están amplificados cuando aumenta la disponibilidad de aminoácidos junto con insulina, que es lo que ocurre cuando se administra NPID o NOID, con la consiguiente disminución de proteólisis y aumento de la síntesis proteica, consecuencia de la mayor disponibilidad de aminoácidos y de insulina⁵⁶. Es más, la insulina parece que juega un papel crítico en la respuesta metabólica asociada a NPID ya que, una vez que la infusión se para, la concentración de insulina vuelve a los valores basales, simultáneamente con la reversión del balance proteico neto. Sin embargo, con la NOID, las concentraciones de insulina permanecen elevadas durante el periodo post-HD, manteniéndose elevado el balance proteico neto en músculo esquelético de forma paralela. Por lo tanto, la NOID logra un claro beneficio en comparación con la NPID, en cuanto a la homeostasis proteica muscular en comparación con la NPID, ya que es capaz de revertir el catabolismo proteico neto elevado y se mantiene en el periodo post-dialisis.

El estudio más amplio, y además realizado con una excelente metodología es el estudio FINE, en el que se demostró el beneficio del soporte nutricional sobre la supervivencia. Los investigadores del FINE asignaron de forma randomizada a 186 pacientes en HD con PEW a recibir, NPID y SNO oral versus SNO únicamente. Los SNO aportaban 500 kcal/día y 25 g/día de proteínas con el objetivo de lograr una ingesta que cubriera las recomendaciones de 30-35 kcal/kg/día y 1,2 g/kg/día, respectivamente. El objetivo primario, la mortalidad a los 2 años, fue similar en ambos grupos (39% vs 43%), lo que sugiere que la SNO es igual de efectiva que la NPID cuando es posible la ingesta oral. El aumento de las cifras de prealbúmina en ambos grupos, se asoció con una disminución de la mortalidad a 2 años y de la tasa de hospitalizaciones, lo que proporciona la primera evidencia de una relación directa entre la respuesta al tratamiento nutricional y una mejoría del pronóstico. Hay varias observaciones importantes. En primer lugar, la vía de la suplementación nutricional, oral versus oral-parenteral combinada, no tiene efecto en la supervivencia ni sobre los parámetros nutricionales. En segundo lugar, el soporte nutricional mejora los marcadores nutricionales en los pacientes en HD con PEW, si se logra cubrir los requerimientos nutricionales recomendados por la NKF-KDOQI⁵⁷ (> 1,2 g/kg/día and > 30 kcal/kg/día, respectivamente). Hay que destacar que la mejoría de la albúmina sérica en el FINE (~2 g/l) es similar a la descrita en la mayoría de los demás estudios publicados sobre la eficacia del soporte nutricional⁵⁸. Estos datos también confirman la idoneidad de las recomendaciones de ingesta calórica y proteica de la KDOQI. Por último, los resultados implican que la intervención nutricional mejora la supervivencia. Se ha criticado este estudio por la falta de un grupo control, sin ningún tipo de suplementación. Pero en el momento actual no parece ético privar del soporte nutricional a los participantes. Al comparar la tasa de mortalidad a 2 años en el estudio (42%) con la tasa de mortalidad del registro europeo, ajustada a los criterios de inclusión del FINE (albúmina < 35 g/l; 49%) supone una mejoría del 15%, que es un beneficio en la supervivencia que supera cualquier otro tratamiento para los pacientes en HD. Finalmente, los resultados implican que la prealbúmina sérica, se puede utilizar como marcador, no solamente del estado nutricional, sino también de la probabilidad de hospitalización y supervivencia.

Un importante aspecto de la suplementación nutricional por vía oral es el cumplimiento con las fórmulas administradas. La mayoría de los estudios, incluyendo nuestra experiencia personal, refieren una alta tasa de falta de cumplimiento del 25%, llegando al 49% en algunos estudios. En el FINE la tasa de cumplimiento media era del 60% en el caso de la SNO, y del 75% en el grupo NPID. A pesar de ello, todos los pacientes alcanzaron el objetivo de ingesta proteica y calórica > 1,2 g/kg/día y > 30 kcal/kg/día, respectivamente y presentaron elevación de los niveles de albúmina y prealbúmina.

En cuanto a las alteraciones hormonales subyacentes, la NPID induce mayor nivel de glucosa y de insulina y mayor supresión de los niveles de ghrelina, la hormona orexígena por excelencia, lo cual no parece aconsejable en pacientes desnutridos. Asimismo, parece que el sistema incretinas y en concreto el “glucagón-like-peptide (GLP-1) no juega un papel significativo en la regulación del metabolismo de carbohidratos durante la nutrición intradiálisis⁵⁹. La NOID sería, por lo tanto, la técnica de elección en los pacientes de HD, aunque son necesarios más estudios bien diseñados y con objetivos rotundos como la mortalidad y morbilidad⁶⁰.

Ejercicio: A pesar de la eficacia demostrada del ejercicio de resistencia como intervención anabólica, en otras situaciones, los estudios realizados en pacientes de HD no han dado resultados tan buenos en cuanto a mejoría de masa muscular. En un estudio a 6 meses⁶¹ se asignó a 32 pacientes en HD, con edad media 43 ± 13 años a NOID *versus* NOID más ejercicio de resistencia, realizado antes de la sesión. Tras el periodo de intervención no se observaron cambios en la masa magra ni en el peso corporal en ambos grupos. Sin embargo, el peso corporal y la fuerza muscular aumentaron en todos los pacientes. Por lo tanto, aunque este estudio no demostró beneficios adicionales cuando se añade ejercicio a largo plazo a la NOID, si se pudo demostrar el aumento del peso y de la fuerza muscular con la NOID. Pero en otro estudio, la combinación de ejercicio con NOID si parecía aumentar los efectos anabólicos⁶². Johansen et al.⁶³ estudiaron los efectos anabólicos del ejercicio de resistencia y de la administración de nandrolona. El ejercicio no logró aumentar la masa magra del cuádriceps, aunque si se asoció a una mejoría física autoreferida. Recientemente, Cheema et al.⁶⁴ presentaron similares resultados tras 12 semanas de entrenamiento progresivo de resistencia de alta intensidad. Kopple et al.⁶⁵, tras 6 meses de ejercicio de resistencia, demostraron un aumento significativo de la masa magra mediante DEXA, acompañado de un aumento en el musculo esquelético del mRNA del IGF-1. Recientemente, Jung⁶⁶ observó que el ejercicio aeróbico y de resistencia en pacientes de HD no desnutridos mejoró la función muscular, la antropometría, el estado nutricional, las citoquinas proinflamatorias y la calidad de vida. Parece, por lo tanto, que los beneficios del ejercicio están limitados solo a los pacientes de HD relativamente sanos.

Aporte de nutrientes mediante diálisis: La HD con las soluciones habituales que contienen 200 mg/dL de glucosa, puede aportar hasta 400 kcal en una sesión. En determinadas circunstancias se podrá incrementar la concentración de glucosa del baño a fin de incrementar el aporte de calorías.

La absorción de componentes del dializado es importante en los pacientes con DP. Los pacientes absorben entre 500 y 800 kcal/día en forma de glucosa,

dependiendo de la pauta de diálisis y de la permeabilidad peritoneal, lo que puede suponer el 12-34% del total de calorías diarias. Existen varias soluciones para DP según el agente osmótico y el contenido de calcio. Cambiando la composición de las soluciones de DP se puede obtener un efecto nutricional positivo y ésta es una de las vías de investigación más interesantes abiertas en este momento.

Soluciones basadas en glucosa: La cantidad de glucosa absorbida varía con la concentración de glucosa (desde 1,5% a 4,25%). La utilización de las bolsas hipertónicas (4,25%) debe evitarse en lo posible porque hay evidencias de que estas soluciones son nocivas para el peritoneo (pueden producir fibrosis peritoneal). Estas bolsas se utilizan para aumentar la ultrafiltración y no deben usarse para incrementar el aporte nutricional. En ocasiones el aporte de glucosa peritoneal puede llegar a ser un problema por favorecer la obesidad. En estos casos puede intentarse disminuir el aporte sustituyéndolas por soluciones de aminoácidos o de poliglucosa, un agente osmótico de pobre absorción.

Soluciones basadas en aminoácidos: La única disponible actualmente en España tiene 1,1% de aminoácidos. Se recomienda usar una al día, coincidiendo con una de las comidas, ya que un adecuado aporte calórico mejora el aprovechamiento de los aminoácidos que se van a absorber, al tener un adecuado aporte calórico. Se absorben como media el 80% de los aminoácidos. La utilización de estas bolsas produce un acúmulo de productos nitrogenados y tendencia a la acidosis, lo que limita su uso a un recambio al día. La tendencia a la acidosis puede requerir suplementos de bicarbonato sódico. Alternativamente se puede usar en asociación con otras bolsas de más contenido en tampón lactato. La dosis de diálisis debe ser adecuada para asimilar el exceso de productos nitrogenados. En estudios a corto plazo aumenta la albúmina sérica pero existe peor respuesta en los pacientes con desnutrición más severa⁶⁷. También se han publicado otros efectos beneficiosos como son disminución del fosfato. Es preciso recordar que tanto la solución de aminoácidos, como las otras bolsas de alto contenido en lactato tienen una concentración de calcio más baja, por lo que habrá que suplementar el calcio oral, a fin de evitar el hiperparatiroidismo, y realizar controles frecuentes de PTH.

Las bolsas con soluciones basadas en poliglucosa permiten disminuir la absorción de glucosa (un 50% menos de kcal absorbidas en un intercambio respecto a un intercambio de glucosa hipertónica de 8 horas), así como aumentar la ultrafiltración en intercambios prolongados.

Nutrición parenteral: La nutrición parenteral en pacientes en diálisis suele ser necesaria en el contexto de un estado hipercatabólico y este aspecto es el que debe priorizarse, adaptándola al hipercatabolismo.. Hay que tener en cuenta que los líquidos de diálisis

están diseñados para hacer un balance negativo de fósforo, potasio y magnesio, cuyo nivel debe ser monitorizado. Un problema adicional es la sobrecarga de volumen, que puede requerir ultrafiltración o diálisis diaria en pacientes en HD.

Hormonas: La GH tiene propiedades anabólicas: promueve la síntesis proteica, disminuye la degradación proteica y aumenta la lipólisis, tanto directamente como a través de su mediador el IGF-1. Los niveles de GH en la uremia están aumentados, posiblemente debido a un aclaramiento metabólico disminuido. Pero hay resistencia a nivel celular a la acción de esta hormona. En los niños urémicos con retraso del crecimiento se ha demostrado el efecto estimulante del crecimiento de dosis farmacológicas de GH y ésta es una indicación autorizada en España. Por todo ello, se ha estudiado el efecto anabólico de la GH en la insuficiencia renal. Para obtener beneficios de la administración de GH se requiere siempre una adecuada corrección del déficit nutritivo. Pupim et al.⁶⁸ demostraron que un tratamiento con GH durante 3 días consecutivos producía una mejoría del 22% en la homeostasis proteica corporal. Feldt-Rasmussen et al.⁶⁹ demostraron que el tratamiento con GH en pacientes con insuficiencia renal mejoró la masa magra y la calidad de vida sin efectos secundarios. También el tratamiento con IGF-1 mejoró el balance nitrogenado, pero conlleva más efectos secundarios que la GH.

La ghrelina, una potente hormona orexígena con efectos antiinflamatorios, puede ser una nueva potencial intervención. La administración de ghrelina subcutánea en los pacientes de diálisis aumenta significativamente la ingesta a corto plazo, con pocos efectos secundarios^{70,71}. Además disminuye la inflamación sistémica y el catabolismo muscular en ratas con IRT⁷². Sin embargo, la mayoría son estudios a corto plazo y es posible que a largo plazo se produzca una cierta tolerancia en los centros reguladores del apetito que podría minimizar estos beneficios. Sin embargo, parece que estas hormonas pueden tener un papel, asociadas o no a otras formas de soporte nutricional⁷³, una vez que se hayan determinado sus efectos en estudios prospectivos y randomizados. Otras aproximaciones terapéuticas, como los antagonistas de los receptores de melancortina están todavía en fase experimental⁷⁴.

Inhibidores de Ubiquitin-Proteasoma (UPS): La PEW se caracteriza por hipercatabolismo proteico a través de la activación del sistema UPS⁷⁵. Todas las complicaciones de la IRT incluyendo la acidosis, insulina resistencia, inflamación, y aumento de la producción de glucocorticoides y angiotensina II activan el sistema UPS. El reconocimiento del papel que juega el UPS ha llevado al uso terapéutico de un inhibidor del proteasoma, bortezomib, en pacientes de cáncer. La inhibición del proteasoma podría bloquear la activación de NF- κ B, que es la vía final de la señal de transducción de muchas citoquinas.

En conclusión, la malnutrición en diálisis es frecuente y multifactorial. Son necesarios estudios prospectivos y controlados sobre el efecto de las distintas formas de soporte nutricional y de los tratamientos farmacológicos sobre el estado de nutrición y sobre la morbimortalidad.

Referencias

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-8.
2. Moore LW. Implications for nutrition practice in the mineral-bone disorder of chronic kidney disease. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 391-400.
3. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-84.
4. Parker TF, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 551-6.
5. Tayeb JS, Provenzano R, El-Ghoroury M, Bellovich K, Khairullah Q, Pieper D, Morrison L, Calleja Y. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on serum albumin levels. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 606-10.
6. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome — the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 11): 28-31.
7. Raj DS, Moseley P, Dominic EA, Onime A, Tzamaloukas AH, Boyd A et al. Interleukin-6 modulates hepatic and muscle protein synthesis during hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73: 1054-61.
8. Boivin MA, Battah SI, Dominic EA, Kalantar-Zadeh K, Ferrando A, Tzamaloukas AH et al. Activation of caspase-3 in the skeletal muscle during haemodialysis. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 903-10.
9. Riobó P, Ortiz A, Sánchez Villar O, Caparrós T. Nutrición en la Insuficiencia Renal Crónica. En el Libro: Tratado de Nutrición Artificial. Capítulo 17, S. Celaya Editor. Aula Médica 1998; pp. 595-609.
10. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP et al. The Obesity Paradox and Mortality Associated With Surrogates of Body Size and Muscle Mass in Patients Receiving Hemodialysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85: 991-1001.
11. Ikizler TA. Resolved: Being Fat Is Good for Dialysis Patients: The Godzilla Effect. *Pro J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1059-1064.
12. Stosovic MD, Naumovic RT, Stanojevic MLj, Simic-Ogrizovic SP, Jovanovic DB, Djukanovic LD. Could the level of serum albumin be a method for assessing malnutrition in hemodialysis patients? *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 607-13.
13. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1485-1494.
14. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1732-8.
15. Janardhan V, Soundararajan P, Rani NV, Kannan G, Thennarasu P, Chacko RA, Reddy CU. Prediction of Malnutrition Using Modified Subjective Global Assessment-dialysis Malnutrition Score in Patients on Hemodialysis. *Indian J Pharm Sci* 2011; 73: 38-45.
16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity

- and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251-63.
17. Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, Kumagai H. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 106-13.
 18. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 777-83.
 19. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Law MC, Li PK. Geriatric nutritional risk index as a screening tool for malnutrition in patients on chronic peritoneal dialysis. *J Ren Nutr* 2010; 20: 29-37.
 20. Lawson CS, Campbell KL, Dimakopoulos I, Dockrell ME. Assessing the Validity and Reliability of the MUST and MST Nutrition Screening Tools in Renal Inpatients. *J Ren Nutr* 2012 Jan 2. [Epub ahead of print].
 21. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002181.
 22. Assimon MM, Salenger PV, El-Fawal HA, Mason DL. Nutritional vitamin D supplementation in hemodialysis: a potential vascular benefit? *Nephrology (Carlton)*. 2011 Dec 19. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01555.x. [Epub ahead of print].
 23. Lama RA, Navarro M, Alonso A. Soporte nutricional en la insuficiencia renal crónica en pediatría. En: Casos clínicos en Nutrición Artificial, Riobó Serván P Ed. Madrid. Alpe Editores 1997.
 24. Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 218-243.
 25. Brass EP, Adler S, Sietsema KE, Hiatt WR, Orlando AM, Amato A. CHIEF Investigators. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1018-28.
 26. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 371-386.
 27. Moore E, Celano J. Challenges of providing nutrition support in the outpatient dialysis setting. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 202-212.
 28. Calegari A, Barros EG, Veronese FV, Thomé FS. Malnourished patients on hemodialysis improve after receiving a nutritional intervention. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 394-401.
 29. Kuhlmann MK, Schmidt F, Kohler H. Oral nutritional support in malnourished patients on HD: preliminary results of a randomized controlled study (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 199A.
 30. Cockhram DB, Hensley MK, Rodríguez M et al. Safety and tolerance of medical nutritional products as sole sources of nutrition in people on hemodialysis. *J Ren Nutr* 1998; 8: 25-33.
 31. Sharma M, Rao M, Jacob S, Jacob CK. A controlled trial intermittent enteral nutrient supplementation in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2002; 12: 229-237.
 32. Wilson B, Fernandez-Madrid A, Hayes A et al. Comparison of the effects of two early intervention strategies on the health outcomes of malnourished hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2001; 11: 166-171.
 33. Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R, Azar R, Teta D, Plauth M, Cano N; Renilon Multicentre Trial Study Group. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2902-10.
 34. Małgorzewicz S, Rutkowski P, Jankowska M, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Łysiak-Szydłowska W. Effects of renal-specific oral supplementation in malnourished hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011; 21: 347-53.
 35. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, de Mutsert R, Engfer M, Elia M. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 387-405.
 36. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Kuhlmann M, Mann H, Hörl WH; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr* 2006; 25: 295-310.
 37. Williams RF, Summers AM. Do hemodialysis patients prefer renal-specific or standard oral nutritional supplements? *J Ren Nutr* 2009; 19: 183-8.
 38. Chertow GM, Ling J, Lew NL et al: The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 912-920.
 39. Foulks CJ. The effect of intradialytic parenteral nutrition on hospitalization rate and mortality in malnourished hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 1994; 4: 5-10.
 40. Pupim L, Flakoll PJ, Broillette JR et al: Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002; 110: 483-492.
 41. Pupim L, Flakoll PJ, Ikizler TA. Nutritional supplementation acutely increases albumin fractional synthetic rate in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1920-1926.
 42. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Rosa F, Luciani G. Artificial Nutritional Support in Chronic Hemodialysis Patients: A Narrative Review. *Journal of Renal Nutrition* 2010; 20: 213-223.
 43. Dukkkipati R, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Is there a role for intradialytic parenteral nutrition? A review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 352-64.
 44. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Lerverve XM. Intradialytic Parenteral Nutrition Does Not Improve Survival in Malnourished Hemodialysis Patients: A 2-Year Multicenter, Prospective, Randomized Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2583-259.
 45. Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: Consenso SEN-SENPE. *Nutr Hosp* 2010; 25: 375-377.
 46. Riobó Serván, P; Ortiz Arduan, A. Eficacia de la suplementación oral intradiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 236-42.
 47. Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R et al.; and the Renilon Multicentre Trial Study Group Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2902-2910.
 48. Scott MK, Shah NA, Vilay AM, Thomas J^{3rd}, Kraus MA, Mueller BA. Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *Ren Nutr* 2009; 19: 145-52.
 49. Moretti HD, Johnson AM, Keeling-Hathaway TJ. Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Nutr* 2009; 19: 298-303.
 50. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1054-1059.
 51. Kalantar-Zadeh K, Braglia A, Chow J, Kwon O, Kuwae N, Coleman S, Cockram DB, Kopple JD. An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. *J Ren Nutr* 2005; 15: 318-331.
 52. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, de Mutsert R, Engfer M, Elia M. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 387-405.
 53. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Rosa F, Luciani G. Artificial nutritional support in chronic hemodialysis patients: a narrative review. *J Ren Nutr* 2010; 20: 213-23.
 54. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3149-3157.
 55. Bohe J, Low JF, Wolfe RR, Rennie MJ. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids. *J Physiol* 2001; 532: 575-579.
 56. Riobó P, Ortiz A. Eficacia de la suplementación oral intradiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 236-242.

57. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl. 2): S66-70.
58. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, de Mutsert R, Engfer M, Elia M. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 387-405.
59. Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, García L et al. Acute responses of gastrointestinal hormones to both oral and parenteral intradialytic nutrition. *Am J Nephrol* 2010; 32: 272-8.
60. Dong J, Ikizler TA. New Insights into the Role of Anabolic Interventions in Dialysis Patients with Protein Energy Wasting. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 469-47.
61. Dong J, Sundell MB, Pupim LB, Wu P, Shintani A, Ikizler TA. The Effect of Resistance Exercise to Augment Long-term Benefits of Intradialytic Oral Nutritional Supplementation in Chronic Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2010; 21: 149-59.
62. Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1362-9.
63. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2307-14.
64. Cheema B, Abas H, Smith B, O'Sullivan A, Chan M, Patwardhan A et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1594-601.
65. Kopple JD, Wang H, Casaburi R, Fournier M, Lewis MI, Taylor W et al. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2975-86.
66. Jung TD, Park SH. Intradialytic exercise programs for hemodialysis patients. *Chonnam Med J* 2011; 47: 61-5.
67. Fuhrman MP. Intradialytic Parenteral Nutrition and Intraperitoneal Nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 470-480.
68. Pupim LB, Flakoll PJ, Yu C, Ikizler TA. Recombinant human growth hormone improves muscle amino acid uptake and wholebody protein metabolism in chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1235-43.
69. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W, Gafter U, Lai KN, Wiedemann J et al. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2161-71.
70. Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ, Patterson M, Frost G, Ghatei MA et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2111-8.
71. Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, Wren AM, Murphy KG, Bushbridge M et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009; 76: 199-206.
72. DeBoer MD, Zhu X, Levasseur PR, Inui A, Hu Z, Han G et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology* 2008; 149: 827-35.
73. Dong J, Ikizler TA. New Insights into the Role of Anabolic Interventions in Dialysis Patients with Protein Energy Wasting. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 469-475.
74. Cheung WW, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1659-65.
75. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome system. *New Engl J Med* 1996; 335: 1897-905.

Nutrición en los errores innatos del metabolismo en adultos

R. Burgos Peláez, S. Redecillas Ferreiro y H. Segurola Gurrutxaga

Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Resumen

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son trastornos genéticos caracterizados por disfunción de una proteína involucrada en el metabolismo celular, lo que provoca una alteración en el funcionamiento fisiológico de la célula. Dependiendo de la función de la proteína y de cuál sea la vía metabólica afectada, puede producirse una toxicidad por acúmulo del sustrato no metabolizado, o por la aparición de sustancias producidas por el metabolismo de dicho sustrato a través de vías alternativas, o bien fenómenos derivados del déficit del producto final de la vía metabólica. Las EIM son un grupo de enfermedades genéticas muy numerosas y complejo, con un elevado grado de heterogeneidad genética y, en consecuencia, clínica y bioquímica.

En los pacientes adultos, podemos encontrar dos situaciones clínicas: pacientes con EIM diagnosticados en la edad pediátrica que alcanzan la edad adulta, o formas de inicio tardío diagnosticadas ya en la edad adulta, a menudo formas atípicas.

El tratamiento nutricional es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de muchos EIM, en ocasiones el único eficaz. En el paciente adulto, una vez alcanzada la talla final, el tratamiento tendrá como objetivo cubrir los requerimientos nutricionales del paciente y evitar descompensaciones. Dentro del tratamiento nutricional de los EIM tiene especial relevancia el uso de suplementos nutricionales específicos que ayudarán a cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes afectados de EIM, en muchas ocasiones difíciles de conseguir con alimentos convencionales. El uso de algunas vitaminas que actúan como cofactores enzimáticos también adquiere especial relevancia en algunos de los EIM del adulto.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):53-63)

Palabras clave: *Errores innatos del metabolismo. Déficit enzimático.*

Abreviaturas

EIM: Errores Innatos del Metabolismo.
RN: Recién nacido.
PKU: Fenilcetonuria.
Phe: Fenilalanina.
CBS: Cistationina β -sintetasa).

Correspondencia: Rosa Burgos Peláez.
Unidad de Soporte Nutricional.
Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
E-mail: rburgos@vhebron.net

NUTRITIONAL SUPPORT IN ADULT PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM

Abstract

The Inborn Errors of Metabolism (IEM) are genetic disorders characterized by dysfunction of a protein involved in cell metabolism, causing an alteration in the physiological functioning of the cell. Depending on the protein function and the metabolic pathway which is affected, toxicity may occur because of accumulation of unmetabolized substrate, or the development of substances produced by the metabolism of the substrate through alternative pathways, or deficit of the final product of the metabolic pathway. EIM are a group of genetic diseases too numerous and complex, with a high degree of genetic heterogeneity and, consequently, clinical and biochemical.

In adult patients, we can find two clinical situations: patients with IEM diagnosed in children reaching adulthood, or late-onset forms diagnosed in adulthood and often atypical.

Nutritional therapy is one of the mainstays of treatment of many IEM, sometimes the only effective. In the adult patient, after reaching final height, the treatment will aim to meet the nutritional requirements of the patient and avoid worsening. Within the nutritional management of EIM is especially relevant the use of specific nutritional supplements that will help meet the nutritional requirements of patients with IEM, often difficult to achieve with conventional foods. The use of some vitamins that acts as enzyme cofactors is also especially relevant in some of the adult EIM.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):53-63)

Key words: *Inborn errors of metabolism. Enzymatic deficit.*

OTC: Ornitina-transcarbamilasa.
MSUD: Enfermedad de la orina de jarabe de arce.
VLCAD: Deshidrogenasa de cadena muy larga.
LCAD: Deshidrogenasa de cadena larga.
MCAD: Deshidrogenasa de cadena media.
MCT: Triglicéridos de cadena media.

Concepto y epidemiología

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son trastornos genéticos caracterizados por disfunción de una proteína involucrada en el metabolismo celular¹, lo

que provoca una alteración en el funcionamiento fisiológico de la célula. Dependiendo de la función de la proteína y de cuál sea la vía metabólica afectada, puede producirse una toxicidad por acúmulo del sustrato no metabolizado, o por la aparición de sustancias producidas por el metabolismo de dicho sustrato a través de vías alternativas, o bien fenómenos derivados del déficit del producto final de la vía metabólica.

La mayoría de los EIM se incluyen dentro de las denominadas Enfermedades Raras o Minoritarias (prevalencia inferior a 1:2000 recién nacidos, RN)². Sin embargo, existen más de 500 EIM descritos, por lo que tomados en su conjunto la prevalencia es mucho mayor (> 1:1.000 RN)³. La mayoría de los estudios de prevalencia de los EIM proceden de países desarrollados en los que está bien implementado el cribado neonatal ampliado, o bien en estudios focalizados en poblaciones de riesgo. Ello, unido a una amplia variabilidad geográfica de algunos EIM hace que sea muy difícil conocer las cifras de prevalencia a nivel mundial.

Tomado como ejemplo, en la Homocistinuria clásica (por déficit de Cistationina-beta-sintetasa), trastorno que se hereda con herencia autosómica recesiva, la prevalencia en países que la incluyen dentro del cribado neonatal ampliado es de 1:344.000 RN, siendo más elevada en Irlanda y Australia (1:65.000/1:58.000 RN). En pacientes institucionalizados con retraso mental la prevalencia se ha descrito entre 1:300-4500 RN, y si consideramos únicamente los pacientes con ectopia lentis, la prevalencia puede ser cercana a 1:20 RN⁴.

Las EIM son un grupo de enfermedades genéticas muy numeroso y complejo, con un elevado grado de heterogeneidad genética y, en consecuencia, clínica y bioquímica. Los primeros síntomas de los EIM con frecuencia se presentan en la edad pediátrica, pero determinadas formas de algunos EIM pueden aparecer en la adolescencia o en la edad adulta, a menudo como enfermedades neurológicas complejas. El término "Errores Innatos del Metabolismo de inicio en la edad adulta" se ha incorporado muy recientemente a la comunidad científica⁵. Y, dado que las formas de inicio tardío a menudo son infradiagnosticadas, se desconoce la prevalencia exacta.

Fisiopatología de los EIM

Desde el punto de vista fisiopatológico, los EIM pueden dividirse en los siguientes 3 grupos diagnósticos⁶ (tabla I):

- *Grupo 1: Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas.* Este grupo incluye EIM en los que se produce una intoxicación progresiva por acúmulo de metabolitos tóxicos sintetizados antes del bloqueo metabólico. Las EIM que componen este grupo tienen una serie de características comunes:

Tabla I
Clasificación fisiopatológica de los EIM

Grupo 1. Enfermedades por acúmulo de sustancias tóxicas

- Aminoacidopatías
 - Fenilcetonuria
 - Tirosinemia
 - Enfermedad de la orina de jarabe de arce
 - Homocistinuria
- Acidurias orgánicas
- Trastornos del ciclo de la urea
- Intolerancia a azúcares
 - Galactosemia
 - Fructosemia

Grupo 2. Enfermedades por déficit energético

- Glucogenosis
- Acidemias lácticas congénitas
- Trastornos de la beta-oxidación
- Enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial

Grupo 3. Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas

- Enfermedades lisosomales y peroxisomales
 - Mucopolisacaridosis
 - Esfingolipidosis (Gaucher, Niemann-Pick, Gangliosidosis)
- Enfermedades por alteraciones del transporte y procesamiento intracelular
 - Déficit de alfa-1-antitripsina
 - Síndrome de Fanconi
 - Fibrosis quística del páncreas
 - Hemocromatosis

Tomado de Martín Sánchez, *Bol Pediatr* 2007.

- No suelen interferir con el desarrollo fetal y se presentan con un intervalo libre de síntomas antes de que se desarrolle la intoxicación, que puede ser aguda (vómitos, coma, fallo hepático,...) o crónica (fallo de medro, retraso psicomotor, cardiomiopatía,...).
- Algunas situaciones pueden desencadenar la aparición de crisis agudas: situaciones catabólicas, fiebre, enfermedades intercurrentes,...
- La expresión clínica es a menudo tardía en su inicio y puede ser intermitente.
- El diagnóstico es relativamente sencillo y consiste en determinación de metabolitos en plasma o en orina.
- Muchos de estos trastornos son tratables y requieren la eliminación de las toxinas mediante dietas especiales, procedimientos de detoxificación extra-corpóreos, o fármacos (benzoato de sodio, penicilamina,...)

En este mismo grupo de EIM, la clínica puede venir marcada por el déficit del sustrato cuya vía metabólica está bloqueada, y su severidad dependerá de la esencialidad de dicho sustrato (ej. arginina en algunos trastornos del ciclo de la urea).

- *Grupo 2: Enfermedades por déficit energético.* Este grupo incluye EIM con síntomas debidos al menos en parte a la deficiencia en la producción de energía o en su utilización por el hígado, miocardio, músculo, cerebro u otros tejidos. El defecto puede ser mitocondrial (los más severos) o citoplásmico.

Los síntomas comunes a este grupo de EIM incluyen: hipoglicemia, hiperlactacidemia, hepatomegalia, hipotonía severa generalizada, miopatía, cardiomiopatía, fallo de medro, fallo cardíaco y muerte súbita en la infancia. En este grupo de EIM el desarrollo fetal se halla afectado, y se pueden hallar dimorfismos, displasias, malformaciones, etc. El diagnóstico es complejo, y a menudo requiere tests funcionales o análisis enzimáticos que precisan biopsia y cultivo celular, o análisis moleculares.

En este grupo de EIM se genera un déficit energético global, puesto que afecta a las organelas en las que se realiza la oxidación final de la mayoría de los nutrientes.

- *Grupo 3: Enfermedades por defecto en la síntesis o catabolismo de moléculas complejas.* En este grupo se halla involucrada la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas en organelas celulares (lisosomas, peroxisomas), o en el transporte de moléculas entre dichas organelas. Los síntomas son permanentes, progresivos, independientes de procesos intercurrentes y no relacionados con la ingesta dietética.

Relación fisiopatológica entre nutrición y EIM

La interrelación fisiopatológica entre nutrición y EIM viene demostrada por la enorme importancia que tiene la nutrición en manejo terapéutico actual de los pacientes con EIM⁷.

Por un lado, el tratamiento nutricional es una de las principales armas terapéuticas de las que se dispone para tratar numerosos EIM, bien a través de la exclusión dietética, la suplementación, o la utilización de algunos nutrientes a dosis farmacológicas (ej. algunas vitaminas). Pero por otro lado, es sabido que algunos principios inmediatos son capaces de regular la expresión génica de algunos genes, con lo que su modulación tendría un papel más allá que el simple papel nutricional.

Durante toda la edad pediátrica, además, el abordaje nutricional tendrá un papel fundamental en el desarrollo integral del paciente afecto de EIM, incluyendo tanto el mantenimiento de un adecuado desarrollo ponderal como psicomotor. Para poder garantizar estos objetivos se requerirá a menudo la confección de dietas personalizadas adecuadas a las necesidades del niño.

En la edad adulta, y una vez alcanzada ya la talla final, el tratamiento nutricional tendrá como objetivo prevenir

o retrasar las complicaciones asociadas a la enfermedad, y garantizar la cobertura de las necesidades nutricionales tanto energéticas como proteicas, incluyendo tanto macro como micronutrientes esenciales.

EIM en adultos

En los pacientes adultos podemos encontrar dos escenarios clínicos:

- Pacientes con EIM diagnosticados en la edad pediátrica que alcanzan la edad adulta.

En este grupo de pacientes, probablemente el más numeroso, encontraremos tanto a pacientes con muy buen control metabólico de su enfermedad y con escasa repercusión orgánica (ej. pacientes con fenilcetonuria) como a pacientes tratados subóptimamente con complicaciones derivadas de la enfermedad.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las EIM y de sus complicaciones han supuesto una mejoría en la evolución de los pacientes afectos. Además, el desarrollo en las últimas décadas de las Unidades de Enfermedades Metabólicas, enormemente pluridisciplinares, ha mejorado notablemente el pronóstico de muchos EIM que han visto incrementada su expectativa vital y que en la actualidad alcanzan la edad adulta. Los pacientes metabólicos adultos emergen con necesidades propias de su edad pero marcadas por su problema de salud (consejo reproductor, gestación, aspectos socio-laborales, seguimiento por especialistas de adultos con escasa experiencia en EIM, necesidad de adquirir más protagonismo en el control de su enfermedad hasta entonces responsabilidad de los padres...) Por ello, en la actualidad se hace imprescindible la organización de las Unidades de Enfermedades Metabólicas del Adulto, en las que se impliquen y formen parte activa los diferentes profesionales implicados en el control de las EIM y que puedan hacer un *transfer* adecuado entre la Unidad Pediátrica y la del paciente adulto.

Además, será en este grupo de pacientes donde aparezcan la mayoría de las complicaciones crónicas a largo plazo de algunos EIM (ej. accidente vascular cerebral en homocistinuria, hepatocarcinoma en glucogenosis,...).

- Pacientes con EIM de inicio en la infancia pero diagnóstico en la edad adulta.

En este grupo se incluyen de pacientes con metabolopatías que no ponen en peligro la vida y que han podido quedar sin diagnosticar en la edad pediátrica. Este es el grupo más desconocido, y que cursa con anomalías biológicas menos pronunciadas. Generalmente se presentan con manifestaciones neurológicas¹ (encefalopatías/coma, trastornos del movimiento, leucodistrofias, poli-

neuropatías, epilepsia, paraparesia espástica o ataxia) o psiquiátricas. El diagnóstico deberá basarse en la sospecha ante síntomas no explicables por causas “clásicas”, asociación incongruente de síntomas, episodios agudos causados por fiebre, ejercicio, cirugía, fármacos, etc., edad sorprendentemente joven al diagnóstico o presencia de historia familiar.

Objetivos del tratamiento dietético de los EIM del adulto

El tratamiento dietético es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de muchos EIM. El tratamiento dietético se basa en:

- Supresión de un nutriente para evitar el exceso de sustrato o la derivación del mismo mediante vías alternativas hacia metabolitos tóxicos.
- Administración del metabolito final, deficitario por el bloqueo metabólico.
- Suministro del coenzima deficitario.

En numerosas ocasiones el tratamiento dietético supondrá una dieta restrictiva, para la que debe prevenirse la posibilidad de deficiencias (de aminoácidos, de ácidos grasos esenciales, de algunas vitaminas,...) Además, deberá contemplarse la actitud dietética ante algunas situaciones especiales (ej. necesidad de cirugía, ayuno, situaciones catabólicas,...) que pueden representar un riesgo de descompensación metabólica. La intervención de un profesional de la Dietética especializado y entrenado se hace fundamental en el manejo dietético de los EIM.

EIM de los aminoácidos en el adulto

Fenilcetonuria (PKU)

La PKU es uno de los EIM que más se han beneficiado de los programas de cribado neonatal, tanto por su frecuencia (1:18.000 RN en España) como por el hecho de que el diagnóstico y el tratamiento precoces son de crucial importancia para disminuir la toxicidad neurológica que domina la clínica de la enfermedad no tratada, con resultados excelentes.

Definición y fisiopatología

La PKU es un EIM causado por mutaciones en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa, que codifica el paso de fenilalanina (Phe) a tirosina. El acúmulo de fenilalanina, junto al déficit de tirosina en el sistema nervioso central y las alteraciones del estrés oxidativo, son los causantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁸. Se han descrito numerosas mutaciones, que se diferencian en la actividad enzimática residual

y, por tanto, en la severidad de la enfermedad y la tolerancia dietética a la Phe. La forma más grave, o PKU clásica, presenta una actividad enzimática prácticamente indetectable, se presenta con niveles de Phe muy elevados en el momento del diagnóstico, y precisa una dieta muy restrictiva en Phe. Existen formas moderadas y leves, con actividades enzimáticas de aproximadamente un 10%, lo que condiciona niveles menos elevados de Phe al diagnóstico y tolerancia dietética mayor⁹. La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas en la PKU clásica no diagnosticada ni tratada vienen dominadas por el retraso mental y motor severo, epilepsia, microcefalia, hiperactividad, eccema y un olor corporal especial producido por el ácido fenilpirúvico. Los pacientes con PKU clásica tratada precozmente presentan una muy buena evolución, con un coeficiente intelectual dentro de los límites de la normalidad, aunque con algunas manifestaciones neurológicas y neuropsicológicas menores. El control metabólico, especialmente durante los primeros años de vida, es imprescindible para prevenir la afectación de las funciones cognitivas.

Tratamiento nutricional

El tratamiento de la PKU, independientemente de su genotipo, va a venir marcado por la restricción dietética más o menos severa de la Phe. Durante la edad pediátrica deberá seguirse un control muy estrecho, ya que la Phe es un aminoácido esencial y es necesario para el correcto desarrollo y crecimiento del niño, por lo que el manejo dietético debe garantizar un aporte mínimo de Phe, evitando su acúmulo. En la edad adulta, una vez finalizado el crecimiento lineal, debe mantenerse la dieta ya que se ha podido comprobar que la hiperfenilalaninemia crónica puede condicionar una disminución del coeficiente intelectual, junto con trastornos del comportamiento (agitación, trastornos del sueño, temblores).

El objetivo de control metabólico en adultos difiere del considerado en la edad pediátrica, y va dirigido a mantener unas concentraciones plasmáticas de Phe inferiores a 600 $\mu\text{mol/l}$ (excepto en situaciones especiales como el embarazo).

La dieta en los pacientes con PKU supone una reducción severa de la ingesta de proteínas de alto valor biológico, ya que los alimentos que las contienen son los más ricos en Phe. Para el diseño de la dieta se puede plantear una dieta por intercambios (cantidad de alimento que contiene una cantidad concreta de Phe), calcular el contenido exacto de Phe de la dieta (poco práctico), o utilizar la dieta tipo semáforo, con alimentos permitidos, restringidos (aconsejados sólo en cantida-

Tabla II
Grupos de alimentos en la PKU

<i>Alimentos muy restringidos</i>	<i>Alimentos restringidos</i>	<i>Alimentos permitidos</i>
– Carnes y derivados	– Cereales (trigo, maíz, avena y sus harinas)	– La mayoría de frutas y zumos de frutas
– Pescados	– Pastas con o sin huevo	– La mayoría de verduras, hortalizas y tubérculos
– Huevos	– Legumbres	– Aceites vegetales y grasas animales
– Frutos secos	– Arroz blanco o integral	– Almidón o fécula de maíz y de patata
– Lácteos y derivados	– Pan blanco o integral	– Tapioca
	– Pastelería en general	– Azúcar de mesa, mermeladas, miel
	– Algunos vegetales (patatas, batata, brócoli, coles de bruselas, espinacas, espárragos, guisantes)	– Productos controlados específicos en proteínas
	– Algunas frutas (aguacate, plátano, maracuyá)	

des controladas) o claramente a evitar¹⁰. En la tabla II se resumen los grupos de alimentos clasificados según este sistema en la PKU.

En algunas mutaciones que dan lugar a la PKU se está utilizando con éxito el tratamiento con tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor no enzimático que actúa como donador de electrones para la fenilalanina hidroxilasa. En los pacientes que presentan mutaciones que responden al cofactor, el tratamiento con BH4 aumenta la tolerancia a la Phe y permite liberalizar la dieta¹¹.

Papel de las dietas específicas y de los alimentos dietéticos con bajo contenido proteico

Dada la importante limitación en la ingesta de proteínas deben utilizarse fórmulas comerciales compuestas por mezclas de aminoácidos pero exentas de fenilalanina. Estos preparados sustituyen el aporte proteico de la dieta, garantizando la cobertura de los requerimientos proteicos del paciente adulto.

Existen diversas formas en el mercado para uso en pacientes adultos, que están financiadas por el Sistema Nacional de Salud:

- Mezclas de aminoácidos en comprimidos (exentos en Phe y ricos en tirosina).
- Mezclas de aminoácidos con hidratos de carbono, vitaminas y minerales, tanto en forma líquida como en polvo.
- Preparados nutricionales líquidos o en barritas que incluyen aminoácidos, hidratos de carbono, vitaminas, minerales y lípidos.

Además, también existen en el mercado una serie de preparados alimentarios bajos en proteínas (pan, galletas, bollería, bebidas sustituto de la leche, sustitutos del huevo,...) que ayudan a conseguir el objetivo metabólico de controlar la hiperfenilalaninemia con una dieta más variada. En ocasiones se recurre a alimentos diseñados para los pacientes con celiaquía (pan, pastas), ya que son más bajos en proteínas que los alimentos con-

vencionales. Estos productos no están financiados por el Sistema Nacional de Salud.

Manejo de la enfermedad en situaciones especiales

GESTACIÓN

El manejo de la PKU durante el embarazo es de crucial importancia, ya que el estricto control metabólico de la madre puede evitar la embriopatía por PKU materna. Esta embriopatía, que se manifiesta sobre todo por retraso mental con cardiopatía congénita, microcefalia y rasgos dismórficos, está causada por el paso transplacentario de Phe.

La existencia de protocolos de actuación en las Unidades de Metabólicos de referencia ha mejorado enormemente el pronóstico de la gestación en las mujeres afectas de PKU¹². La prevención de la embriopatía por PKU materna incluye el consejo gestacional y la planificación de la gestación en un momento de estabilidad metabólica (por lo menos en los 3 meses previos) y con unos objetivos terapéuticos mucho más ambiciosos que fuera del embarazo, aconsejándose cifras plasmáticas de Phe entre 120 y 360 mmol/l. Se desaconseja la gestación en aquellas mujeres que presentan cifras de Phe superiores a 400 mmol/l, e incluso se considera la interrupción de la gestación por alto riesgo de embriopatía en mujeres con cifras de Phe superiores a 900 mmol/l).

La dieta debe ser muy restrictiva en Phe, iniciándose con 250-500 mg (6 mg/kg/día), y ajustándose según los niveles plasmáticos. A medida que avanza la gestación se incrementa la tolerancia dietética a la Phe debido a la capacidad para metabolizarla por parte del feto sano.

ENFERMEDADES INTERCURRENTES

En el caso de enfermedades intercurrentes en las que se reduce la ingesta o que condiciona un incremento en los requerimientos nutricionales (ej. cirugía, vómitos, enfermedad aguda,...) se puede producir un incre-

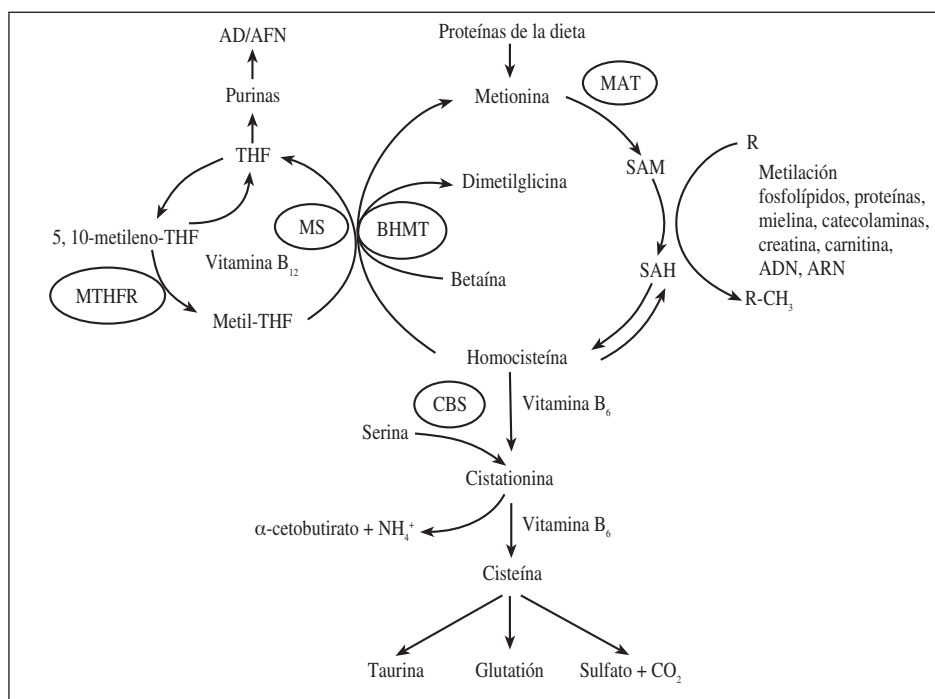


Fig. 1.—Metabolismo de la homocisteína.

mento de la Phe por catabolismo endógeno¹³. En estos casos, la actuación incluye:

- Reducir la ingesta de Phe de la dieta (proteínas naturales).
- Aumentar la ingesta energética para evitar el catabolismo. Para conseguir este objetivo pueden utilizarse módulos nutricionales de hidratos de carbono y lípidos, en polvo o en barrita.
- Mantener la mezcla de aminoácidos libres de Phe para promover la síntesis proteica.

Las cifras de Phe plasmáticas deben ser monitorizadas en estas situaciones para determinar en qué momento deben reintroducirse las proteínas naturales, cuya cantidad se hará según la tolerancia previa.

Homocistinuria

Definición y fisiopatología

La homocistinuria clásica es un EIM debido a mutaciones en el gen que codifica para la cistationina b-sintasa (CBS), responsable de la transulfuración de la homocisteína (procedente del metabolismo de la metionina), para poder ser catabolizada y eliminada por orina en forma de cisteína. El déficit provocará un acúmulo de homocisteína, responsable de las principales manifestaciones clínicas. Las diferentes mutaciones son responsables de formas más o menos severas, con mayor o menor actividad residual de la CBS y con respuesta variable al tratamiento con piridoxina. En la figura 1 se resume el metabolismo de la homocisteína¹⁴.

Manifestaciones clínicas

Se trata de una enfermedad multisistémica, de inicio lento y curso progresivo, que puede pasar desapercibida y diagnosticarse en el período de lactancia o incluso con 1-2 años de edad por fallo de medro o retraso psicomotor. Algunas comunidades autónomas en España han incorporado al programa de cribado neonatal la detección de metionina en recién nacidos, lo que permite el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento.

En la tabla III se resumen las principales manifestaciones clínicas que se pueden presentar en la homocistinuria¹⁵.

El pronóstico de los pacientes adultos afectados de homocistinuria va a venir marcado por la vasculopatía, principal causa de muerte en pacientes no tratados. Por ello, el tratamiento en pacientes adultos, una vez alcanzada la talla final, estará dirigido a la prevención de las complicaciones tromboembólicas y el empeoramiento de las complicaciones ya presentes.

El objetivo bioquímico concreto incluirá reducir las concentraciones de homocisteína total a menos de 50 $\mu\text{mol/l}$, suplementando si fuera preciso con cisteína.

En los pacientes afectados de homocistinuria deben prevenirse los fenómenos tromboembólicos, controlando sobre todo aquellas situaciones conocidas que incrementan el riesgo: cirugía, anticonceptivos, reposo por traumatismos, deshidratación, ... En pacientes que ya han presentado un episodio de tromboembolismo está indicada la anticoagulación. No hay estudios que hayan explorado la eficacia de la anticoagulación profiláctica.

Tabla III
Manifestaciones clínicas de la homocistinuria por déficit de CBS

<i>Órganos</i>	<i>Más frecuentes</i>	<i>Menos frecuentes</i>
<i>Sistema nervioso central</i>	Retraso mental Síntomas psiquiátricos	Convulsiones Signos extrapiramidales
<i>Ojos</i>	<i>Ectopia lentis</i> Miopía Glaucoma	Cataratas Atrofia óptica
<i>Esqueleto</i>	Osteoporosis Escoliosis Vértebrae biconcavas Aspecto marfanóide Aracnodactilia	Genu valgum Pies cavos <i>Pectus excavatum</i> <i>Pectus carinatum</i>
<i>Vascular</i>	Oclusioniones Tromboembolismo	Flujo malar <i>Livedo reticularis</i>

Tratamiento nutricional

El tratamiento nutricional de la homocistinuria incluye diferentes estrategias:

1. Incrementar la actividad enzimática residual:

- Utilización de piridoxina o vitamina B₆.

La actividad enzimática de la CBS depende de la piridoxina, por lo que el tratamiento con dosis farmacológicas de piridoxina (700 mg/día en adultos, acompañado de 5-10 mg de ácido fólico) puede incrementar la actividad enzimática residual. Hay pacientes no respondedores, dependiendo del genotipo de la enfermedad. En España, una de las mutaciones más frecuentes es no respondedora a la piridoxina, no obstante, se aconseja mantener el tratamiento ya que puede disminuir los episodios de tromboembolismo.

- Folatos

2. Disminuir el depósito en las vías afectas y reemplazar los productos deficientes:

- Dieta baja en metionina.

La dieta baja en proteínas es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la homocistinuria. La metionina es un aminoácido esencial, presente en los alimentos que contienen proteínas naturales. Para diseñar la dieta, se puede recurrir a una dieta por intercambios (similar a la PKU, cantidad de alimento que contiene 20-25 g de metionina), o bien una dieta tipo semáforo, con alimentos permitidos, restringidos (aconsejados sólo en cantidades controladas) o claramente a evitar.

La cantidad de metionina tolerada para mantener un buen control metabólico varía de unos pacientes a otros, dependiendo de la actividad enzimática residual, y fluctúa entre 5-10 mg/kg/día en pacientes adultos. En la tabla IV se representa un ejemplo de dieta para un paciente adulto con homocistinuria.

- Suplementos de aminoácidos exentos de metionina. Estos módulos sustituyen el aporte proteico de la dieta restrictiva. En el mercado están presentes en forma de polvo con o sin hidratos de carbono y en forma de gel.

- Suplementación con cisteína. En la homocistinuria está bloqueada la síntesis de cistina, que se convierte en esencial. La suplementación debe hacerse en forma de módulo de L-Cistina a dosis de 100-200 mg/día.

3. Promover vías alternativas: Betaína oral.

La betaína es una sustancia donadora de radicales metilo, que actúa derivando la síntesis de homocisteína hacia la remetilación en metionina. De esta manera, se deriva la síntesis de homocisteína hacia otro metabolito de menor toxicidad, la metionina. La betaína se utiliza en forma de sulfato de betaína (Cystadane®, Orphan) en combinación con la piridoxina y la dieta baja en metionina, a dosis de 6 a 9 g/día en pacientes adultos.

Papel de las dietas específicas y de los alimentos dietéticos con bajo contenido proteico

En la homocistinuria, los módulos de aminoácidos exentos de metionina son fundamentales para poder cubrir los requerimientos proteicos de los pacientes adultos. Además, estos módulos están enriquecidos en vitaminas, minerales y oligoelementos que pueden ser carentes cuando se realiza una dieta tan restrictiva.

Los alimentos con bajo contenido proteico contribuyen a diversificar la dieta y poderla hacer más aceptable por los pacientes.

Enfermedades del ciclo de la urea

Definición y fisiopatología

El ciclo de la urea constituye una vía metabólica esencial para la eliminación del nitrógeno que no se

Tabla IV
Ejemplo de dieta restringida en metionina para un paciente adulto con homocistinuria

<i>Desayuno</i>	200 ml leche de vaca semidesnatada Cacao soluble, 2 cucharadas postre (cp) 3 biscotes integrales + 1 tarrina individual de margarina (20 g) y mermelada (20 g)
<i>Media mañana</i>	1 rebanada mediana de pan tostado (40 g) con aceite de oliva (1 cp) Zum de naranja natural (200 ml) + 1 cp azúcar blanco
<i>Comida</i>	Puré de calabaza (200 g calabaza + 50 g patata + 25 g margarina) Postre lácteo (natillas) 125 ml Zum de naranja natural (200 ml) + 1 cp azúcar blanco Bebida de cola 1 unidad (u)
<i>Merienda</i>	Zum de manzana natural (200 ml) 3 biscotes integrales + 1 tarrina individual de margarina (20 g) y mermelada (20 g)
<i>Cena</i>	Zum tomate natural (200 ml) Espárragos con mahonesa (90 g espárragos + 40 g mahonesa) Aceite de oliva 2 cp Postre lácteo (natillas) 125 ml Bebida de cola 1u
<i>Total kcal</i>	2.080 kcal
<i>Cantidad de metionina</i>	300 mg
<i>Reparto de macronutrientes</i>	6% proteínas 51% grasas 44% hidratos de carbono

utiliza para fines biosintéticos. Tiene lugar en el hígado, y mediante el ciclo se eliminan las moléculas de amonio tóxicas en forma de urea, además de sintetizarse citrulina y arginina. Las enfermedades del ciclo de la urea comprenden un grupo de EIM producidos por deficiencias enzimáticas en una de las 6 enzimas que intervienen en el ciclo de la urea (3 de ellas son enzimas mitocondriales en las que está bloqueada la síntesis de citrulina, y 3 de ellas son enzimas citoplásmicas, que cursan con hipercitrulinemia) o bien por déficit en el transportador mitocondrial de ornitina/citrulina (síndrome del HHH, hiperamonemia/hiperornitinemia/homocitrulina urinaria elevada). En la tabla V están resumidos los diferentes trastornos descritos del ciclo de la urea¹⁶. De todos ellos, la forma más frecuente en nuestro medio es el déficit de ornitina-transcarbamilasa (OTC), que se hereda de forma ligada al sexo (aunque puede haber mutaciones de *novo*).

El acúmulo de amonio es el responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, sobre todo a través de la toxicidad neuronal.

Manifestaciones clínicas

La encefalopatía hiperamoniémica domina el cuadro en el período neonatal con tendencia al edema cerebral y a las convulsiones. Si no se trata de forma adecuada, se produce atrofia cortical, dilatación ventricular y desmielinización que van a ser los responsables del retraso cognitivo, convulsiones o parálisis cerebral¹⁷. Sobre el hígado, se pueden ver cambios fibróticos periportales, y transaminitis severa en los episodios agudos de hiperamonemia.

Aunque el diagnóstico se suele realizar en el período neonatal, existen formas de presentación más tardía que corresponden a déficits enzimáticos parciales. En adultos, las formas de presentación tardía se suelen presentar en

Tabla V
Trastornos del ciclo de la urea

<i>Enzima afecto</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Características</i>
N-acetilglutamatosintasa (NAGS)	Déficit de NAGS	Muy infrecuente
Carbamilfosfatasa sintetasa I (CPS)	Déficit de CPS	Hipocitrulinemia, orotato urinario ↓
Ornitín-trans carbamilasa (OTC)	Déficit de OTC	Hipocitrulinemia, orotato urinario ↑
Arginínsuccinicosintetasa (ASS)	Citrulinemia	Hipercitrulinemia máxima
Argininsuccínico liasa (ASL)	Argininsuccinuria	Excreción ↑ de ácido argininsuccínico
Arginasa	Argininemia	Arginina plasmática ↑

forma de cuadros neurológicos (cefaleas, disartria, ataxia) o psiquiátrico (cuadros alucinatorios que pueden simular cuadros psicóticos) En algunas ocasiones la forma de presentación viene precedida por un desencadenante que condiciona un incremento en el catabolismo proteico (enfermedades intercurrentes, ayuno, cirugía, parto, ...).

Los objetivos terapéuticos de las enfermedades del ciclo de la urea incluyen cifras de amonio plasmático inferiores a 80 mmol/l y glutamina inferior a 1.000 mmol/l, con niveles plasmáticos de aminoácidos esenciales dentro de la normalidad, todo ello en el contexto de un paciente normonutrido y con parámetros nutricionales normales.

Tratamiento nutricional

El tratamiento nutricional es la medida más eficaz para evitar el acúmulo de amonio que no se puede excretar de forma eficaz, junto con el uso de sustancias “quelantes” de amonio como el benzoato sódico o el fenilbutirato.

Las estrategias nutricionales incluyen:

1. Restringir la ingesta de proteínas.

La restricción severa de proteínas es necesaria en las formas más graves de los trastornos del ciclo de la urea. Nuevamente, la tolerancia dietética a las proteínas dependerá del grado de déficit enzimático. Debe buscarse en cada paciente el techo individual de tolerancia proteica.

En la mayoría de los casos, con la cantidad de proteína permitida los pacientes no logran cubrir sus necesidades de aminoácidos esenciales, por lo que precisarán suplementación con una mezcla comercial de los mismos. Igualmente, la restricción proteica puede ir acompañada de déficit de ciertas vitaminas y oligoelementos (hierro, zinc) que deberán suplementarse.

La dieta debe asegurar el aporte calórico adecuado para evitar la movilización endógena de proteínas, y este punto será crucial para prevenir las descompensaciones de la enfermedad. En determinadas situaciones clínicas será necesario recurrir a preparados comerciales de apoyo con módulos de hidratos de carbono y lípidos, sin proteínas, para cubrir los requerimientos elevados de calorías.

Excepto en la hiperargininemia, los pacientes con trastornos del ciclo de la urea van a necesitar suplementación con citrulina (en los déficits de CPS y OTC) o con arginina (en los déficits citoplasmáticos).

Papel de las dietas específicas y de los alimentos dietéticos con bajo contenido proteico

En los trastornos del ciclo de la urea las dietas específicas ayudan a conseguir cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes, en especial los calóricos, para evitar las situaciones de catabolismo proteico.

Nuevamente, los alimentos dietéticos con bajo contenido en proteínas contribuyen enormemente a diversificar la dieta y favorecer el cumplimiento.

Manejo de la enfermedad en situaciones especiales

En los trastornos del ciclo de la urea pueden producirse episodios de descompensación aguda que cursan con crisis de hiperamoniemia. Se trata de una verdadera urgencia metabólica, que en casos graves puede llevar al edema cerebral y al coma. El tratamiento dependerá del grado de hiperamoniemia y del estado clínico del paciente:

- Hiperamoniemia leve o moderada (amonio < 250 mmol/l): eliminación temporal de la ingesta proteica, con una adecuada ingesta calórica a base de soluciones glucosadas, con el objetivo de frenar el catabolismo proteico. El tiempo que debe mantenerse la ingesta proteica nula dependerá de cada caso, pero no debe prolongarse más de 48 horas. La reintroducción de las proteínas en la dieta debe ser lenta y progresiva, y se pueden utilizar mezclas comerciales de aminoácidos esenciales. Mantener la suplementación con citrulina o arginina.
- Hiperamoniemia grave: requiere la administración de soluciones glucosadas endovenosas, o lípidos y glucosa combinados. En estas situaciones, será preciso el uso de carnitina endovenosa (100 mg/kg/día) y de fármacos quelantes (benzoato / fenilbutirato) endovenosos a dosis máximas. El paciente a menudo precisará medidas de soporte vital y hemodiálisis o hemofiltración.

Debe prevenirse las descompensaciones hiperamoniémicas ante situaciones de riesgo programado que suponen ayuno o incremento de las necesidades nutricionales (intervención quirúrgica, por ejemplo) Se recomienda restringir la ingesta proteica unos días antes de la intervención (de 2 a 7 días, según se trate de cirugía menor o mayor), e incrementar la ingesta calórica con preparados apteicos. Durante la intervención, y mientras dure el ayuno, se deben utilizar soluciones endovenosas glucosadas suficientes para evitar el catabolismo.

Acidemias orgánicas

Definición y fisiopatología

Las acidemias orgánicas son un grupo de EIM que se producen por defectos enzimáticos congénitos que afectan al catabolismo de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina). Se caracterizan por acidosis metabólica con acúmulo de ácidos carboxílicos, que pueden detectarse en orina.

En este grupo de EIM se incluyen:

- Acidemia metilmalónica: déficit de la enzima mitocondrial metilmaloni-CoA-mutasa.
- Acidemia propiónica: déficit de propioni-CoA carboxilasa.
- Academia isovalérica: déficit de isovaleril-CoA deshidrogenasa.

- Enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD): déficit del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada.

Manifestaciones clínicas

La forma clínica de presentación de las acidemias orgánicas suele ser neonatal grave, con síntomas neurológicos por intoxicación que pueden llevar al coma y a la muerte. Es típica la cetosis y/o acidosis metabólica, hiperamoniemia, hipocarnitinemia e hipoglucemia¹⁸. Existen formas de presentación menos frecuente y de inicio tardío (hasta los 6-7 años) Existe algunas formas de la enfermedad de inicio en la edad adulta, caracterizadas por síntomas neurológicos a menudo desencadenados por situaciones en las que existe catabolismo (infecciones, intervenciones quirúrgicas,...)¹⁹.

El pronóstico de estos EIM depende de la severidad del déficit enzimático y del grado de sensibilidad a los cofactores enzimáticos vitamínicos. En casos severos no vitamina-sensibles el pronóstico es muy grave y los pacientes no suelen alcanzar la edad adulta.

Tratamiento nutricional

El objetivo del tratamiento en la fase aguda es la rápida normalización de los niveles del sustrato tóxico: aminoácidos ramificados, sobre todo la leucina por ser el más neurotóxico (en la MSUD) o de propionato en el resto de acidemias orgánicas. Debe realizarse un plan nutricional que evite las descompensaciones agudas. En casos graves se pueden requerir técnicas de depuración extracorpórea, junto con un tratamiento nutricional que frene el catabolismo proteico e induzca una situación de anabolismo:

- Nutrición parenteral con alto contenido energético a base glucosa y lípidos. Pueden utilizarse mezclas de aminoácidos exentas de ramificados, si es que se disponen. Se puede combinar la nutrición parenteral con glucosa endovenosa e insulina necesaria para mantener el control glicémico.
- Nutrición enteral a débito continuo con una fórmula exenta de aminoácidos ramificados, enriquecida si precisa con polímeros de glucosa para conseguir el aporte energético deseado.

En la fase de mantenimiento, la dieta tiene un papel muy importante en el mantenimiento de los niveles de aminoácidos ramificados. Consiste en la exclusión de los alimentos con proteínas de alto valor biológico, de alto contenido en leucina, y suplementar con suplementos proteicos libres de aminoácidos ramificados para conseguir cubrir todos los requerimientos nutricionales. Esta dieta está dificultada por la falta de información sobre el contenido de leucina en numerosos alimentos. Debe monitorizarse las concentraciones plasmáticas de aminoácidos ramificados.

En la fase aguda también está indicado el uso de antibióticos como el metronidazol para reducir la producción

intestinal de propionato, y el uso de bicarbonato sódico y de benzoato para tratar la academia y la hiperamoniemia.

Uso de cofactores enzimáticos:

Se recomienda suplementos de tiamina en los pacientes con MSUD (50 mg/día), ya que la tiamina actúa como cofactor enzimático. Hay algunas formas descritas de MSUD que responden a dosis farmacológicas de tiamina (hasta 1 g/día).

En la fase aguda de la acidemia metilmalónica debe utilizarse la vitamina B₁₂ como coenzima (10-20 mg/día), de la misma manera en la academia propiónica debe utilizarse biotina (10-20 mg/día). La carnitina puede ser útil como detoxificador fisiológico, a dosis farmacológicas (200-400 mg/kg/día).

EIM de las grasas en el adulto

Definición y fisiopatología

Los EIM más frecuentes que afectan al metabolismo de las grasas son aquellos implicados en la β -oxidación de los ácidos grasos. La β -oxidación de los ácidos grasos permite a la célula obtener energía del metabolismo de los ácidos grasos para el músculo esquelético y cardíaco durante los períodos de ayuno, así como obtener energía para la cetogénesis, la gluconeogénesis y la ureagénesis hepática.

Manifestaciones clínicas

Los EIM que afectan la β -oxidación de los ácidos grasos se caracterizan por la aparición de hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia y disfunción muscular (tanto del músculo esquelético como cardíaco)²⁰.

Existen numerosas formas de la enfermedad, con distinto espectro de severidad y con diferente expresión en los diferentes órganos diana. Dependiendo del enzima afectado, distinguimos dos grandes grupos de alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos:

- Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadenas larga y muy larga (de 10 a 24 átomos de carbono, VLCAD y LCHAD).
- Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena media (de 4 a 12 átomos de carbono, MCAD).

Las manifestaciones clínicas se deben a un doble mecanismo: de intoxicación, producido por acúmulo intracelular de ácidos grasos y derivados en hepatocitos y en células musculares, y por déficit energético: síntomas neurológicos por hipoglicemia, debilidad muscular y cardiomiopatía.

La entidad más frecuente dentro de los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos es la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) Suele detectarse en el primer año de vida en forma de vómitos, letargia, coma e incluso muerte.

Existen otras formas más moderadas de presentación en la infancia adolescencia en forma de hipoglicemia hipocetósica, y una forma miopática con intolerancia al ejercicio, mialgia y rabiomilosis que se presenta en la adolescencia y la edad adulta.

Tratamiento nutricional

En los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos se plantea una doble estrategia nutricional:

1. Evitar el ayuno.
El tiempo de tolerancia al ayuno dependerá de la severidad del déficit enzimático. En adultos, en general, se aconsejan comidas frecuentes y evitar ayunos superiores a las 10-12 horas.
2. Controlar la lipólisis mediante una dieta rica en hidratos de carbono de absorción lenta.
Con esta medida se persigue mantener la normoglicemia, sobre todo durante el ayuno nocturno.

Además, dependiendo del tipo de trastorno de la β -oxidación, se aconsejan las siguientes medidas:

- Suplementación oral con L-carnitina (50-100 mg/kg/día). En la mayoría de los trastornos de la β -oxidación los niveles plasmáticos de carnitina libre están bajos.
- En los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena media hay que evitar los alimentos ricos en MCT.
- En los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, debe restringirse los ácidos grasos de cadena larga a menos del 10% del valor calórico total, y es interesante incorporar suplementos de aceite MCT formando parte del aporte lipídico de la dieta.
- En los pacientes con trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga se debe monitorizar las vitaminas liposolubles y los ácidos grasos esenciales, ya que pueden ser deficitarios. Se aconseja utilizar aceite de soja como fuente de precursores de ácidos grasos esenciales. En ocasiones deben suplementarse.

Manejo de la enfermedad en situaciones especiales

En las crisis agudas de hipoglicemia el tratamiento de emergencia supone reponer la glucosa por vía endovenosa (con glucosa hipertónica o suero glucosado al 10%), a la vez que se corrige la acidosis.

La prevención de las crisis agudas se realiza evitando los períodos de ayuno prolongado. En caso de ayuno necesario (ej. Intervención quirúrgica) debe planificarse reposición endovenosa de glucosa para evitar las hipoglicemias. En casos de intolerancia digestiva se aconseja el uso de bebidas ricas en carbohidratos.

Referencias

1. Sedel F, Lyon CA, O, Saudubray JM. Therapy Insight: inborn errors of metabolism in adult neurology—a clinical approach focused on treatable diseases. *Nature Rev Neurol* 2007; 3: 279-290.
2. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A, eds. Enfermedades raras, un enfoque práctico. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: 2004, p. 951.
3. Pàmols Ros T. Diagnóstico prenatal de las enfermedades metabólicas hereditarias. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.
4. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr* 2004; 144: 830-2.
5. Saudubray JM, Sedel F. Inborn errors of metabolism in adults. *Ann Endocrinol* 2009; 70: 14-24.
6. Martín-Sánchez MJ, Legarda M, Dalmau J. Errores Innatos del Metabolismo: Aproximación diagnóstica en Atención Primaria. *Bol Pediatr* 2007; 47: 111-115.
7. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Nutrición y errores innatos del metabolismo. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.
8. Artuch R, Colome C, Sierra C, Brandi N, Lambruschini N, Campistol J et al. A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. *Clin Biochem* 2004; 37: 198-203.
9. Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia. Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A Eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York; McGraw Hill, 2008.
10. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez-López Eds. En: Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Drug Farma, Madrid, 2007.
11. Lambruschini N, Pérez-Dueñas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassió R et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Molec Genet Metab* 2005; 86 (Suppl. 1): S54-60.
12. Gómez-López L, Gutiérrez A, Lambruschini N, Pérez-Dueñas B, Fusté E, Vilaseca MA et al. Aplicación del protocolo de actuación para embarazadas afectas de fenilcetonuria clásica: tres gestaciones con éxito. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 117-220.
13. Campistol J, Lambruschini N, Gómez L, Gutiérrez A, Fusté E, Vilaseca MA. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.
14. Couce ML, Balcells S, Dalmau J, Grinberg G, Rodés M, Vilaseca MA et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la Homocistinuria. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B (eds. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid, Enar SA 2007.
15. Couce ML, Fernández JR, Fraga JM. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.
16. Sanjurjo P, Rubio V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.
17. Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 132-9.
18. Merinero B, Pérez-Cerdà C. Acidemia isovalérica. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.
19. Dalmau J, Fernández A, Sánchez V, Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.
20. Peña L, Sanjurjo J. Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A editores: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon Ed. Madrid 2010.

Nutrición en el paciente polimedcado

M.^a V. Calvo Hernández

Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Resumen

Medicamentos y nutrientes comparten varias características, incluyendo lugares similares de absorción en el intestino, la capacidad para alterar los procesos fisiológicos y la capacidad para provocar toxicidad en altas dosis. Los medicamentos tienen el potencial para interactuar con los nutrientes provocando una reducción de la eficacia del medicamento, riesgo nutricional o incremento de los efectos adversos. Pueden modificar la biodisponibilidad de los nutrientes, mientras que la absorción y metabolismo de los medicamentos pueden verse también influenciados por los nutrientes y suplementos. Aunque pueden ser muchas las interacciones potenciales, el número de interacciones clínicamente significativas es relativamente pequeño, y no todas ellas necesariamente acarrearán resultados negativos.

El sistema de clasificación seguido en esta revisión se basa en los efectos del estado nutricional, la dieta o nutrientes en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, así como la influencia de los medicamentos en el estado nutricional general o en el estado de nutrientes específicos. Se describen los efectos de la desnutrición y obesidad en la disposición de los fármacos, y se analizan los alimentos, incluyendo la nutrición enteral y parenteral, y nutrientes específicos o suplementos que pueden interactuar con los medicamentos. Se realiza una revisión de los medicamentos que pueden modificar el estado nutricional afectando negativamente a la ingesta alimentaria o como resultado de su influencia en la absorción o metabolismo de los nutrientes.

La historia farmacoterapéutica del paciente y la revisión de los efectos adversos, así como la posibilidad de interacciones medicamento-nutriente deberían formar parte de cualquier evaluación nutricional.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):64-76)

Palabras clave: *Medicamentos. Nutrientes. Interacciones. Alimentos. Suplementos.*

Abreviaturas

ARA II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II.

BD: Biodisponibilidad.

CYP450: Citocromo P450.

GEB: Gasto energético basal.

Correspondencia: M.^a Victoria Calvo Hernández.
Servicio de Farmacia.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Paseo San Vicente, 58-172.
37007 Salamanca. España.
E-mail: toyi@usal.es

NUTRITION IN PATIENTS WITH MULTIPLE-DRUGS THERAPY

Abstract

Drugs and nutrients share several characteristics, including similar absorption sites in the intestine, the ability to alter physiological processes and the capacity to cause toxicity at high doses. Drugs have the potential to interact with nutrients leading to a reduction of the drug efficacy, nutritional risk or an increase in the adverse effects of the drug. Drugs can influence the bioavailability of nutrients, and drug absorption and metabolism could be under the effects of nutrients and supplements. Although there are a huge number of potential interactions, the number of clinically significant drug-nutrient interactions is relatively small, and not all of them are necessarily detrimental.

The system for classifying drug-nutrient interactions used in this review are based on the effects of nutritional status, diet and nutrients on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the drugs, as well as the effects of drugs on general nutritional status or on specific nutrient status. The effects of malnutrition and obesity on drugs availability are analyzed; and foods, including parenteral and enteral nutrition, and specific nutrients or supplements that can interact with drugs are analyzed. This review describes the drugs that can modify the nutritional status negatively influencing nutritional intake as well as having an influence on absorption or metabolism of nutrients.

Any nutritional assessment should include a pharmacological therapy history of the patient and a review of the side effects, and consideration should give to the potential drug-nutrient interactions.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):64-76)

Key words: *Drugs. Nutrients. Interactions. Foods. Supplements.*

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

NP: Nutrición parenteral.

Vd: Volumen de distribución.

Introducción

La nutrición puede definirse como el conjunto de procesos implicados en la alimentación y uso de nutrientes mediante los cuales se consigue el creci-

miento, reparación y mantenimiento de los tejidos y actividades corporales. En la actualidad está suficientemente establecida la relación entre los hábitos alimentarios, o el estado nutricional, y el estado de salud, calidad de vida y longevidad de la población.

Medicamentos y nutrientes comparten varias características, incluyendo lugares similares de absorción en el intestino, la capacidad para alterar los procesos fisiológicos y el potencial para producir toxicidad en dosis elevadas. El proceso de nutrición implica la ingestión, digestión, absorción, metabolismo, activación funcional de sistemas dependientes y excreción, siendo todos ellos muy similares a los procesos seguidos por los medicamentos en el organismo. Los medicamentos pueden influenciar la biodisponibilidad de los nutrientes, mientras que la absorción y metabolismo de los medicamentos puede verse también influenciada por los nutrientes y suplementos. La respuesta terapéutica o tóxica a los medicamentos está condicionada, entre otros factores, por el estado nutricional, pues la capacidad del organismo para procesar y asimilar los medicamentos depende de sistemas metabólicos relacionados con nutrientes esenciales, tales como ácidos grasos, vitaminas y oligoelementos. No es entonces sorprendente que los medicamentos puedan interactuar con los nutrientes de diferentes maneras.

El arsenal terapéutico se encuentra en constante crecimiento, de igual manera las opciones de alimentación y soporte nutricional son cada vez más elevadas. La consecuencia inmediata es el incremento en las posibilidades de interacción entre medicamentos y nutrientes. Un medicamento puede interactuar con los estados de la enfermedad a tratar, con otros medicamentos, con los nutrientes o con los suplementos dietéticos. Cualquiera de estas interacciones puede afectar a los resultados de la intervención terapéutica o nutricional, considerándose la existencia de una interacción cuando la medicación modifica la disponibilidad de los nutrientes o cuando éstos modifican el efecto de los medicamentos.

Una interacción medicamento-nutriente puede ser definida como el resultado de una relación física, química, fisiológica o fisiopatológica entre un medicamento y un nutriente presente en un alimento, incluida la alimentación enteral y parenteral, o un suplemento. Aunque las interacciones potenciales son elevadas, el aspecto verdaderamente relevante es el significado clínico de una determinada interacción. El número de interacciones clínicamente significativas es relativamente pequeño, y no todas ellas necesariamente acarrearán resultados negativos. Así, puede considerarse positiva la interacción entre el calcio y el fosfato cuando se prescribe acetato cálcico para fijar los fosfatos de la dieta y reducir su absorción en pacientes con insuficiencia renal.

Las interacciones entre medicamentos y nutrientes únicamente son consideradas clínicamente significativas si comprometen el estado nutricional del paciente o modifican la respuesta farmacoterapéutica¹. Es decir, que solamente son objeto de análisis las interacciones que conducen a respuestas farmacológicas subterapéu-

ticas o tóxicas o aquellas que desembocan en alteraciones relevantes del equilibrio nutricional. Los medicamentos con estrecho margen terapéutico (ej. digoxina) y aquellos cuya dosificación requiere un estricto control (ej. warfarin) son los que mayor riesgo tienen de ser objeto de interacciones clínicamente relevantes.

Mecanismos implicados en las interacciones entre alimentos y medicamentos

En el contexto de las interacciones entre alimentos y medicamentos, la mayor parte de la información disponible se ha centrado en la farmacocinética de los medicamentos, especialmente a nivel de su absorción. Sin embargo, es bien conocido el papel de nutrientes específicos en los procesos farmacodinámicos responsables de la activación, transporte y excreción de los medicamentos.

Desde el punto de vista de los mecanismos implicados, las interacciones entre alimentos y medicamentos pueden ser de dos tipos: farmacocinéticas y farmacodinámicas. La farmacodinamia es la ciencia que estudia los efectos de los medicamentos en el organismo y su relación con las concentraciones séricas del mismo. La farmacocinética es la ciencia que estudia los mecanismos de absorción y distribución de los medicamentos en el organismo, la velocidad a la que alcanza su lugar de acción y la duración del efecto farmacológico, así como las modificaciones químicas que experimenta y las vías de excreción del medicamento inalterado y sus metabolitos. Las interacciones de tipo farmacodinámico son aquellas que modifican los efectos de un medicamento o nutriente, habitualmente afectando los enzimas y/o receptores de los medicamentos, ej. levodopa y vitamina B₆. Las interacciones farmacocinéticas son aquellas en las que un medicamento modifica las concentraciones de un nutriente o viceversa.

Para que un medicamento pueda tener un efecto sistémico, primero debe ser absorbido, entonces se distribuye y finalmente es excretado del organismo, incluyendo en este proceso el metabolismo que muchos medicamentos experimentan. Con la excepción de la administración intravenosa, cuando el medicamento es administrado debe ser absorbido para alcanzar la circulación sistémica. La biodisponibilidad (BD) es el parámetro farmacocinético que indica la fracción de la dosis de medicamento administrado que alcanza inalterado la circulación sistémica. Desde el espacio extravascular el medicamento es distribuido hasta el lugar de acción así como a otros órganos y tejidos responsables, entre otros, del metabolismo y excreción del fármaco, englobándose ambos procesos dentro del parámetro conocido como eliminación. Los parámetros farmacocinéticos que indican estos procesos son el volumen de distribución (Vd) y aclaramiento. El Vd es un parámetro que refleja el grado de distribución de un medicamento y relaciona su concentración sérica con la cantidad de medicamento total en el organismo. El aclaramiento se utiliza para definir la eliminación de un

Tabla I
Localización y mecanismos de las interacciones entre alimentos y medicamentos

<i>Localización</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Parámetro afectado</i>
<i>Ingestión</i>	– Modificaciones de la ingesta provocadas por medicamentos	– Estado nutricional
<i>Lumen gastrointestinal</i>	– Reacciones fisicoquímicas entre los nutrientes y medicamentos	– BD medicamento
<i>Mucosa gastrointestinal</i>	– Alteraciones de la motilidad intestinal por medicamentos – Modificaciones del pH por alimentos/medicamentos – Competición por los sistemas transportadores o modificación de su función	– Absorción nutrientes – Absorción medicamentos/nutrientes – BD medicamento
<i>Circulación sistémica y tejidos</i>	– Modificaciones provocadas por los nutrientes en los enzimas y proteínas transportadoras	– Distribución y efectos de los medicamentos
<i>Órganos de excreción</i>	– Modificación de los sistemas enzimáticos del metabolismo por nutrientes, o por medicamentos – Competición entre medicamentos y nutrientes	– Modulación metabolismo de medicamentos y nutrientes – Excreción y/o reabsorción renal de medicamentos y nutrientes
<i>Acción farmacológica</i>	– La efectividad de algunos medicamentos está relacionada con su efecto en el metabolismo de nutrientes	– Efecto farmacológico o déficits nutricionales

BD: Biodisponibilidad.

medicamento del organismo y fisiológicamente refleja el volumen de sangre que es aclarado de medicamento por unidad de tiempo.

Los nutrientes pueden interferir en la farmacocinética y farmacodinamia de un medicamento a través de distintos mecanismos, a su vez la absorción de nutrientes puede verse modificada por la presencia de medicamentos e igualmente es posible la competición por el lugar de acción entre un medicamento y un determinado nutriente. En la tabla I se recogen los mecanismos posibles y parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden verse afectados como consecuencia de las interacciones entre alimentos o nutrientes y medicamentos. Los procesos potencialmente afectados en este tipo de interacciones son la ingestión, absorción, transporte gastrointestinal, metabolismo, distribución, eliminación, y efecto farmacológico.

Clasificación y descripción de las interacciones entre alimentos medicamentos

Las interacciones que pueden tener lugar entre medicamentos y alimentos se pueden agrupar de dife-

rentes formas: atendiendo al grupo farmacológico (ej., antibióticos), por categorías de nutrientes (ej., vitaminas) o incluso por grupos de pacientes (ej., pacientes pediátricos)¹. Se han propuesto diversos tipos de clasificación: de acuerdo a las manifestaciones clínicas, o según el lugar de la interacción (ej. tracto gastrointestinal, circulación, eliminación). En muchas ocasiones se clasifican por el mecanismo de la interacción: física, farmacéutica, farmacológica, fisiológica o farmacocinética.

Debido a que este tipo de interacciones abarcan el impacto de la malnutrición en la disposición de los fármacos, el efecto de los nutrientes en la acción de los medicamentos y el efecto de éstos en la disposición de los nutrientes, la clasificación más descriptiva es la que agrupa las interacciones de acuerdo al factor precipitante de la misma. En la tabla II se recoge la clasificación propuesta por Santos et al.², donde puede apreciarse que en algunos casos el factor precipitante es el medicamento que produce modificaciones en el estado nutricional, mientras que en otros el medicamento es el objeto de la interacción pudiendo modificarse la disposición y su efecto como consecuencia de un nutriente o del estado nutricional del paciente.

Tabla II
Clasificación de las interacciones entre alimentos y medicamentos

<i>Factor precipitante</i>	<i>Objeto de la interacción</i>	<i>Efectos potenciales</i>
Estado nutricional	Medicamento	Ineficacia terapéutica o toxicidad
Alimentos	Medicamento	Ineficacia terapéutica o toxicidad
Nutrientes específicos	Medicamento	Ineficacia terapéutica o toxicidad
Medicamento	Estado nutricional	Modificaciones estado nutricional
Medicamento	Nutrientes específicos	Alteraciones estado de nutrientes

Efecto del estado nutricional en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos

La malnutrición, desnutrición u obesidad, es el resultado de un aporte o utilización inadecuados de los nutrientes necesarios para cubrir los requerimientos nutricionales y metabólicos del paciente. Habitualmente refleja los déficits o excesos crónicos de macro y micronutrientes. La desnutrición y la obesidad inducen cambios en la composición corporal y funciones fisiológicas que pueden influenciar la disposición de los fármacos en el organismo.

Los individuos con desnutrición presentan reducciones variables tanto en el tejido adiposo como en la masa muscular. El grado de pérdida depende de la gravedad de la desnutrición, pero puede llegar hasta una proporción de grasa corporal del 5% del peso total, comparado con el 20-25% en situaciones nutricionales equilibradas. Adicionalmente, el volumen extracelular puede verse incrementado, desde el 20 al 40% del peso corporal. La desnutrición se caracteriza también por reducciones en el gasto cardiaco, flujo hepático y filtración glomerular, factores que controlan la eliminación de los medicamentos. En pacientes desnutridos también se aprecia una reducción en la síntesis de proteínas hepáticas transportadoras que regulan su distribución. Las modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos han sido bien estudiadas en la insuficiencia renal o hepática, sin embargo son muy escasos los trabajos que analizan el efecto de la desnutrición.

En situaciones de desnutrición la absorción apenas se ve modificada, se aprecian pocas alteraciones en la distribución y sí se encuentran descensos en el aclaramiento de aquellos medicamentos que experimentan biotransformación hepática³. El efecto de la hipoalbuminemia en la farmacocinética de los medicamentos ha sido ampliamente estudiado, especialmente en el tratamiento antibiótico en pacientes críticos⁴. Bien sea por reducción de la fracción de fármaco unido a proteínas plasmáticas o por incremento del volumen extracelular, las modificaciones más significativas son un incremento en el Vd junto con un descenso en el aclaramiento plasmático. En pacientes desnutridos los aminoglucósidos presentan un incremento en el Vd y descenso en el aclaramiento, por lo que se requerirán dosis de choque superiores e intervalos de dosificación más prolongados. Estas modificaciones farmacocinéticas pueden producir reducciones importantes en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos afectados, con el consiguiente fallo para alcanzar el efecto terapéutico deseado. En una revisión sistemática reciente⁵ se ha encontrado en pacientes con malnutrición tratados con antibióticos un peor resultado que en otros grupos de pacientes, siendo necesario considerar el papel de la dosificación adecuada de antibióticos en esta población de pacientes. Los ajustes posológicos de antibióticos en estos pacientes, especialmente los críticos, deben considerarse como un aspecto más en el proceso de optimización terapéutica.

Los pacientes obesos presentan un incremento significativo del tejido adiposo, con incremento absoluto de la masa muscular y agua corporal. Con la excepción del tejido óseo, todos los compartimentos corporales se encuentran incrementados proporcionalmente al incremento del índice de masa corporal (IMC). Funcionalmente, existe un mayor gasto cardíaco, incremento de las proteínas transportadoras, del flujo sanguíneo y filtración glomerular. Es preciso reseñar que la proporción del flujo sanguíneo al tejido adiposo es muy baja. Los medicamentos lipofílicos pueden tener mayor Vd en la obesidad, aunque no necesariamente. El aclaramiento plasmático se encuentra incrementado, aunque no existe una relación lineal entre este parámetro y el peso ideal.

Como norma general en la dosificación de medicamentos en pacientes obesos, para el cálculo de la dosis de choque es necesario conocer la influencia de la obesidad en el Vd, y la influencia en el aclaramiento para el cálculo de la dosis de mantenimiento. En la dosificación de antibióticos se recomienda utilizar el peso ideal, peso real o peso ajustado, en función de las características de distribución del antibiótico a los distintos compartimentos corporales³. Así, los aminoglucósidos se dosifican en función del peso ajustado utilizando un factor de corrección de 0,4 para contabilizar el exceso del peso corporal total (con relación al ideal) en el cual se distribuye el antibiótico. Rifampicina, etambutol y flucitosina cuyo Vd (l/kg) en pacientes obesos se encuentra marcadamente reducido con relación a pacientes con normopeso, deben dosificarse en función del peso ideal. Anfotericina, daptomicina, fluconazol, piperacilina y vancomicina deben dosificarse en función del peso corporal total, puesto que su Vd y aclaramiento pueden estar incrementados en la obesidad. En cambio, los aminoglucósidos, ciprofloxacino y linezolid, se dosifican en función del peso ajustado, debido a que el Vd se encuentra moderadamente reducido³.

Efecto de los alimentos en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos

Alimentos

Los alimentos en general o alguno en particular, el tipo de comida o los componentes no nutritivos de los alimentos (ej. fibra), pueden tener efectos importantes en la farmacocinética de los medicamentos, fundamentalmente a nivel de absorción y eliminación, con la consiguiente repercusión en su efecto farmacológico. Los alimentos pueden producir modificaciones en la fisiología del tracto gastrointestinal (pH, vaciado gástrico, velocidad de tránsito intestinal y secreciones biliares y pancreáticas) que pueden alterar la velocidad de desintegración y disolución de los medicamentos, modificando así su absorción. El efecto de los alimentos en la absorción de los medicamentos así mismo puede estar influenciado por la forma de farmacéutica (comprimidos, cápsulas, solución) y tipo de formula-

ción (comprimidos de liberación controlada) en que el medicamento es administrado.

En contra de la creencia ampliamente extendida, los alimentos no siempre reducen la absorción de los medicamentos, pueden no afectar a su absorción, afectar a la velocidad o modificar la cantidad de medicamento absorbido. Un retraso en la absorción habitualmente no tiene consecuencias clínicas, siendo más importantes los efectos de las modificaciones en la biodisponibilidad o cantidad de medicamento absorbido. Si la absorción del medicamento se ve reducida (ej. isoniazida y ampicilina), se reducen sus concentraciones séricas así como su potencial efecto terapéutico. La presencia de alimentos también puede incrementar la biodisponibilidad de algunos fármacos, tal es el caso de ciclosporina y teofilina, con incremento del riesgo de toxicidad. La absorción de ketoconazol incrementa significativamente cuando se administra con bebidas ácidas. En pacientes tratados con omeprazol, la aclorhidria provoca un descenso significativo de las concentraciones séricas de ketoconazol, que incrementan en un 65% cuando es administrado con coca-cola⁶. Se pueden encontrar listas de medicamentos cuya absorción o biodisponibilidad se ve afectada por los alimentos^{1,7}. En una revisión sistemática reciente sobre las interacciones de los alimentos con antineoplásicos orales se indican los antineoplásicos que deben administrarse con alimentos (ej. capecitabina, indibulina), los que deben administrarse separados de las comidas (ej. erlotinib, lapatinib) y aquellos que pueden administrarse indistintamente⁸.

En algunas ocasiones las modificaciones en la cantidad de medicamento absorbido se deben a la presencia de nutrientes específicos. La interacción más conocida es la que tiene lugar entre los productos lácteos y las tetraciclinas o quinolonas, estos medicamentos forman complejos con el calcio reduciendo la absorción del medicamento y del mineral.

El tipo de dieta también puede condicionar la absorción de algunos medicamentos, así las dietas hiperproteicas pueden limitar la absorción de levodopa debido a que los aminoácidos compiten con el medicamento en su transporte gastrointestinal. Las dietas ricas en grasa pueden aumentar la BD de medicamentos lipofílicos, mejorando su disolución (ej. griseofulvina) o facilitando el transporte linfático (ej. ciclosporina).

Los componentes no nutritivos de la dieta pueden limitar la BD de algunos medicamentos. Así, los alimentos ricos en fibra pueden disminuir la absorción de digoxina y lovastatina, y los fitatos y taninos pueden reducir la absorción de hierro y calcio⁹.

La recomendación tan extendida de administrar los medicamentos con las comidas principales puede representar una oportunidad para errores de medicación que comprometen la seguridad del paciente. Cuando existen problemas de absorción de medicamentos en relación con los alimentos, es aconsejable mantener siempre idénticas normas de administración para así evitar fluctuaciones en las concentraciones séricas del fármaco. Esto es especialmente importante para los medicamentos con

estrecho margen terapéutico, como es el caso de ciclosporina o carbamacepina^{1,7}.

El citocromo P450 A4 (CYP3A4) presente en los tejidos del epitelio intestinal puede regular la BD tanto de medicamentos como de nutrientes. La inducción o inhibición del CYP3A4 puede modular la cantidad de medicamento absorbido, pues este enzima es responsable del metabolismo de primer paso de muchos medicamentos. El zumo de pomelo constituye el ejemplo más representativo de inhibición selectiva de de este enzima intestinal, destruye e inhibe el CYP3A4 y puede incrementar significativamente la BD y toxicidad de algunos medicamentos, entre los que se encuentran carbamacepina, sirolimus, tacrolimus, saquinavir o simvastatina^{10,11}. El comienzo de la interacción es inmediato después de la primera toma del zumo de pomelo y su magnitud incrementa con la cantidad ingerida, persistiendo el efecto hasta 5-7 días después de haberlo tomado.

Los alimentos, además de la absorción, también pueden alterar la eliminación de ciertos medicamentos. Los enzimas intestinales y hepáticos que metabolizan los medicamentos, incluido el citocromo P450, están condicionados por factores genéticos y ambientales, incluyéndose la dieta entre estos últimos. La influencia de la dieta puede ser transitoria o tener efectos mantenidos en función de los hábitos alimentarios. Una dieta hipoproteica, además de incrementar el aclaramiento renal de determinados medicamentos (ej. alopurinol), puede inhibir la producción y función de enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos. Por el contrario, una dieta hiperproteica puede inducir el metabolismo e incrementar el aclaramiento, como sucede con teofilina. El CYP3A4 también se encuentra en el hígado, y aquellos factores de la dieta que afecten a su producción o función modificarán el aclaramiento plasmático de los medicamentos metabolizados por este enzima. Las estatinas, antihistamínicos, bloqueantes de los canales de calcio, o ciclosporina y tacrolimus, entre otros, alcanzan concentraciones tóxicas con gran facilidad en pacientes que toman zumo de pomelo, por lo que está contraindicada su combinación con estos medicamentos.

Las índoles presentes en las crucíferas pueden incrementar la síntesis o actividad de determinados isoenzimas del citocromo P450⁹. El efecto de inducción enzimática tarda varios días en aparecer, al contrario de la inhibición. Las dietas bajas en proteínas, al incrementar el pH de la orina potencialmente pueden incrementar la reabsorción tubular de medicamentos alcalinos, como los antidepresivos tricíclicos.

Nutrición artificial

La complejidad del soporte nutricional especializado, nutrición parenteral y enteral, así como las patologías de los pacientes que requieren este tipo de tratamiento, ofrecen múltiples oportunidades para la aparición de interacciones que no pueden ser obviadas en la prescripción de medicamentos.

La correcta utilización y administración de medicamentos a través de una sonda de nutrición enteral exige conocer y valorar todos aquellos factores que pueden condicionar el resultado terapéutico del tratamiento. La sonda, la fórmula de nutrición enteral, la función gastrointestinal o la formulación del medicamento, son todos ellos factores que contribuyen a la complejidad de este tipo de tratamiento e incrementan las posibilidades de interacciones entre la nutrición y los medicamentos. La nutrición enteral generalmente es administrada con mayor frecuencia o en periodos de tiempo más prolongados que las comidas habituales, aumentando el riesgo de interacciones. Sin embargo son escasos los estudios que aporten datos concluyentes en relación a este problema. Sí están bien establecidas las interacciones entre la nutrición enteral y fenitoína, quinolonas, warfarin, y levotiroxina¹².

La interacción entre fenitoína y la nutrición enteral ha sido ampliamente estudiada, la consecuencia es que disminuye significativamente la biodisponibilidad de fenitoína, sin que se conozca el mecanismo exacto de la misma¹³. Independientemente del método de administración de la nutrición adoptado para minimizar el efecto de la interacción, es necesario monitorizar regularmente las concentraciones de fenitoína a fin de garantizar el óptimo resultado terapéutico en el paciente.

La nutrición enteral reduce la biodisponibilidad de las quinolonas, que en parte es debida a la quelación del medicamento por los iones di y trivalentes presentes en la fórmula de nutrición enteral. Igual que con la alimentación oral, la administración separada del medicamento puede reducir en gran medida esta potencial interacción, aunque se recomienda ofloxacino como la mejor opción de tratamiento para pacientes con nutrición enteral¹².

La nutrición enteral puede ocasionar resistencia al tratamiento con warfarin, atribuido inicialmente a la elevada cantidad de vitamina K que contenían las fórmulas de nutrición enteral. A pesar de haber reducido sensiblemente el contenido de esta vitamina en todos los productos de nutrición enteral, la administración de warfarin en pacientes con nutrición enteral, especialmente cuando se administra en infusión continua, sigue planteando problemas de eficacia del tratamiento anticoagulante. La interacción parece ser independiente de la vitamina K, más bien puede ser debida a la unión del medicamento a las proteínas de la dieta, recomendándose suspender la nutrición durante una hora antes y reiniciarla una hora después de administrar el medicamento¹⁴. Aunque se tomen estas precauciones, es necesario realizar un control estricto y monitorización del efecto terapéutico del medicamento.

La levotiroxina, cuya biodisponibilidad se reduce significativamente en presencia de alimentos, también ve reducida su eficacia terapéutica cuando se administra a pacientes que reciben nutrición enteral continua¹⁵. Entre otros factores, se ha atribuido a la unión del medicamento a las proteínas de la dieta, siendo necesari-

Tabla III

Factores que condicionan la absorción de medicamentos en el tracto gastrointestinal

Formulación y características del medicamento

- Tiempo de desintegración
- Concentración del medicamento
- Tiempo de disolución
- Presencia de excipientes en la formulación
- Estabilidad del medicamento en el tracto gastrointestinal
- pH del medicamento

Características del paciente

- pH luz gastrointestinal
- Tiempo de vaciado gástrico
- Tiempo de tránsito intestinal
- Superficie tracto gastrointestinal y motilidad
- Enfermedad gastrointestinal
- Presencia de sales biliares
- Flujo mesentérico

Presencia de otras sustancias en el tracto gastrointestinal

- Otros medicamentos o iones
- Alimentos

Características farmacocinéticas del medicamento

- Metabolismo pre-sistémico en el tracto gastrointestinal
- Circulación enterohepática

Efecto de lactobacillus

- Acidificación por fermentación y producción de ácido láctico
- Producción de CO₂ e incremento en el tránsito gastrointestinal
- Efecto del ácido láctico y del etanol en el epitelio intestinal
- Desconjugación de sales biliares y disminución de la absorción de sustancias liposolubles

rio monitorizar la función tiroidea hasta que se alcance el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico desde el inicio de la administración del fármaco.

En la administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral, para evitar o minimizar el riesgo de interacciones medicamento-nutriente, es necesario conocer los siguientes factores:

- Localización del extremo distal de la sonda.
- Diámetro y material de la sonda.
- Fórmula de nutrición enteral.
- Formulaciones alternativas para la administración del medicamento.
- Efectos gastrointestinales secundarios a la administración del medicamento.

Los aspectos más relevantes en este sentido son la localización del extremo distal de la sonda y la formulación y método de administración de la nutrición. Para evitar este tipo de interacciones y errores de medicación puede ser necesario ajustar la forma farmacéutica, la técnica o los horarios de administración del medicamento, o incluso buscar una alternativa terapéutica.

Cuando un medicamento es administrado a través de una sonda post-pilórica, se evitan determinadas zonas del tracto gastrointestinal que pueden ser necesarias para la disolución o absorción del medicamento. En la tabla III se recogen los factores que influyen en la

absorción gastrointestinal de los medicamentos. La absorción depende de la solubilidad y concentración del medicamento. Los medicamentos en solución acuosa se absorben con mayor rapidez que los administrados en soluciones oleosas, suspensiones o formas sólidas, debido a que el medicamento en solución acuosa no tiene que ser desintegrado y disuelto. Otros factores que condicionan la absorción de los medicamentos son el lugar de absorción, el vaciado gástrico, el pH del medio o el tiempo de tránsito intestinal.

La administración de medicamentos a través de una sonda con el extremo distal en intestino evita las condiciones del estómago y elimina el efecto del vaciado gástrico en la velocidad de absorción, a la vez que reduce la exposición al pH ácido del estómago. El pH del duodeno proximal está comprendido entre 4 y 5, aproximándose a 7 en el duodeno distal donde los ácidos gástricos son neutralizados por las sales biliares y las secreciones pancreáticas, siendo el yeyuno un medio alcalino. La mayoría de los medicamentos se absorben por difusión pasiva que puede tener lugar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, sin embargo el pH del medio sí puede modificar su absorción en función de las características químicas del mismo. En medio alcalino la mayoría de los medicamentos básicos pasan de un estado ionizado a la forma no ionizada fácilmente absorbible, en cambio a este pH los medicamentos ácidos se encuentran en su forma ionizada que se absorbe con mayor dificultad. Los medicamentos que solamente son solubles en medio ácido o requieren de un pH ácido para su absorción (ej. ketoconazol, itraconazol, tetraciclina), pueden ser ineficaces cuando se administran a través de una sonda colocada en intestino delgado. Los medicamentos poco solubles también ven reducida su absorción cuando se administran en duodeno o yeyuno, debido a que se reduce el tiempo disponible para su disolución, que es menor a medida que la sonda intestinal está colocada en posición más distal.

En la administración de medicamentos a través de sondas post-pilóricas es de suma importancia considerar el lugar de absorción del medicamento, pues si el medicamento se absorbe fundamentalmente en duodeno la administración a través de una sonda en yeyuno puede dar lugar a una reducción sustancial en su biodisponibilidad y efectos terapéuticos. Este es el caso de ciprofloxacino, que se absorbe mejor cuando se administra en duodeno que en estómago, y solamente se absorbe una pequeña cantidad cuando es administrado en yeyuno. Sin embargo, los medicamentos cuyo lugar de absorción se encuentra en los tramos superiores del tracto gastrointestinal no se absorben, y por consiguiente carecen de efecto terapéutico, cuando se administran en yeyuno. Son bien conocidos los casos de ineficacia terapéutica con cefalexina, ciprofloxacino, ketoconazol o fenitoína administrados en yeyuno^{9,16}. En estas situaciones es imperativo buscar una alternativa terapéutica.

Las resecciones masivas del intestino delgado pueden conducir al síndrome de intestino corto, con

malabsorción de nutrientes, medicamentos y micronutrientes, debido a insuficiente capacidad de absorción del intestino remanente. Las consecuencias de esta malabsorción dependen de la localización y extensión de la resección, así como del estado del intestino remanente¹⁷. La administración de medicamentos en estos pacientes plantea problemas similares a los que se presentan en la administración a través de sondas intestinales. En ambos casos es necesario conocer el porcentaje de absorción del medicamento en cada tramo del tracto gastrointestinal, aunque en este sentido, desafortunadamente, son muy escasos los datos disponibles. El acelerado tránsito intestinal provoca reducción de la absorción de ciertos antimicrobianos, digoxina, hidrocortizida, ciclosporina o levotiroxina. Sin embargo, con otros medicamentos, como warfarin, antidepresivos tricíclicos, metronidazol, fluconazol, procainamida y sotalol, es posible alcanzar los efectos terapéuticos deseados en pacientes con síndrome de intestino corto¹⁷.

NUTRICIÓN PARENTERAL

En pacientes sometidos a nutrición parenteral (NP) el problema farmacológico más frecuentemente encontrado es la compatibilidad de los medicamentos a administrar conjuntamente con la NP, que puede agravarse si se trata de un paciente con dificultades de acceso venoso. La incompatibilidad entre la NP y los medicamentos puede ocasionar la formación de precipitados con repercusiones clínicas negativas para el paciente.

Es bien conocida la resistencia a warfarin en pacientes que reciben NP, como consecuencia de una interacción farmacodinámica entre la vitamina K de la nutrición y dicho medicamento. La procedencia de esta vitamina en la NP, además de las mezclas polivitamínicas utilizadas, está en las emulsiones lipídicas, cuyo contenido en vitamina K es variable según el tipo de emulsión. Recientemente se han publicado las consecuencias clínicas de esta interacción con acontecimientos adversos graves¹⁸, que alertan de la necesidad de una monitorización rigurosa del paciente ante un cambio de emulsión lipídica en la preparación de las mezclas de NP.

La nutrición parenteral puede modificar el efecto de un medicamento como consecuencia de cambios en su metabolismo hepático y en el volumen de los compartimentos corporales, que provocan alteraciones en sus concentraciones séricas. Los enzimas y transportadores implicados en el metabolismo de los medicamentos en parte dependen del estado nutricional, por ello, las modificaciones nutricionales que se deriven de la utilización de la NP pueden afectar al metabolismo de los medicamentos. Sin embargo, la gran variedad de factores de confusión en esta posible relación dificulta la extracción de conclusiones seguras.

Las alteraciones hepáticas provocadas por la NP pueden afectar al metabolismo de los medicamentos.

También incrementa la producción de citoquinas proinflamatorias que pueden contribuir a un descenso en la expresión y actividad del CYP450. Las modificaciones en la expresión y función de los sistemas dependientes del CYP450 pueden ser nutriente-específicos, así se ha demostrado para los lípidos, glutamina o colina¹⁹. Recientemente se ha demostrado la influencia de la NP con lípidos en la expresión del gen ABCB1 que codifica la P-glicoproteína, responsable del transporte de una gran cantidad de medicamentos, entre ellos ciclosporina y digoxina^{20,21}. La influencia de la NP en los enzimas y transportadores responsables de la eliminación de los fármacos constituye un área de investigación con gran impacto y proyección clínica de futuro.

Finalmente, la NP es un fluido intravenoso hiperosmolar que puede condicionar el volumen de líquidos de los diferentes compartimentos corporales. Las modificaciones en el volumen de agua extracelular incrementan el Vd de los medicamentos distribuidos en este compartimento (ej. aminoglucósidos) reduciendo sus concentraciones séricas. En un estudio realizado “in vitro” se demostró que algunos medicamentos que se unen en una elevada proporción a proteínas plasmáticas ven incrementada su fracción libre en presencia de fluidos de nutrición parenteral, es el caso de fenitoína, fenobarbital, quinidina y valproico²². Recientemente se ha sugerido la necesidad de valorar cuidadosamente la dosificación de antiepilépticos en pacientes que reciben simultáneamente NP, debido a las modificaciones en la fracción de medicamento libre, que es el farmacológicamente activo²³. Ello es especialmente importante en pacientes críticos y poblaciones caracterizadas por la hipoalbuminemia, ej. quemados.

Nutrientes específicos

En las últimas décadas ha incrementado espectacularmente el interés y popularidad de los suplementos, que no están exentos del riesgo de interacciones con los medicamentos. Igualmente, los alimentos funcionales, enriquecidos con minerales, vitaminas, lípidos u otros nutrientes específicos, presentan un elevado riesgo de interacciones. La FDA ha recomendado la realización de estudios dirigidos a la detección de este tipo de interacciones, pues a pesar de sus efectos beneficiosos los suplementos pueden comprometer el éxito de los tratamientos farmacológicos.

El hierro puede formar complejos con levodopa reduciendo su efecto farmacológico. Hierro y zinc pueden formar complejos insolubles con algunos antibióticos (ej. tetraciclinas, quinolonas, penicilamina) reduciendo su eficacia con el riesgo de promover la aparición de resistencias. Los suplementos de potasio deben evitarse en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos ahorradores de potasio y ciclosporina, debido al riesgo de producir hipercalemias graves. Los suplementos que contienen ácidos grasos de cadena larga

omega-3, por su efecto en la síntesis de prostaglandinas son beneficiosos para la salud cardiovascular aumentando el tiempo de coagulación de la sangre. Sin embargo, en pacientes anticoagulados existe un elevado riesgo de interacción farmacodinámica de potenciación de efectos, que exige un riguroso control y monitorización de los parámetros de la coagulación.

Una interacción de gran importancia es la existente entre el sodio y el litio, considerada como grave²⁴. La principal vía de eliminación del litio es la orina, aproximadamente el 95% se excreta por filtración glomerular pero el 80% del medicamento filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal junto con agua y sodio. Las concentraciones de litio están íntimamente ligadas al balance de sodio, ya que éste compite con el medicamento en la reabsorción tubular de tal forma que ante una deficiencia de sodio se reduce drásticamente el aclaramiento de litio, incrementando significativamente el riesgo de intoxicación. Por el contrario, ante un exceso de sodio incrementa el aclaramiento de litio con el consiguiente descenso en sus concentraciones séricas y riesgo de ineficacia terapéutica. Se trata de una interacción importante que no debe ser infravalorada, muy especialmente en lo que se refiere a los suplementos de sal con las comidas o a las dietas hiposódicas, pues ambas opciones deben evitarse.

Entre los suplementos no nutritivos se encuentra la hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*, que merece especial atención por su popularidad y elevado grado de utilización en depresiones. Constituye un potente inductor de los enzimas del CYP450 y del transportador intestinal P-glicoproteína, provocando una reducción significativa de la BD y eficacia terapéutica de diversos medicamentos. La hierba de San Juan puede reducir el efecto farmacológico de los anticoagulantes orales, digoxina, irinotecan, antiepilépticos, ciclosporina, tacrolimus, anticonceptivos orales, inhibidores de la proteasa, simvastatina o teofilina¹⁰.

Los suplementos vitamínicos presentan un gran riesgo de interaccionar con el metabolismo de los medicamentos debido a su capacidad para regular los sistemas enzimáticos implicados en estos procesos, ello indudablemente afecta a la seguridad y eficacia de los tratamientos, tal y como ha sido estudiado con los medicamentos antirretrovirales²⁵.

Otras sustancias que se encuentran en los alimentos naturales o pueden formar parte de los suplementos, tales como curcumina, flavonoides o polifenoles, pueden modificar la actividad de los medicamentos, mediante inhibición o inducción de los enzimas del CYP450. En la evaluación de su seguridad deben incluirse también las potenciales interacciones con los medicamentos⁹.

Los efectos de las interacciones entre nutrientes específicos y medicamentos en algunas ocasiones son positivos. Se trata de interacciones mediante las cuales se alcanzan concentraciones más elevadas del medicamento, se consigue aumentar su eficacia o prevenir su toxicidad. El ejemplo más representativo es la interac-

Tabla IV
Efectos adversos de los medicamentos que pueden afectar al estado nutricional

<i>Efecto adverso</i>	<i>Medicamentos</i>
<i>Anorexia o pérdida de peso</i>	Digoxina, fluoxetina, levodopa, metformina, topiramato, nortriptilina.
<i>Ganancia de peso</i>	Antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos, antipsicóticos, corticoides, litio, valproico, carbamacepina.
<i>Modificación GEB</i>	
– Reducen GEB	– Barbitúricos, betabloqueantes, quimioterapia.
– Incrementan GE	– Hormona de crecimiento, tiroxina.
<i>Náuseas y vómitos</i>	Quimioterapia, potasio, hierro, antibióticos, opiáceos, levodopa, inhibidores de la recaptación de serotonina.
<i>Diarrea</i>	Eritromicina, metoclopramida, antibióticos de amplio espectro, inhibidores de la bomba de protones, antirretrovirales, magnesio, litio, misoprostol, hierro, digoxina, metformina, colchicina.
<i>Reducción motilidad gastrointestinal</i>	Antidepresivos tricíclicos, propantelina, morfina, codeína, ondansetron.
<i>Sequedad de boca</i>	– Anticolinérgicos: ej. atropina, amitriptilina, metildopa. – Sedantes: ej. diacepan, tramadol, antihistamínicos.
<i>Ageusia o hipogeusia</i>	Anfotericina, claritromicina, fenitoína, losartan, metformina, metronidazol, propranolol, sucralfato.
<i>Disgeusia</i>	
– Sabor metálico	– Alopurinol, captoprilo, etambutol, sales de oro, litio, metformina, metildopa, metronidazol, nifedipino, pentamidina, ARA-II, sulfasalazina.
– Sabor amargo	– Acetazolamida, aspirina, carbamacepina, claritromicina, 5-fluorouracilo, lamotrigina, levodopa, risperidona.
<i>Alteraciones del olfato</i>	Amoxicilina, amfetaminas, betabloqueantes, gentamicina, corticoides inhalados, pentamidina, quinolonas, estatinas.

ARA-II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; GEB: Gasto energético basal.

ción entre la vitamina B₆ e isoniazida. Otras interacciones positivas son: la reducción de la toxicidad de metotrexato y 5-fluorouracilo con ácido fólico, el incremento que produce la vitamina C en la absorción del hierro, la potenciación del efecto de las estatinas mediante la utilización de soja o la reducción de la diarrea producida por el misoprostol cuando este es administrado con las comidas²⁶.

Efecto de los medicamentos en el estado nutricional

Las interacciones que pueden modificar el estado nutricional del paciente son de origen multifactorial, pues los medicamentos pueden afectar a la ingesta de alimentos, la digestión o la absorción de los mismos. Analizando el problema desde una perspectiva más amplia, los medicamentos también modifican el estado nutricional del paciente si sus efectos adversos condicionan la movilidad y la capacidad para comprar y cocinar los alimentos. La hipotensión ortostática, mareos, los problemas de incontinencia en pacientes que toman beta-bloqueantes, o el uso de diuréticos pueden promover en el paciente cierta reluctancia a salir de casa y, dependiendo del entorno social, interferir en la disponibilidad de alimentos.

Los medicamentos interactúan con el estado nutricional del paciente produciendo pérdida o ganancia de peso, náuseas y vómitos, diarreas, alteraciones en el

sentido del gusto y olfato o modificando la motilidad gastrointestinal²⁷, como queda recogido en la tabla IV. Aunque la anorexia es un efecto adverso frecuente, en la mayoría de las ocasiones no es clínicamente relevante. Cuando se inicia tratamiento con uno de estos medicamentos en pacientes con desnutrición preexistente, es necesario planificar la monitorización del tratamiento e implantar medidas correctoras en caso necesario. La ganancia de peso constituye un problema importante en pacientes con psicosis y depresión, debido a que este efecto adverso va asociado a mala adherencia al tratamiento. Un porcentaje muy elevado de los pacientes con tratamiento antipsicótico, especialmente clozapina y olanzapina, experimentan incremento en el peso, con los riesgos cardiovascular asociados. Se recomienda una adecuada selección del medicamento, debido a las diferencias entre ellos, utilizar la dosis más baja posible y realizar estrecha monitorización del paciente con consejos sobre la dieta, ejercicio y otras medidas para minimizar este efecto adverso²⁸.

En algunas ocasiones los cambios en el peso pueden ser atribuidos a las alteraciones en el gasto energético basal del paciente, como es el caso de los betabloqueantes, barbitúricos, o topiramato que parece producir pérdida de peso por incremento en el gasto metabólico^{27,29,30}.

Náuseas, vómitos y diarrea son efectos adversos frecuentes de los medicamentos, que en la mayoría de

Tabla V
Medicamentos que afectan a la disposición y requerimientos de vitaminas

<i>Medicamento</i>	<i>Vitamina</i>	<i>Mecanismo</i>
Aceite mineral	A, D, E, K	Disminución en la absorción
Antibióticos	B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , K	Reducción flora intestinal responsable de la síntesis
Anticonceptivos orales*	C, B ₆ , folato	Modificación metabolismo
Antidepresivos tricíclicos	Riboflavina (B ₂)	Deplección
Carbamacepina, fenobarbital	D, Folato	Inducción enzimas hepáticos
Colestiramina	A, D, E, K, folato	Disminución en la absorción
Corticoides	B ₆ , D	Incremento requerimientos
Diuréticos	Folato, tiamina	Incremento pérdidas urinarias
Fenitoína	Folato	Reducción en la absorción, inhibición del transporte, inducción enzimática, incremento en la degradación
IBP, Antagonistas H ₂	B ₁₂	Reducción en la absorción
Isoniazida, hidralacina	Piridoxina (B ₆)	Incremento requerimientos
Isoniazida, fenitoína	D	Interferencia en el metabolismo
Metotrexato	Folato	Inhibición utilización folatos
Metformina	B ₁₂ , folato	Alteraciones flora intestinal, reducción de la secreción de factor intrínseco
Trimetoprin, pirimetamina	Folato	Inhibición utilización folatos
Salicilatos	C	Deplección
Sulfasalazina	Folato	Inhibición utilización folatos

IBP: Inhibidores de la boma de protones,

*De escasa importancia en la actualidad debido a las nuevas pautas de dosificación.

los casos son autolimitantes desapareciendo a pesar de continuar el tratamiento. No obstante, en algunas ocasiones puede ser necesario utilizar medicamentos para contrarrestar estos efectos, como en el tratamiento con quimioterápicos, aunque otras veces puede ser conveniente modificar el tratamiento como sucede con los antirretrovirales. La administración de medicamentos conjuntamente con los alimentos también puede reducir la frecuencia y severidad de la diarrea (ej. metformina, hierro y misoprostol). Muchos medicamentos pueden tener acciones directas en los receptores que influyen en la producción de saliva originando el síndrome de boca seca, que puede modificar la percepción de la textura y sabor de los alimentos. El origen más común está en el bloqueo parasimpático por medicamentos con actividad anticolinérgica o antimuscarínica y en la estimulación del sistema nervioso simpático por los medicamentos alfa-agonistas. En cualquier caso, la prevalencia está directamente relacionada con el número de medicamentos que el paciente recibe. Cuando este efecto está relacionado con la dosis del medicamento o forma de dosificación, un cambio en la formulación puede reducir la severidad de los síntomas.

No es frecuente que los medicamentos produzcan una pérdida completa del sentido del gusto, siendo más habitual la aparición de hipogeusia o reducción del mismo²⁷. La disgeusia, descrita en la mayoría de las

ocasiones como sabor metálico o amargo, a veces requiere la suspensión del tratamiento, pero si esta opción no es viable puede intentarse tratamiento con lociones que contengan anestésicos locales. El sentido del olfato, aunque puede estar infra-valorado, va unido al apetito y saciedad, pudiendo modificar el estado nutricional de los pacientes. En una revisión reciente se establece el potencial impacto de este problema en el apetito, estado nutricional y pérdida de peso en pacientes con cáncer, aportando posibles soluciones para incrementar la ingesta alimentaria de dichos pacientes³¹.

Efecto de los medicamentos en nutrientes específicos

La influencia de los medicamentos en el estado de nutrientes específicos puede ser también de origen multifactorial, debido a que pueden afectar a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los nutrientes. Las deficiencias de nutrientes inducidas por medicamentos son consideradas como una subclase de efectos adversos que pueden estar relacionados con la dosis, la duración del tratamiento, o ser independientes de estos factores formando parte de la propia idiosincrasia del medicamento. No es frecuente encontrar manifestaciones clínicas claras de deficiencias de nutrientes como consecuencia de este tipo de interacciones.

Las deficiencias pueden afectar tanto a los macronutrientes como a las vitaminas y minerales. El perfil lipídico puede verse modificado por medicamentos como los antirretrovirales o inmunosupresores. La glucemia también se ve alterada por efecto de los medicamentos, pudiendo aparecer hiperglucemia (ej. beta-bloqueantes, corticoides, tacrolimus, fenitoína, octreotide) o hipoglucemia (octreotide, quinidina, benzodiazepinas)¹. El ácido valproico reduce las concentraciones séricas de carnitina y su captación tisular, que puede estar relacionado con inhibición de su síntesis y contribuye a la aparición de hiperamonemia. La suplementación con carnitina solamente es necesaria en pacientes con síntomas de hiperamonemia, en aquellos con múltiples factores de riesgo para hepatotoxicidad asociada al valproico y en niños tratados con este medicamento.

Las alteraciones en la motilidad gastrointestinal también pueden afectar a la absorción de nutrientes, presentando mayor relevancia clínica aquellas derivadas de un incremento en la velocidad del tránsito intestinal, así el uso crónico de laxantes estimulantes (ej. bisacodilo) puede conducir a depleción de minerales.

Las modificaciones en el estado nutricional provocadas por fármacos afectan de manera más importante a los micronutrientes, vitaminas y minerales. En la tabla V se recogen algunas de las modificaciones que los medicamentos pueden producir en el estado de las vitaminas. La parafina líquida y colestiramina que fijan las sales biliares, producen malabsorción de vitaminas liposolubles y fólico. La carbamacepina reduce la absorción e incrementa el aclaramiento de biotina independientemente de la dosis. Es bien conocida la deficiencia de vitamina B₁₂ en pacientes que reciben omeprazol o antagonistas H₂ de la histamina, la reducción de la secreción ácida que producen reduce la liberación de la vitamina de los alimentos así como la producción de factor intrínseco necesario para su absorción. Estos medicamentos, igual que los antiácidos, también producen deficiencia de hierro puesto que en medio alcalino el hierro se encuentra fundamentalmente en su forma férrica en lugar de la forma ferrosa que es la fácilmente absorbible.

En la tabla V se aprecia que un gran número de medicamentos producen deficiencia de folatos. Tradicionalmente se conocía el efecto de los medicamentos en la deficiencia de folatos y su relación con la anemia megaloblástica. En la actualidad el interés se centra, además, en la asociación entre los medicamentos que producen esta deficiencia y la hiperhomocisteinemia, que se ha identificado como un factor independiente de riesgo cardiovascular. La hiperhomocisteinemia está asociada con una gran variedad de medicamentos, pues las alteraciones en el metabolismo de las vitaminas B₆ y B₁₂ pueden incrementar las concentraciones de homocisteína¹⁻³². Se trata de un área de nueva y constante investigación debido a que son medicamentos ampliamente prescritos en pacientes con enfermedades cardiovasculares y surge la preocupación de si sus beneficios terapéuticos podrían verse superada por los

riesgos. Se está estudiando la posibilidad de suplementar con estas vitaminas en los tratamientos a largo plazo para prevenir los riesgos del tratamiento sin comprometer el éxito terapéutico del mismo.

La deficiencia de tiamina provocada por el uso prolongado de diuréticos a menudo pasa desapercibida, pudiendo ejercer efectos negativos en la salud cardiovascular del paciente. En un porcentaje elevado, 20-30%, de los pacientes sometidos a tratamiento con diuréticos se ha evidenciado analíticamente el déficit de B₁. Es decir, la deficiencia de tiamina puede presentarse en una elevada proporción de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con diuréticos, que puede contribuir a la pérdida de apetito y empeoramiento del estado nutricional. En la población geriátrica, ante un paciente con tratamiento diurético y pérdida de apetito, se recomienda valorar la suplementación con tiamina³³.

Los tratamientos prolongados con carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y valproico pueden interferir con el metabolismo de la vitamina D y calcio provocando osteoporosis y fracturas¹⁰. La isoniazida produce como efecto adverso neuropatía periférica, relacionada con el déficit de vitamina B₆ que induce este medicamento. El mecanismo más probable es el bloqueo de la síntesis de piridoxal fosfato que actúa como coenzima en la síntesis de los neurotransmisores. Para la profilaxis de este efecto adverso es una práctica común suplementar con vitamina B₆ los tratamientos con isoniazida²⁶.

La interacción entre fenitoína y ácido fólico es bien conocida y puede ser bidireccional, la fenitoína es antagonista del ácido fólico mientras que la suplementación con ácido fólico puede reducir las concentraciones séricas de fenitoína¹⁰. Aunque se han propuesto otros mecanismos, como interferencia de fenitoína en la liberación de los folatos de la dieta, el más conocido es la actuación del fármaco como cofactor en el metabolismo del ácido fólico produciendo depleción. El efecto se nota después de varios meses del tratamiento. El ácido fólico puede reducir las concentraciones séricas de fenitoína, pero esta interacción no es de gran trascendencia clínica dado que a las dosis utilizadas en suplementación el efecto no es significativo. Sin embargo, en mujeres embarazadas que reciben 5 mg diarios de ácido fólico la interacción sí puede tener repercusión sobre el efecto terapéutico de fenitoína, requiriéndose en estos casos una estrecha monitorización del tratamiento.

Los medicamentos tienen una gran capacidad para producir alteraciones en la homeostasis de los electrolitos, siendo los mecanismos principales la interferencia en su excreción o reabsorción tubular renal. El resultado puede ser depleción o sobrecarga de los electrolitos, así pueden aparecer hipo o hipercalcemia, hipo o hipermagnesemia, hipo o hiperfosfatemia. La pérdida de potasio con diuréticos del asa o tiazídicos, o con anfotericina, son efectos perfectamente conocidos. Por el contrario, los diuréticos ahorradores de potasio dan lugar a hipercalcemia. Disponemos de listas de medicamentos que

pueden producir alteraciones electrolíticas y que es necesario conocer en la práctica clínica para valorar y reconocer los síntomas de estas alteraciones^{1,34}. Los factores de riesgo para su aparición están perfectamente identificados, entre los que cabe mencionar la insuficiencia renal, politerapia, tratamientos prolongados, edad avanzada, estrés metabólico y cáncer¹.

Identificación de pacientes con riesgo de interacciones entre medicamentos y alimentos

Determinadas características de los pacientes constituyen factores de riesgo para la aparición de interacciones entre alimentos y medicamentos. A continuación se mencionan las poblaciones o características más significativas.

1. Los niños presentan un riesgo elevado de interacciones debido a la relativa ineficiencia de los enzimas gastrointestinales y hepáticos responsables del metabolismo, así como a la inmadurez en la función renal.
2. Edad avanzada por alteraciones en el tracto gastrointestinal y bajo rendimiento de los sistemas de excreción de los medicamentos.
3. Enfermedades crónicas que requieren múltiples tratamientos farmacológicos y de larga duración. Diversos estudios han demostrado una correlación directa entre el número de medicamentos que el paciente recibe y la incidencia de efectos adversos e interacciones.
4. Pacientes que presentan malnutrición.
5. Enfermedades que producen deficiencias nutricionales, ej. fibrosis quística.
6. Pacientes con requerimientos nutricionales incrementados, ej. cáncer.
7. Uso habitual de suplementos o alimentos funcionales enriquecidos en nutrientes.
8. Dietas restrictivas.
9. Otros: alcoholismo, cambios drásticos en los hábitos alimentarios.

Además de estas características relacionadas con el paciente, existen otros factores dependientes de los medicamentos que incrementan el riesgo de interacciones, estos incluyen la formulación, dosis, duración del tratamiento, lugar de absorción y efectos en el tracto gastrointestinal. Así, los medicamentos quimioterápicos utilizados en pacientes con cáncer afectan de manera importante a la ingesta de alimentos, o los anticonvulsivantes originan deficiencias de nutrientes muy características. Los medicamentos con estrecho margen terapéutico (ej. inmunosupresores, anticonvulsivantes, digoxina) presentan también un mayor riesgo de interacciones.

Para la identificación de pacientes con riesgo, el aspecto más básico es conocer el horario de administración de los medicamentos en relación al horario de

comidas. Sin embargo, otras interacciones menos obvias pueden detectarse mediante una rigurosa evaluación y seguimiento del paciente. En cualquier evaluación nutricional es necesario valorar el riesgo de interacciones alimento-medicamento, con objeto de planificar el tratamiento nutricional y farmacológico más adecuado para la prevención o minimización de estos acontecimientos³⁵. Una respuesta terapéutica inadecuada, un cambio en el tipo de dieta o en el tratamiento farmacológico, son situaciones donde debe considerarse el potencial para una interacción de estas características. Los pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que afectan al estado nutricional deben someterse a evaluaciones periódicas de su estado nutricional para detectar los efectos negativos de la posible interacción.

Se han realizado propuestas para la prevención y manejo de las interacciones entre alimentos y medicamentos¹. Estas incluyen:

- Valoración del riesgo mediante el conocimiento de todos los medicamentos que el paciente recibe.
- Planificación de estrategias de información al paciente.
- Intervención con el objetivo fundamental de simplificar el plan terapéutico del paciente.
- Información al paciente en todos los aspectos relacionados con su medicación, incluida la eficacia y toxicidad.
- Monitorización del tratamiento.

La comisión de Farmacia y Terapéutica y la comisión de Nutrición deberían determinar los medicamentos de alto riesgo (ej. antidiabéticos, anticoagulantes, antiinfecciosos, inmunosupresores) así como los pacientes con alto riesgo (ej. ancianos, obesos, desnutridos, trasplantados) en los que se deben centrar los esfuerzos para la detección y prevención de interacciones alimentos-nutrientes.

Referencias

1. Boullata J. Drug-nutrient interactions. En: Worthington PH, editor. Practical aspects of nutritional support: an advanced practice guide. Philadelphia: Elsevier; 2004, pp. 431-54.
2. Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1789-800.
3. Boullata JI. Drug disposition in obesity and protein-energy malnutrition. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 543-50.
4. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 99-110.
5. Oshikoya KA, Sammons HM, Choonara I. A systematic review of pharmacokinetics studies in children with protein-energy malnutrition. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1025-35.
6. Chin TW, Loeb M, Fong IW. Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1671-5.
7. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002; 62: 1481-502.
8. Jiménez Torres NV, Romero Crespo I, Ballester Solaz M, Albert Marí A, Jiménez Arenas V. Interacción de los antineo-

- plásticos orales con los alimentos: revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2009; 24: 260-72.
9. Boullata JI. An introduction to drug-nutrient interactions. En: Boullata J., Armenti VT, editores. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, 2nd ed. New York, NY: Humana Press; 2010, pp. 3-26.
 10. Mason P. Important drug-nutrient interactions. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 551-7.
 11. Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* 2006; 61: 12-8.
 12. Boullata J. Pharmacological issues related to enteral and parenteral nutrition. En: Worthington PH editor. *Practical aspects of nutritional support: an advanced practice guide*. Philadelphia: Elsevier; 2004, pp. 455-74.
 13. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? *Ann Pharmacother* 2000; 34: 896-905.
 14. Dickerson RN. Warfarin resistance and enteral tube feeding: a vitamin K-independent interaction. *Nutrition* 2008; 24: 1048-52.
 15. Dickerson RN, Maish GO 3rd, Minard G, Brown RO. Clinical relevancy of the levothyroxine-continuous enteral nutrition interaction. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 646-52.
 16. Alaguero M, Martínez C, Gómez MA, Gómez P. Maldigestión y malabsorción: resecciones digestivas. En: Calvo MV, Planas M, editores. *Interrelación entre fármacos y nutrientes en situaciones fisiopatológicas determinadas. Cómo abordar el tratamiento farmacológico y nutricional*. Barcelona: Glosa S.L.; 2008, pp. 189-206.
 17. Severijnen R, Bayat N, Bakker H, Tolboom J, Bongaerts G. Enteral drug absorption in patients with short small bowel: a review. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 951-62.
 18. Cheung LK, Agi R, Hyman DJ. Warfarin resistance associated with parenteral nutrition. *Am J Med Sci* 2012; 343: 255-8.
 19. Jorquera F, Culebras JM, González-Gallego J. Influence of nutrition on liver oxidative metabolism. *Nutrition* 1996; 12: 442-7.
 20. Tazuke Y, Kiristioğlu I, Heidelberger KP, Eisenbraun MD, Teitelbaum DH. Hepatic P-glycoprotein changes with total parenteral nutrition administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 1-6.
 21. Tazuke Y, Teitelbaum DH. Alteration of canalicular transporters in a mouse model of total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 193-202.
 22. Bailey DN, Briggs JR. The effect of parenteral nutrition fluids on the binding of therapeutic drugs to human serum *in vitro*. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 31-4.
 23. Salih MR, Bahari MB, Abd AY. Selected pharmacokinetic issues of the use of antiepileptic drugs and parenteral nutrition in critically ill patients. *Nutr J* 2010; 9: 71.
 24. Domínguez L, Medina O, Cabrera García-Armenter S. Intoxicación con litio. *An Med Interna* 2006; 23: 441-5.
 25. Raiten DJ. Nutrition and pharmacology: general principles and implications for HIV. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1697S-1702S.
 26. Btaiche IF, Sweet BV, Kraft MD. Positive drug-nutrient interactions. En: Boullata J, Armenti VT, editores. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, 2nd ed. New York, NY: Humana Press; 2010, pp. 303-39.
 27. White R. Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 558-64.
 28. Jensen GL. Drug-induced hyperphagia: what can we learn from psychiatric medications? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 578-81.
 29. Dickerson RN, Roth-Yousey L. Medication effects on metabolic rate: a systematic review (part 1). *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 835-43.
 30. Dickerson RN, Roth-Yousey L. Medication effects on metabolic rate: a systematic review (part 2). *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 1002-9.
 31. Wismer WV. Assessing alterations in taste and their impact on cancer care. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 282-7.
 32. Acezat Oliva J, Simó Cruzet E. Déficit de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina: pautas de actuación. *Aten Primaria*. 2009. doi:10.1016/j.aprim.2009.05.010.
 33. McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 21-6.
 34. Calvo MV, Montejo JC. Paciente con tratamiento inmunosupresor en trasplante. En: Calvo MV, Planas M, editores. *Interrelación entre fármacos y nutrientes en situaciones fisiopatológicas determinadas. Cómo abordar el tratamiento farmacológico y nutricional*. Barcelona: Glosa S.L.; 2008, pp. 301-19.
 35. Calvo MV, Sirvent M. Estandarización del soporte nutricional especializado. Grupo de trabajo de nutrición. *Farm Hosp* 2009; 33 (Suppl. 1).

Fallo de medro

J. M. Moreno Villares

Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

El fallo de medro es un síndrome caracterizado por aumentos de peso y talla inadecuados y actitudes anómalas en las comidas y que pueden ocasionar un retraso en el desarrollo motor y en posibilidades de avance social. Aunque tradicionalmente se habla de un fallo de medro de origen orgánico cuando es posible detectar una enfermedad de base que lo ocasione y de fallo de medro no orgánico cuando este nexo no existe, en la práctica en la mayoría de casos ambos factores concurren. En todo caso en su mantenimiento existe una ingesta insuficiente para cubrir los requerimientos de energía y de otros nutrientes y, por tanto, es preciso garantizar un aporte nutricional suficiente. La identificación de la enfermedad y de los factores causantes del mismo de una forma temprana mejora la recuperación y el pronóstico. Junto al consejo nutricional y el apoyo psicológico se precisa, en muchas ocasiones, un soporte nutricional específico. Para mejorar el aporte calórico podemos recurrir al empleo de alimentos de uso ordinario, al uso de módulos nutricionales o de dietas enterales. En los casos más graves incluso se precisa el concurso de nutrición enteral por sonda u ostomía. En los casos más graves de fallo de medro no orgánico puede ser necesario la valoración y el seguimiento por un equipo de salud mental.

El cálculo de los requerimientos para conseguir la rehabilitación nutricional (*catch-up growth*) se basa en determinar la cantidad de tejido magro y de tejido graso que es preciso recuperar y el tiempo que se precisa para la recuperación.

Junto al desarrollo de herramientas de cribado para la detección precoz del desmedro, en especial en el paciente hospitalizado, es preciso adecuar el tratamiento nutricional a las características de la enfermedad, distinguiendo las que son órgano-específicas de las que tienen una participación sistémica.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):77-86)

Palabras clave: *Crecimiento. Desnutrición. Niño. Lactante. Soporte nutricional.*

FAILURE TO THRIVE

Abstract

Failure to thrive is a syndrome characterized by inappropriate weight and height increases and abnormal attitude towards foods that may lead to delayed motor development and progression in social capabilities. Traditionally, failure to thrive is classified as organic when an underlying disease can be diagnosed and non-organic failure when there is no such relationship; however, in the clinical practice both instances may coexist. Whatever the case, insufficient food intake to cover the demands of energy and other nutrients perpetuates the situation and therefore it is necessary to warrant sufficient nutritional support. Early identification of the disease and the causing factors improves the recovery and prognosis. Many times, specific nutritional support is needed, besides nutritional counseling and psychological support. In order to improve the caloric intake, one may use ordinary foods, nutritional modules, or enteral diets. In the most severe cases, enteral nutrition through nasogastric tube or ostomy may be necessary. In the most severe cases of non-organic failure to thrive, assessment and follow-up by the mental health team may be indicated.

The calculation of the nutritional demands to achieve nutritional rehabilitation (*catch-up growth*) is based on the determination of the amount of lean and fat tissues that have to be recovered, and the time needed for the recovery.

Together with the development of screening tools for early detection of failure to thrive, especially in the hospitalized patient, it is necessary to match the nutritional therapy to the disease characteristics, differentiating between those that are organ-specific from those that have a systemic participation.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):77-86)

Key words: *Growth. Malnutrition. Child. Infant. Nutritional support.*

Introducción

Aunque el término desmedro (*faltering growth*) puede aplicarse en cualquier etapa de la edad infantil desde el nacimiento a la adolescencia se reserva en general el término desmedro o falta de medro (*failure to thrive*, en inglés) (FDM) para describir un cuadro clínico que ocurre en lactantes y niños pequeños y que se caracteriza por una ingesta insuficiente a juicio de los padres, con una curva de peso —y muchas menos veces de talla— inadecuada, lo que podría suponer un retardo en la adquisición de los logros sociales y/o neurológicos normales^{1,2}. Cuanto más joven es el niño más corto es el periodo de tiempo antes de que aparezcan efectos adversos. Se define crecimiento normal como un incremento progresivo de peso y talla basado en un modelo estándar establecido para la edad, en concordancia con el potencial genético del niño. Un seguimiento correcto del desarrollo infantil permite detectar de forma precoz, desviaciones de la normalidad que podrían precisar un tratamiento específico.

En la mayoría de casos, la causa principal del desmedro es una situación de ingesta inadecuada, por lo que con frecuencia el término se ha utilizado como sinónimo de desnutrición incipiente. No es sencillo conocer la prevalencia de este cuadro en parte por la variabilidad en los criterios que se utilicen y en parte por la distinta frecuencia según se estudie el medio hospitalario o en la comunidad³. También influyen, indudablemente, las condiciones de la sociedad en la que se estudie. Para el caso de los pacientes pediátricos ingresados en un hospital se estima que hasta un 20% ya presentan desnutrición al ingreso y la cifra aumenta en función de la duración del ingreso^{4,5}.

No existe un consenso para definir el fallo de medro y los diferentes criterios que se utilizan en el diagnóstico no siempre concuerdan⁶⁻¹⁰. La definición del FDM desde un punto de vista clínico-científico se basa en la utilización de parámetros antropométricos ya establecidos. No existe un parámetro único que lo defina, sino que se fundamenta en distintos indicadores y su desarrollo en el tiempo (al menos 2-3 meses). En general usamos peso para la edad, talla para la edad, peso para la talla (índice de Waterlow), velocidad de crecimiento y distintos índices nutricionales^{11,12}.

Por tanto al hablar de fallo de medro en sentido estricto se hace referencia a aquellos niños menores de 3 años en los que:

- El peso es menor del percentil 3 para la edad en al menos dos medidas distintas separadas 2-3 meses.
- El peso es menor del 80% del peso ideal para la edad y talla (índice de Waterlow).
- La curva de peso cae al menos dos percentiles principales a lo largo del tiempo, según una gráfica estandarizada (preferiblemente curvas OMS, 2006).

Otra definición ampliamente usada es la de Fomon, en la que se deben cumplir estas dos condiciones¹³:

- Incremento de peso menor de 2 desviaciones estándar durante un intervalo igual o mayor de dos meses para lactantes de menos de 6 meses o igual o mayor de 3 meses para los mayores de 6 meses.
- Relación peso/talla inferior al percentil 5.

Para interpretar estos datos es preciso considerar factores genéticos y ambientales (bajo peso al nacimiento, prematuridad, etc.) que pueden limitar el potencial crecimiento del niño. Además hay que tener en cuenta que un 5% de los lactantes a término sanos aumenta o desciende un percentil desde el nacimiento hasta la 6ª semana de vida; un 5% desde las 6 semanas al año desciende 2 percentiles e incluso un 1% desciende 3 y que hasta el 20% de los niños sanos puede presentar periodos de falta de crecimiento de hasta 3 meses.

Etiología

Clásicamente se ha clasificado el fallo de medro en dos categorías:

- Orgánico, cuando existe una enfermedad orgánica que lo causa.
- No orgánico, cuando no se encuentra una enfermedad causal, lo que suele implicar un problema social o familiar.

En muchas ocasiones ambos factores pueden estar asociados y hablamos entonces de FDM mixto. Además existen situaciones de falso fallo de medro, es decir, aunque las variables antropométricas podrían hacernos etiquetar al niño como FDM se trata de situaciones fisiológicas, verdaderas variantes de la normalidad, por ejemplo: Potencial genético familiar, retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, prematuros o niños con crecimiento intrauterino retardado (CIR) y *Catch-down* de niños nacidos con pesos superiores a su potencial genético y que alcanzan su percentil en los 2 primeros años.

En todos los casos de desmedro en mayor o menor medida existe una ingesta inadecuada que explica su existencia. No entraremos en detalle en la valoración del fallo de medro de causa no orgánica que, sin embargo, constituye el porcentaje mayoritario de niños con FDM. El más frecuente y que tiene mejor pronóstico lo constituye la anorexia infantil que ocurre sobre todo en momentos de cambio en la alimentación como la introducción de la alimentación complementaria o en la transición de las texturas. Junto a ella existen otros más o menos graves y que han sido clasificadas recientemente en categorías, de las que la clasificación psicoevolutiva de Chatoor es la más utilizada¹⁴⁻¹⁶. En todo caso, cuando un lactante no es capaz de mantener la curva de crecimiento esperado y no existe ninguna razón orgánica, debemos buscar las razones psicosociales que expliquen porqué no toma suficiente comida. Entre otros factores podrían estar: dolor actual o pasado con la ingesta, escasa regulación del apetito, pérdida de los periodos

Tabla I
Fallo de medro orgánico

Consumo disminuido de calorías:

- Dificultades físicas en la alimentación (alteraciones orofaríngeas o del tracto digestivo superior congénitas o motoras, alteración del SNC...).
- Enfermedades crónicas que producen anorexia.
- Mala técnica alimentaria (incorrecta preparación, alimentos inapropiados...).
- Abuso o negligencia.
- Procesos infecciosos banales de repetición.

Requerimientos aumentados (excesiva utilización de energía):

- Sepsis, traumatismos, enfermedades o infecciones crónicas, quemaduras, hipertiroidismo, cardiopatías congénitas...

Dificultad en la utilización de nutrientes:

- Alteraciones metabólicas (errores congénitos del metabolismo).
- Anomalías genéticas o cromosómicas.
- Alteraciones endocrinas.

Pérdida excesiva de calorías o absorción inadecuada:

- Vómitos persistentes: RGE, estenosis pilórica, alteraciones SNC...
- Malabsorción/diarrea: enfermedad celiaca, fibrosis quística, déficit enzimático, intestino corto, parasitosis, EII, colitis alérgica.

RGE: reflujo gastroesofágico; SNC: sistema nervioso central; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

críticos en la introducción de alimentos o texturas nuevas, disfunción oral motora, estrategias de alimentación erróneas por los padres, entre otras¹⁷.

Existen cuatro grandes causas para el fallo de medro orgánico o mixto, no excluyentes entre sí (tabla I):

- Aporte insuficiente de alimentos.
- Necesidades energéticas aumentadas.
- Mala digestión o absorción.
- Defectos en la utilización de los nutrientes.

Aproximación diagnóstica

El primer paso consiste en distinguir qué niños son pequeños pero sanos (variantes de la normalidad) de aquellos con enfermedad orgánica o trastorno psicossocial que afectan a su capacidad de crecimiento¹⁸.

La valoración se basa, en primer lugar, en una historia clínica completa donde se recojan todos los antecedentes familiares, personales y psicossociales relacionados con un crecimiento insuficiente; en el análisis de la alimentación, consideradas las circunstancias que la rodean, y encuestas nutricionales; en una anamnesis por aparatos detallada; y en la exploración física que incluya la construcción de una curva de valores antropométricos, base del diagnóstico.

Historia clínica

La historia clínica debe recoger tanto los antecedentes personales perinatales como los postnatales (enfer-

medades recientes agudas o crónicas, hospitalizaciones) y la adquisición de los hitos madurativos del desarrollo. Entre los antecedentes familiares destacan, sobre todo, los antecedentes de talla baja familiar, enfermedades genéticas o congénitas y las referidas a la situación social y económica de la familia. Son muy importantes estas últimas y que nos ayudarán a descartar FDM no orgánico:

- Creencias religiosas o culturales de la familia que puedan implicar prácticas dietéticas erróneas.
- Dificultades psicológicas (enfermedades mentales, depresión), económicas, hábitos tóxicos (alcoholismo, drogas) o características personales o psicológicas de los padres (insuficiente responsabilidad materna, edad y carácter de los padres, inexperiencia...)
- Dinámica familiar alterada: mala relación entre los progenitores, falta de responsabilidades compartidas, alteración del estado emocional del cuidador...

Es importante conocer el carácter y la actividad del paciente, la actitud del niño con sus compañeros pero también la respuesta de los padres a las manifestaciones del niño (llanto, sueño, rabietas, etc.).

Valoración de la alimentación

Se debe recoger el calendario de introducción de los alimentos, el comienzo de los problemas con la comida: cuándo; cómo se manifestó; cómo lo afrontaron; cómo respondió el niño y sobre la técnica de la alimentación: si está con lactancia materna si la técnica adecuada, la potencia de succión, la medicación materna, el estrés y agobio maternos. Si toma biberón: tipo de fórmula, volumen, preparación correcta, número de tomas, técnica de alimentación (intercambio emocional, ¿lo alimenta cara a cara?, ¿tiene contacto físico directo?, ¿quién se lo da, si no es la madre?, ¿cómo reacciona el niño?...). En el caso del lactante mayor-preescolar: número de veces al día que recibe alimentos, qué persona lo alimenta, duración de cada sesión de comida, el niño come sólo o acompañado, dónde come, entorno cuando comen, ¿utiliza medios de entretenimiento?, ¿se reúne la familia?...

Ha de recogerse también la ingesta diaria. La mayoría de las veces será suficiente con una encuesta general en la que se indiquen la frecuencia de consumo de alimentos, el aporte diario de agua, leche, zumos de frutas y el tipo de alimentos: vegetarianos, variedad limitada, exclusión de grupos de alimentos por preferencias del niño o los padres. En algunos casos es importante conocer la cantidad ingerida de nutrientes para valorar el aporte calórico y de macro y micronutrientes y compararlos con los requerimientos aconsejados. Para ello podemos realizar un recuerdo de ingesta de las 24 horas previas o un registro de tres días consecutivos (inclu-

yendo un día del fin de semana). Para la valoración de la ingesta de tres días puede recurrirse al uso de tablas de composición de los alimentos o a programas informáticos encaminadas a tal fin (requiere un tiempo medio de 30 minutos).

3.3 Exploración física

Los objetivos de la exploración física son tres: identificar una enfermedad crónica, valorar los efectos de la desnutrición y obtener los datos antropométricos. En la valoración antropométrica además de peso, talla y perímetro cefálico obtendremos algún índice de relación como el peso/talla o el Índice de Waterlow (peso real/peso que le corresponde al P50 de su talla real \times 100): normal 90-110%, malnutrición leve $<$ 90%, moderada 70-80%, grave $<$ 70%. Junto al hábito constitucional deben consignarse los signos nutricionales clásicos (turgencia cutánea, panículo adiposo, masa muscular) y los signos de posibles deficiencias específicas (palidez conjuntival, gingivitis, etc.).

Valoración de laboratorio

No existe un único parámetro que permita estudiar por completo a un paciente con FDM y las analíticas solicitadas deben estar dirigidas por la historia y la exploración física. No obstante un estudio basal podría incluir las determinaciones que se incluyen en la tabla II. La mayoría de niños con fallo de medro no presentan alteraciones analíticas¹⁹.

Los datos obtenidos con la historia clínica, la somatometría seriada, la exploración física y los exámenes complementarios permiten el diagnóstico etiológico de FDM. En el 85-90% de los casos se llegará al diagnóstico de exclusión de fallo de medro no orgánico que, sin embargo, implicará un estrecho seguimiento con controles periódicos, una intervención nutricional y, si lo precisa, apoyo psicológico y social según los recursos disponibles en nuestro medio. Si la evolución no es favorable, se valorará la derivación al especialista de Digestivo o de Salud Mental.

Tratamiento

Si hay una causa orgánica el tratamiento irá dirigido a tratar ésta. Pero tanto en los FDM de causa orgánica como en los no orgánicos y mixtos es fundamental el tratamiento nutricional. La orientación de estos niños es compleja y, en ocasiones, puede ser necesaria la intervención de un equipo multidisciplinar que incluya a varios profesionales: pediatra, enfermera, nutricionista, trabajador social y psicólogo/psiquiatra. Las condiciones de trabajo en atención primaria suelen requerir que el pediatra asuma casi todas las funciones del equipo. El tratamiento debe empezar lo antes posible,

Tabla II

Pruebas complementarias iniciales en el fallo de medro

Analítica de sangre:

- Hemograma.
- Bioquímica general: glucosa, proteínas totales, albúmina, transaminasas, creatinina, ferritina, hierro, colesterol, triglicéridos, iones: K, Na, P, Ca.
- IgA y marcadores serológicos de enfermedad celíaca (según edad).

Otras, según clínica:

- Urianálisis y Urocultivo.
- Parásitos y cultivo de heces con estudio de digestión de principios inmediatos.
- Electrolitos en sudor (Iionotest) (no, si se hizo cribado neonatal).

aunque no haya concluido el estudio, y debe involucrarse a los padres de forma activa.

Principios básicos

Existen unas líneas generales en el manejo del niño que no gana adecuadamente, con independencia de la causa que lo motivó. En ella están:

- Seguimiento estrecho del estado nutricional y de la velocidad de crecimiento.
- Corregir la malnutrición establecida. Administrar las calorías y nutrientes adecuados en cada caso.
- Educación familiar desde el punto de vista social y nutricional con explicación de técnicas y hábitos alimentarios.
- Tratamiento específico de las complicaciones o deficiencias.
- Soporte económico y/o social.

Requerimientos de energía y proteínas para la recuperación nutricional

La aproximación inicial es distinta según hablemos de la desnutrición energética pura o marasmo (albúmina normal) o de la desnutrición proteica o kwashiorkor (albúmina disminuida). En la primera, la función de la mucosa intestinal es relativamente normal y se toleran bien los aportes progresivos de energía y nutrientes. Esto no ocurre en la desnutrición desadaptada o proteica: la mucosa intestinal está atrófica y su función limitada y, además, existe una contracción del volumen intravascular y una depleción corporal total de potasio y fósforo que contribuyen al conocido como síndrome de realimentación que obliga a subidas lentas y progresivas de los aportes. En nuestro medio lo habitual es que se trate de desnutriciones mixtas, energético-proteicas.

El paciente desnutrido precisa, además de la cobertura de sus requerimientos actuales de energía, un aporte adicional para recuperar paulatinamente el déficit acumulado. El peso que hay que recuperar puede

estimarse mediante la diferencia entre el peso actual y el peso ideal para la talla. Existen varios métodos para el cálculo del déficit energético. Por ejemplo dado que se estima en 8 kcal, la energía requerida para incorporar 1 g al peso corporal puede deducirse²⁰:

Energía total de recuperación (kcal.) = [Peso ideal – Peso actual (g)] × 8

La recuperación nutricional debe ser un proceso progresivo, adaptado a la situación clínica y a la capacidad metabólica del paciente. Por ello, el aporte de esta energía extra también debe realizarse a lo largo de un intervalo de tiempo determinado, que vendrá definido por la magnitud de las calorías a aportar:

Energía extra diaria a aportar = Energía total de recuperación/
n.º de días programados

El tiempo necesario para la recuperación también guardará relación con el volumen diario de alimentos administrados, condicionado por la edad, el peso y la tolerancia digestiva del paciente.

Otra forma es la sugerida por Pencharz en la que se tiene en cuenta la composición del tejido nuevo que se va a depositar en la recuperación nutricional²¹. Un gramo de grasa requiere 9 kcal/g y un gramo de proteína 4 kcal/g; si se asume que el tejido magro contiene un 25% de proteínas, entonces el tejido magro precisa 1 kcal/g. Así, si la recuperación nutricional deseada implica un 40% de grasa y un 60% de tejido magro, entonces el coste energético de la recuperación nutricional sería $(0,4 \times 9) + (0,6 \times 1) = 4,2$ kcal/g de tejido recuperado. Si por ejemplo la tasa de ganancia deseada es de 20 g/kg/día, esto significaría un extra de $4,2 \times 20 = 84$ kcal/kg/día sobre los requerimientos energéticos diarios. De la misma manera pueden estimarse las necesidades proteicas para la recuperación de la masa magra. Se puede estimar el déficit en proteína corporal a partir del déficit en masa magra, ya que la masa magra contiene un 20-25% de proteína. La eficiencia metabólica de la proteína de la dieta es alrededor del 70%; así, para depositar 1 g de nuevo tejido (que equivale a 0,25 g de proteína), se necesita ingerir un extra de proteína de $0,25 \times 0,7 = 0,36$ g. Si, por ejemplo, la ganancia ponderal deseada es de 10 g/kg/día (60% tejido magro y 40% tejido graso), se necesitaría depositar $10 \times 0,6 = 6$ gramos de tejido magro por kg y por día. Esto significa una ingesta proteica de $6 \times 0,36 = 2,2$ gramos/día de proteína por encima de sus requerimientos; como para este peso las necesidades diarias son de 1,5 g/kg/d, esto significa $1,5 + 2,2 = 3,7$ g/kg/día.

Tratamiento nutricional

Se debe dar consejo nutricional a la familia sobre la cantidad, tipo y preparación de los biberones o de los distintos alimentos. Para la recuperación del crecimiento se necesitan aportes calóricos y proteicos mayores del 50% de lo normal. En general es difícil

que el niño ingiera el doble del volumen habitual, por lo que hay que aumentar el contenido calórico de las comidas (suplementos calóricos artificiales y técnicas de suplementación calórica).

Siempre que sea posible, se utilizará la alimentación oral pero, en ocasiones, puede ser necesaria la nutrición enteral a débito continuo nocturna como complemento de la vía oral, o durante 24 horas²².

La primera línea de tratamiento es el consejo nutricional. Deben ofrecerse ideas y trucos para que los alimentos entren por los ojos y que aporten una gran cantidad de nutrientes. Hay una gran cantidad de buenos libros con recetas y sugerencias para niños. Les recomiendo uno, ¡Quiero más! de las dietistas Cristina y Geles Duch²³. Algunos consejos basados en alimentos naturales podrían ser:

- Utilizar salsas: la mayonesa y bechamel aumentan las calorías y mejoran el sabor.
- Rebozar y añadir pan rallado a las carnes.
- Añadir a salsas y purés: maicena, cremas de leche, leche en polvo, huevo.
- Añadir a postres y fruta natural: miel, nata, chocolate, caramelo líquido.
- Añadir a la leche: leche en polvo, cacao, azúcar, miel, leche condensada.
- Añadir a las pastas salsa bechamel y queso rallado.
- Añadir al pan en bocadillo o tostadas: mantequilla o aceite.
- Añadir a las sopas, caldos o cremas: picatostes o rebanadas de pan frito.

En los niños con una alimentación variada pero que no consiguen cubrir sus requerimientos nutricionales se puede completar la dieta con suplementos que no sustituyan una comida y que contienen entre 1 y 2 kcal/ml.

Para aumentar el contenido calórico de la alimentación en los lactantes tenemos varias posibilidades:

- Aumentar la concentración de la fórmula. No debe ser habitual. Hay que tener precaución por el aumento de carga osmolar y posibles errores de preparación.
 - Fórmula infantil a la concentración habitual (1 cacito en 30 ml de agua) \Rightarrow 13-14% (68 kcal/100 ml).
 - 1 cacito en 25 ml \Rightarrow 17% (78 kcal/100 ml).
 - 1 cacito en 20 ml \Rightarrow 20% (105 kcal/100 ml).
- Empleo de módulos/suplementos nutricionales. La adición de hidratos de carbono es el método más habitual para aumentar la densidad energética de una fórmula (tabla III). Proporcionan aproximadamente 4 kcal por cada gramo. Se recomienda comenzar por 2 a 5 gramos, por cada 100 ml de fórmula, comprobando la tolerancia con subidas progresivas. La tolerancia depende de la edad y de la capacidad absorbente del intestino. Como guía orientativa puede darse la siguiente:

Tabla III
Módulos de hidratos de carbono (composición por 100 gramos de producto)

<i>Nombre/presentación</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Kcal</i>	<i>Total HC (g)</i>	<i>DMT (g)</i>	<i>Maltosa (g)</i>
*Fantomalt/bote 400 g	Nutricia	384	96	90	4,5
*Maxijul/envases 2,5 kg, 200 g y 4 x 132 g	Nutricia	380	95	76,9	6,7
*Polycose/envases 350 g	Abbott	380	94	94	-
*Resource Dextrine maltose/estuche 500 g	Nestlé Nutrition	380	95	87	
*Maltodextrina/botes 500 g	Vegenat-med	380	95	80	

*Financiable por el Sistema Nacional de Salud. DMT: Dextrinomaltosa.

Tabla IV
Módulos lipídicos (composición por 100 gramos/100 ml de producto)

<i>Nombre/presentación</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Kcal</i>	<i>Total lípidos</i>	<i>%MCT/%LCT</i>
*Aceite MCT SHS/botellas 500 ml	Nutricia	855	95	100/- (aceites vegetales)
*Liquigen/botellas 250 ml	Nutricia	450	50	98,4/1,6 (aceites vegetales)
*Supracal/botellas 250 ml neutro	Nutricia	450	50	-/100 (aceites vegetales)

*Financiable por el Sistema Nacional de Salud.

Tabla V
Módulos hidrocarbonados y lipídicos (composición por 100 gramos/100 ml de producto)

<i>Nombre/presentación</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Kcal</i>	<i>HC (g)</i>	<i>Lípidos (g)</i>	<i>%MCT/%LCT</i>
*Duocal /botes 400 g	Nutricia	492	72,7 (j. glucosa deshidratado)	22,3 (aceites vegetales)	35/65
*Duocal líquido/botellas 250 ml	Nutricia	166	23,7 (j. glucosa deshidratado)	7,9 (aceites vegetales)	27/73
*Duocal MCT/botes 400g	Nutricia	497	72 (j. glucosa deshidratado)	23,2 (aceites vegetales)	75/25

*Financiable por el Sistema Nacional de Salud.

Tabla VI
Dietas poliméricas para lactantes (composición por 100 ml de producto)

<i>Nombre/presentación</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Kcal</i>	<i>HC (g)</i>	<i>Lípidos (g)</i>	<i>Proteínas (g)</i>	<i>Fibra (g)</i>
*Infatrini/botellas de 100 ml y 200 ml	Nutricia	100	10,3 (40,7% VCT)	5,4 (48% VCT)	2,6 (10,2% VCT)	0,6 (1,1% VCT)
*Similac HE (envases 200 ml)	Abbott	100	10,1 (41%)	5,4 (49%)	2,6 (10%)	

*Financiable por el Sistema Nacional de Salud.

- Lactantes ≤ 6 meses: 5 gramos por cada 100 ml.
- Lactantes entre 6 y 12 meses: 5-10 g por cada 100 ml.
- Niños entre 1 y 2 años: 7-13 g por cada 100 ml.
- Niños mayores: 13-20 g por cada 100 ml.

Disponemos de módulos lipídicos de triglicéridos de cadena larga (LCT) o de cadena media (MCT). Los LCT proporcionan como media 9 kcal/g y los MCT 8,3 kcal/g (tabla IV). La cantidad de emulsión lipídica que puede incorporarse a una fórmula debe realizarse de forma individual y teniendo en cuenta su contenido graso. Para los lactantes más pequeños no debe sobrepasarse una concentración superior al 5 ó 6%, es decir, 5 ó 6 gramos por cada 100 ml. Si consideramos que el contenido medio en grasa de las fórmulas es de 3 g/100 ml, viene a significar la adición de 2 ó 3 gramos. En lactantes mayores de 1 año pueden tolerarse cantidades mayores.

Si el lactante está recibiendo una fórmula especial con elevado contenido en MCT (la mayoría de los hidrolizados extensos contienen hasta un 50% de su cuerpo lipídico como MCT), la adición de pequeñas cantidades de MCT puede producir flatulencia y diarrea.

También existen módulos que combinan hidratos de carbono y lípidos, cuyo empleo es más sencillo pero tienen el inconveniente de no poder modificar la cantidad fija de la relación entre ambos (tabla V). En los lactantes muy pequeños, es preferible el uso de los módulos individuales.

Desde la aparición en el mercado de dietas poliméricas para lactantes (dos disponibles en la actualidad, Infatrini®, Nutricia; y Similac HE®, laboratorios Abbott) el empleo de módulos para enriquecer la alimentación del lactante ha disminuido considerablemente (tabla VI)²⁴.

Tabla VII
Diets poliméricas pediátricas normocalóricas (composición por 100 ml)

Nombre (Laboratorio)	Edad o peso del paciente	Energía (kcal)	Proteínas (g) (% VCT) C/S (%)	Grasas (g) (% VCT) Fuente	H. Carbono (g) (% VCT) DTM/Sac	Osmolaridad (mOsm/L) Fibra (g) Soluble/insoluble (%)	Presentación (sabor)
*Ensure Junior Drink (Abbott)	1-10 años	100	2,8 (11%)	5,0 (45%) MCT 19,5%	11,2 (44%)	273	Botellas 500 ml Vainilla Cajas 200 ml Vainilla, chocolate, fresa
*Ensure Junior con fibra (Abbott)	1-10 años	100	2,8 (11%)	5,0 (45%)	10,9 (44%)	289 Fibra 0,5	Cajas 200 ml Vainilla
*Ensure Junior Polvo (Abbott)	1-10 años	100	14,8 (12%)	24,6 (45%)	52,9 (43%) Lleva FOS y probióticos	299	Lata 400 g Vainilla, chocolate
*Frebini original (Fresenius-Kabi)	1-12 años	100	2,6 (10,2%)	4,4 (40%) MCT 20%	12,6 (49,8%) 93/7	220	Bolsa 500 ml Neutro
*Nutrini (Nutricia)	1-6 años 8-20 kg	100	2,5 (10%) 40/60	4,4 (40%)	12,5 (50%)	200	Packs 500 ml Neutro
*Nutrini MultiFibre (Nutricia)	1-6 años 8-20 kg	101	2,5 (10%) 40/60	4,4 (40%)	12,5 (49%)	205 Fibra 0,8 (1% VCT) 50/50	Packs 500 ml Neutro
*NutriniMax (Nutricia)	7-12 años 21-45 kg	100	3,3 (13%) 40/60	4,2 (38%)	12,3 (49%)	225	Packs 500 ml Neutro
*NutriniMax MultiFibre (Nutricia)	7-12 años 21-45 kg	102	3,3 (13%) 40/60	4,2 (37%)	12,3 (48%)	230 Fibra 1,1 (2% VCT) 50/50	Packs 500 ml Neutro
*Nutrini Peptisorb (Nutricia)	1-6 años 8-20 kg	100	2,8 (11%)	3,9 (35%)	13,7 (54%)	295	Packs 500 ml Neutro

*Financiable por el Sistema Nacional de Salud. VCT: Valor calórico total.

- Uso de dietas enterales para niños. Las dietas enterales pediátricas son preparados enterales específicos diseñados para cubrir los requerimientos de los niños entre 1 y 7-10 años de edad (tablas VII y VIII).

Los productos enterales para niños por encima del año de edad pueden consistir en dietas poliméricas, semielementales o elementales. Los dos últimos se emplean en caso de que la función digestiva esté alterada. Las dietas hipercalóricas (1,5 kcal/ml) son adecuadas para niños con aumento en las necesidades y restricción de volumen. En niños mayores de 10 años podemos usar los productos de nutrición enteral para adultos. Su revisión se escapa a los objetivos de este capítulo²⁵.

Para un abordaje completo del empleo de las sondas de alimentación enteral, sugerimos acudir al artículo de Gottrand y Sullivan²⁶ y al excelente consenso sobre vías de acceso enteral publicado por el Grupo de Trabajo de Estandarización de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE)²⁷. En la actualidad se están desarrollando Guías Clínicas sobre el empleo de Nutrición enteral en el niño por parte de la Sociedad Europea

de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPG-HAN) que verán su luz en los próximos meses.

Tratamiento farmacológico

Suplementos de vitaminas y minerales

Deben tratarse todas las deficiencias específicas que se encuentren. La más habitual es la ferropenia y, en caso de demostrarse, debe tratarse con el fin de evitar la progresión hacia la anemia²⁸.

En cuanto al empleo de suplementos polivitamínicos y de minerales la Academia Americana de Pediatría sugiere su empleo en²⁹:

- Niños con malabsorción y enfermedad hepática.
- Niños y adolescentes procedentes de familias consideraras como un problema social.
- Niños y adolescentes con anorexia o con conductas alimentarias caprichosas o que consumen dietas inadecuadas.
- Niños con enfermedades crónicas.
- Niños con obesidad y dietas hipocalóricas.
- Adolescentes embarazadas.

Tabla VIII
Dietas poliméricas pediátricas hipercalóricas (composición por 100 ml)

Nombre (Laboratorio)	Edad o peso del paciente	Energía (kcal)	Proteínas (g) (% VCT) C/S (%)	Grasas (g) (% VCT) Fuente	H. Carbono (g) (% VCT) DTM/Sac	Osmolaridad (mOsm/L) Fibra (g) Soluble/insoluble (%)	Presentación (sabor)
*Ensure Junior Plus (Abbott)	1-10 años	150	4,2 (11%)	7,5 (45%) MCT 19,5%	16,7 (44%)	273 (botella) 390 (caja)	Botellas 500 ml Vainilla Botella 200 ml Vainilla, fresa
*Frebini energy (Fresenius-Kabi)	1-12 años	160	3,8 (10,2%)	6,7 (40%) MCT 20%	18,7 (49,8%) 87/13	345	Bolsa 500 ml Neutro
*Frebini energy drink (Fresenius-Kabi)	1-12 años	160	3,8 (10,2%)	6,7 (40%) MCT 19,4%	18,7 (49,8%) 76/24	400	Botella 200 ml Fresa, plátano
*Frebini energy drink fibre (Fresenius-Kabi)	1-12 años	160	3,8 (10,2%)	6,7 (40%) MCT 19,4%	18,7 (49,8%) 75/25	400/420 Fibra 1,1 66/34	Botella 200 ml Chocolate, vainilla
*Isosource Junior (Nestlé)	1-10 años	122	2,7 (9%) 100/0	4,7 (35%) Vegetal MCT 19%	17 (56%) 80/20	282	Frascos 250 ml Vainilla, chocolate, tutti-frutti
*Isosource Junior fibra (Nestlé)	1-10 años	122	2,7 (9%) 100/0	4,7 (35%) Vegetal MCT 17%	16,4 (56%) 77/23	366 Fibra 0,76 40/60	Frascos 250 ml Vainilla, chocolate, fresa
*Fortini (Nutricia)	A partir de 1 año	150	3,4 (9%) 100/0	6,8 (41%)	18,8 (50%)	450	Botellas 200 ml Vainilla, fresa
*Fortini MultiFibre (Nutricia)	A partir de 1 año	153	3,3 (9%) 100/0	6,8 (40%)	18,8 (49%)	440 Fibra 1,5 (2% VCT) 60/40	Botellas 200 ml Vainilla, chocolate y neutro
*Nutrini Energy (Nutricia)	1-6 años 8-20 kg	150	4,1 (11%) 60/40	6,7 (40%)	18,5 (49%)	300	Botellas 200 ml, packs 500 ml Neutro
*Nutrini Energy MultiFibre (Nutricia)	1-6 años 8-20 kg	151	4,0 (11%) 60/40	6,7 (40%)	18,5 (48%)	315 Fibra 0,8 (1% VCT) 50/50	Botellas 200 ml, packs 500 ml Neutro
*NutriniMax Energy (Nutricia)	7-12 años 21-45 kg	150	4,8 (13%) 60/40	6,3 (38%)	18,5 (49%)	330	Packs 500 ml Neutro
*NutriniMax Energy MultiFibre (Nutricia)	7-12 años 21-45 kg	152	4,8 (13%) 60/40	6,3 (38%)	18,5 (48%)	315 Fibra 1,1 (1% VCT) 50/50	Packs 500 ml Neutro
*Resource CF (Nestlé)	1-10 años	151/sobre	14,8 (13%) 100/0	7,4 (44%)	16 (43%) Lleva lactosa	286 Fibra 1,7 65 (FOS)/35	Caja de 4 estuches con 24 sobres de 32,5 g Vainilla, chocolate y neutro
*Resource Junior (Nestlé)	1-10 años	150	3 (8%) 82/18	6,2 (37%) Vegetal y láctea	20,6 (55%) 64/36	330	Caja 200 ml Fresa, vainilla, chocolate

*Financiable por el Sistema Nacional de Salud. VCT: Valor calórico total.

Estimulantes del apetito

El uso de fármacos no está indicado en el tratamiento del fallo de medro ya que desorienta el problema al dirigirse al apetito del niño y no a la causa de la anorexia. Se dispone de escasos estudios que avalen la eficacia de la mayoría de fármacos antianoréxi-

genos que, además, pueden tener efectos secundarios no despreciables. Se han utilizado tres moléculas como estimulantes del apetito: ciproheptadina, pizotifeno y acetato de megestrol. La ciproheptadina es un antihistamínico H₁ y antiserotoninérgico con efecto antimigrañoso. Se administra por vía oral a dosis de 0,25 mg/kg/dfa. Produce somnolencia, sequedad de

Tabla VII
Dietas poliméricas para lactantes (composición por 100 ml de producto)

Nombre/presentación	Laboratorio	Kcal	HC (g)	Lípidos (g)	Proteínas (g)
Infatrini Envases 100 ml Envases 200 ml	Nutricia	100	10,3 (41%)	5,4 (49%)	2,6 (10%)
Similac HE Envases 200 ml	Abbott	100	10,1 (41%)	5,4 (49%)	2,6 (10%)

*Reembolsables por el Sistema Nacional de Salud.

boca, visión borrosa y, a veces, taquicardia, temblores, erupciones cutáneas y fotosensibilización. El pizotifeno bloquea también los receptores H_1 , $5HT_2$ y colinérgicos, con efectos secundarios similares a la ciproheptadina. El acetato de megestrol es un esteroide progestágeno utilizado en la anorexia del paciente con cáncer o con infección VIH. Excepcionalmente se ha usado en niños mayores con fallo de medro orgánico (p.e. en fibrosis quística).

Hay múltiples preparados que combinan aminoácidos y/o vitaminas con ciproheptadina y, en algunos casos, con metoclopramida. Carecen de eficacia demostrada y su utilización como placebo requiere un conocimiento claro por parte del terapeuta y de la familia del objetivo que se quiere conseguir. No están exentos de efectos adversos y deben utilizarse con cautela en niños pequeños.

Otros suplementos no vitaminas ni minerales: jalea real, polen, Ceregumil, infusiones, etc. En la mayoría de ocasiones no sólo faltan estudios de eficacia, sino que incluso se carece de información sobre su composición y su seguridad, por lo que no debemos aconsejar su empleo.

Hospitalización

Son pocas las indicaciones para el ingreso hospitalario por el propio fallo de medro en sí: mala evolución en el seguimiento ambulatorio, complicaciones asociadas, problema social no controlable, entre otros. Si la causa del FDM es orgánica debe tratarse la misma.

Cribado para la detección del fallo de medro

Entre un 15 y un 30% de los niños ingresados en el hospital presentan desnutrición³⁰. Los niños, además, son más vulnerables a los efectos de la desnutrición que los adultos y requieren por tanto un reconocimiento más temprano y un abordaje adecuado³¹. Por este motivo se han desarrollado en los últimos años herramientas que ayuden en esta tarea. Hasta la fecha no existe un consenso sobre cual es el método de cribado ideal. Las cuatro herramientas diseñadas más recientemente son: Semet-Gaudelus (año 2000) y Secker y Jeebhoy (2007) desarrollaron dos instrumentos para detectar a los niños con riesgo de desnutrición durante

el ingreso, aunque sin embargo se consideran complicadas de manejo y que requieren un cierto tiempo para su cumplimentación, lo que resta eficacia. Con posterioridad se han diseñado otras nuevas: STAMP en las que se valoran peso y talla, junto con el riesgo de enfermedad y la ingesta (McCarthy, 2008) y STRONGkids por Joosten en 2006, que evalúa parámetros similares³². El despistaje de la desnutrición en el paciente ingresado es clave para la identificación de niños de riesgo, con un pobre estado nutricional.

Fallo de medro en algunas enfermedades orgánicas enfermedad de base

Los niños con enfermedades crónicas tienen un riesgo elevado de desnutrición que puede influir negativamente en la evolución de la enfermedad. Dentro de las enfermedades crónicas podríamos distinguir dos grandes grupos, aquellas que cursan con afectación de un órgano y las que cursan con afectación sistémica. Ejemplos de la primera situación son por ejemplo la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar crónica, el fracaso intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hepatopatía crónica y las cardiopatías congénitas mientras que lo son de afectación sistémica el paciente oncológico, el paciente pediátrico crítico o el recién nacido prematuro de bajo peso. Algunas otras enfermedades, como es el caso de la fibrosis quística de páncreas, aunque tiene afectación predominante de un órgano produce o puede producir afectación sistémica (pulmonar, hepática, infección, intolerancia hidrocarbonada).

Los aspectos fisiopatológicos y la fundamentación del abordaje nutricional en las enfermedades órgano-específicas no difieren en gran medida de las mismas enfermedades en el paciente adulto. El diseño de los productos y el cálculo de las necesidades se adecuan a las particularidades del niño, en especial sus reservas más reducidas, las necesidades nutricionales relativamente mayores y el requerimiento de garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados. Más dificultad entraña el soporte nutricional en las situaciones de afectación sistémica, en especial el paciente crítico y el recién nacido prematuro cuya respuesta metabólica a la agresión y al soporte nutricional difieren mucho del individuo adulto y hacen necesaria la participación de profesionales con experiencia y dedicación al soporte

nutricional. Es, sin duda, en este grupo de enfermos donde se plantean los avances más importantes en el soporte nutricional dejando de ser un elemento pasivo —soporte— para intentar modificar la respuesta a la agresión —tratamiento nutricional—.

Referencias

- Dalmau J. Nutrición y Fallo de medro. En: Tojo R, ed. Tratado de Nutrición Pediátrica. 1ª ed. Barcelona: ediciones DOYMA; 2001; pp. 695-701.
- Black MM; Dubowitz H, Krishnakumar A, Starr RH. Early intervention and recovery among children with failure to thrive: follow up at age 8. *Pediatrics* 2007; 120: 59-69.
- Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jorgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrent of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child* 2007; 92: 109-14.
- Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr* 2008; 27: 72-6.
- Moreno Villares JM. Desnutrición en el niño hospitalizado. *Nutrition Update* 2010; 6 de septiembre, pp. 7-9.
- Rudolf MCJ, Longan S. What is the long term outcome for children who failure to thrive? A systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 925-931.
- Schwartz ID. Failure To Thrive: An Old Nemesis in the New Millennium. *Pediatrics in Review* 2000; 21: 257-264.
- García Careaga M, Kerner JA. A Gastroenterologist's Approach to Failure to Thrive. *Pediatric Annals* 2000; 29: 558-567.
- Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. *Am Fam Physician* 2003; 68: 879-84.
- Bergman P, Graham J. An Approach to Failure to Thrive. *Aus Fam Physician* 2005; 34: 725-729.
- Olsen EM, Skovgaard AM, Weile B, Jorgensen T. Risk factors for failure to thrive in infancy depend on the anthropometric definitions used: the Copenhagen County Child Cohort. *Pediatr Perinatal Epidemiol* 2007; 21: 418-31.
- Goulet O. Growth faltering: setting the scene. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: S2-S4.
- Fomon SJ, Nelson SE. Malnutrition, failure to thrive and obesity. En: Fomon SJ, ed. Nutrition of normal infants. St Louis. Mosby 1993, pp. 63-6.
- Chatoor I, Ganiban J, Colib V, Plumier N, Harmon R. Attachment and Feeding Problems: A reexamination of Nonorganic Failure to thrive and attachment insecurity. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1217-1224.
- Chatoor I. Feeding disorders in infants and toddler: diagnosis and treatment. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2002; 11: 163-83.
- Chatoor I, Surlis J, Ganiban J, Berker L, Paez LM, Kerzner B. Failure to thrive and cognitive development in toddler with infantile anorexia. *Pediatrics* 2004; 113: e440-7.
- Harris G. The psychology behind growth faltering. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: S14-S16.
- Wright CM. Identification and management of failure to thrive: a community perspective. *Arch Dis Child* 2000; 82: 5-9.
- García Rebollar C, Moreno Villares JM. Inapetencia y fallo de medro, ¿flaquito o enfermo? En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012.
- Moráis López A, Rivero de la Rosa MC, Galera Martínez R, Ros Arnal I, Herrero Álvarez M, Rodríguez Martínez G, y grupo GETNI. Cálculo de los requerimientos energético-proteicos para el soporte nutricional en la práctica clínica. *Acta Pediatr Esp* 2011; 69: 211-6.
- Pencharz PB. Protein and energy requirements for optimal catch-up growth. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: S5-S7.
- King C, Davis T. Nutritional treatment of infants and children with faltering growth. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: S11-S13.
- Cristina y Geles Duch Canals. ¡Quiere más! Integral. Barcelona, 2007.
- Clarke SE, Evans S, McDonald A, Davies P, Booth IW. Randomized comparison of a nutrient-dense formula with an energy-supplemented formula for infants with faltering growth. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20: 329-39.
- Pedron Giner C, Moreno Villares J, Dalmau Serra J, y Comité de Nutrición de la AEP: Fórmulas de nutrición enteral en pediatría. *An Form Cont* 2011; 9: 209-23.
- Gottrand F, Sullivan PB. Gastrostomy tube feeding: when to start, what to feed and how to stop. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: S17-21.
- Grupo de estandarización de la SENPE. Pedron Giner C, Martínez-Costa C, Navas-López VM, Gómez-López L, Redecillas-Ferrero S, Moreno-Villares JM et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP sobre vías de acceso en nutrición enteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2011; 26: 1-15.
- Moráis López A, Dalmau Serra J y Comité de Nutrición de la AEP. Importancia de la ferropenia en el niño pequeño: repercusiones y prevención. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 415.e1-e10.
- Alentado Morell N, Cabo Masip T, Vitoria Miñana I, Dalmau Serra J. Polivitamínicos y minerales en la infancia. ¿Son necesarios? *Acta Pediatr Esp* 2010; 68: 25-33.
- Joosten KE, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 106-11.
- Agostoni C, Axelson I, Colomb V, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF et al. The need for nutrition support teams in pediatric units: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 8-11.
- Joosten K, Meyer R. Nutritional screening and guidelines for managing the child with faltering growth. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: S22-S24.

Clinical and economic effects of managing malnutrition

R. J. Stratton

Institute of Human Nutrition. School of Medicine. University of Southampton. UK.

Abstract

With the considerable cost of disease-related malnutrition to individuals and to society, there is a need for effective, evidence-based ways of preventing and treating this condition. Oral nutritional supplements (ONS) are an evidence based way of managing malnutrition. Systematic reviews and meta-analyses consistently suggest that the use of liquid, multi-nutrient oral supplements in the management of malnutrition can improve total nutritional intakes and body weight compared to routine care. Meta-analyses also suggest that ONS can significantly reduce complications (e.g. infections, pressure ulcers), mortality and hospital admissions in some patient groups. Such benefits suggest that the appropriate use of ONS should form an integral part of the management of malnutrition, together with approaches to maximise dietary intakes where feasible. As with all therapies, compliance to ONS needs to be maximised and the use monitored. To make sure that those at risk of malnutrition are identified and treated appropriately there is a need to implement policies that incorporate screening and care plans for the prompt management of malnutrition into routine clinical practice. In doing so, the economic burden of this costly condition can be curtailed. As recently suggested by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in the UK, substantial cost savings could occur if screening and treatment of malnourished patients was undertaken.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):87-95)

Key words: *Malnutrition. Nutrition. Oral. Enteral. Supplement. Diet.*

EFFECTOS CLÍNICOS Y ECONÓMICOS DEL TRATAMIENTO DE LA DESNUTRICIÓN

Resumen

Debido al coste considerable que supone para los individuos y para la sociedad la desnutrición relacionada con la enfermedad, hay una necesidad de prevenir y tratar esta situación clínica de modo eficaz y basado en la evidencia. Los suplementos nutricionales orales (SNO) constituyen un método de tratamiento de la desnutrición basado en la evidencia. Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis sugieren constantemente que el uso de suplementos multi-nutriente líquidos orales para el tratamiento de la desnutrición puede aumentar la ingesta total de nutrientes y el peso corporal en comparación con la atención habitual. Los meta-análisis también sugieren que los SNO pueden reducir significativamente las complicaciones (por ejemplo, infecciones y úlceras por presión), la mortalidad y los ingresos en el hospital en algunos grupos de pacientes. Estos beneficios sugieren que el uso apropiado de los SNO debe formar parte integral del tratamiento de la desnutrición, junto con las estrategias para maximizar la ingesta dietética cuando sea posible. Como con todos los tratamientos, el cumplimiento de los SNO debe maximizarse y el uso debe ser monitorizado. Para asegurarse que las personas en riesgo de desnutrición sean identificadas y tratadas adecuadamente, es necesario poner en práctica políticas que incorporen planes de detección y atención para el tratamiento rápido de la desnutrición en la práctica clínica habitual. De este modo, puede reducirse la carga económica de esta costosa situación clínica. Como recientemente ha manifestado el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, se pueden conseguir ahorros importantes si se lleva a cabo la detección y el tratamiento de los pacientes desnutridos.

(Nutr Hosp Supl. 2012;5(1):87-95)

Palabras clave: *Desnutrición. Nutrición. Oral. Enteral. Suplemento. Dieta.*

Correspondence: Rebecca J. Stratton.
Institute of Human Nutrition.
School of Medicine. University of Southampton.
MP 113, Southampton General Hospital.
Southampton. UK.
E-mail: R.J.Stratton@soton.ac.uk

Introduction

Healthcare systems with budgetary constraints focus on the use of evidence-based cost-effective treatments. In the current economic climate, it is becoming increasingly important to identify conditions promptly and to treat them in the most clinically and cost effective way. This applies to the treatment of disease-related malnutrition, a condition that is prevalent across the world in hospital inpatients (~10-60% of hospital admissions are at risk of malnutrition), outpatients (~15 to 30%) and in individuals living in the community (including free-living older people (aged 65 y and over), those visiting general practice, and those living in care homes and other community institutions, ~14 to 44%). In Spain, a nationwide, cross-sectional study of hospital malnutrition [PREDiCES (n 1707), using the Nutrition Risk Score] suggested that around one quarter of patients were malnourished.^{1,2} The prevalence of malnutrition was highest in older patients hospitalised for medical conditions (cancers, respiratory and cardiovascular diseases). Other studies (using a variety of screening methods) have suggested a similar or greater prevalence of malnutrition in the hospital setting.³⁻⁵ Malnutrition is also a problem outside of the hospital setting in Spain. Multi-centre surveys of institutionalised older people in Spain (n 493) have suggested that between a quarter and a half are malnourished/at risk of malnutrition (using MNA).⁶ Even in free-living elderly (living in their own homes, n 728) in Northern Spain, 12.5% were classified as malnourished and 57.5% as at risk of malnutrition with MNA.⁷

Disease-related malnutrition is detrimental physiologically and clinically, impairing quality of life and delaying recovery from illness.⁸ Data suggests disease-related malnutrition increases the risk of mortality and complications and increases the use of health care (length of hospital stay, hospital admissions, GP visits, support required after hospital discharge).⁸⁻¹⁶ Specifically in a nationwide Spanish survey (PREDiCES), malnourished patients had a longer length of hospital stay (by 3-4 days), a higher incidence of complications and greater hospital costs than non malnourished patients.² Local surveys in Spain have also suggested greater health care use (longer hospital stays, more total and emergency admissions) in those with malnutrition (assessed using a variety of different criteria).^{3,5} Consequently, it is unsurprising that latest estimates suggest that malnutrition is extremely costly to societies. In the UK the expenditure on disease-related malnutrition has been estimated to be more than £13 billion (€15.63 billion; 20.03.12) annually (population ~60 million, 2007 data).¹⁷

Considering the enormous costs of disease-related malnutrition, a condition that is largely treatable, it is surprising that it is commonly under-detected and under-treated. In the community setting (including outpatients and care homes), studies in the UK and other European countries have suggested that under-detection and/or under-treatment occurs in a substan-

tial (up to 80%) proportion of malnourished individuals.¹⁸⁻²¹ Two large surveys in the UK found that around 20% of care home residents were at high risk of malnutrition with 'MUST' but most (between 64 and 80%) did not receive any nutrition support. Similarly, in the hospital setting, Waitzberg et al found that < 19% of patients had any recorded nutritional information in their medical records and only a small proportion received any kind of nutrition support.²²

In order to improve the identification and treatment of malnutrition prompt identification with screening, followed by the most appropriate, effective, evidence-based treatment is recommended.^{11,23,24}

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in the UK, recently released cost saving clinical guidance, within the top four of which was nutrition support (in the form of oral nutrition support, tube feeding and parenteral nutrition). Specifically, NICE suggested "If this guidance (CG32) was fully implemented and resulted in better nourished patients then this would lead to reduced complications such as secondary chest infections, pressure ulcers, wound abscesses and cardiac failure. Conservative estimates of reduced admissions and reduced length of stay for admitted patients, as well as reduced demand for doctor and outpatient appointments indicate that significant savings are possible".²⁵

A pragmatic programme of screening implementation (using 'MUST') in care homes in the UK highlights some such benefits.²⁶ A programme involving education and training on malnutrition, screening and treatment using the framework of 'MUST', locally agreed care plans and monitoring, improved the documentation of nutritional status, the proportion of residents screened and the use of appropriate care plans. After the implementation of the screening programme, significant reductions in the number and duration of hospital admissions was observed, associated with a significant cost saving.²⁶ Similar improvements of nutritional care and outcome have been observed in other settings where screening has been implemented. Rypkema et al showed improvements in nutritional status and fewer complications in older (> 65 y) inpatients with a multi-disciplinary intervention involving a screening programme²⁷ and Stratton et al found an increase in documentation of nutritional information, use of care plans and shorter hospital stays in neurology wards after 'MUST' implementation.²⁸ In another study, early nutritional screening and treatment of malnourished patients reduced the length of hospital stay in malnourished patients who had low handgrip strength (e.g. frail patients).²⁹

Implementing a screening programme is an effective way of identifying those who do and do not need nutritional support. Most patients who are malnourished or at risk of malnutrition can be managed using the oral route, often with a variety of dietary approaches including dietary modification (fortification, extra snacks etc.) counselling by a dietitian and/or oral nutritional supplements (ONS).³⁰ However, with the rise of evidence-based

practice, there is a need to demonstrate the effectiveness of these different strategies whilst making sure that they are used appropriately and their efficacy is maximised.

Although the focus of this review is the use of ONS, it is important to note that there is little formal evidence to support many of the other strategies used in the management of malnutrition, such as food snacks, fortification and dietary counselling.³¹ Although the clinical and cost effectiveness of such strategies appear to be largely un-documented, they are widely advocated across health care settings in an attempt to reduce the use and costs of prescribable products. Policies that focus only on reducing costs by withholding or stopping treatments are considered unsatisfactory since they do not assess the clinical and economic consequences of this reduction and do not represent cost effectiveness.³² Malnutrition that is untreated or ineffectively treated is likely to lead to poorer quality of life, more complications, greater health care use and greater total health care expenditure.

Oral nutritional supplements (ONS)

Many individuals whilst acutely or chronically ill are unable to consume the energy and/or nutrients they need from food alone, for a wide variety of reasons.⁸ These are broadly divided into two main causes: a variety of disease-related factors and the inadequate availability and quality of food. Disease-related factors are many and include anorexia, nausea and vomiting, changes in taste and smell, painful or dry mouth, disorders of swallowing, breathlessness, difficulties in chewing, fatigue and other specific side-effects of surgery, drugs or inflammatory conditions. Disease-related psychosocial problems may also impair food intake, including depression, anxiety, social isolation, unappealing meal environments. For individuals at home, inadequate availability of food may be due to inadequate resources (finances, cooking facilities), poor access to shops or physical difficulties affecting food preparation. Within institutions, the quality, timing and presentation of food may limit intake. Oral nutritional supplements offer a useful and effective strategy when used in addition to food to meet any deficits in nutrient intake. Oral nutritional supplements are typically multi-nutrient containing a mix of macronutrients (protein, carbohydrate, fat) and micronutrients (vitamins, minerals, trace elements). Ready-made, nutritionally complete supplements are also energy dense (mostly containing 1.5 kcal [(6.3 kJ)/ml to 2.4 kcal (10.1 kJ)/ml, ~300 kcal (1.26 MJ) per serving (125-220 ml) and provide a good source of protein (10-20 g per ~300 kcal (1.26 MJ) serving] and a balance of micronutrients. Most are liquids that are available ready-made and so are convenient for individuals to use at home when ill and for health care professionals to administer in busy community and hospital settings, such as care homes and hospital wards. Powder supplements (to be reconstituted with water or milk before

consumption) are also available, although currently there is little evidence to support their use. The current evidence base supporting supplements is mostly for ready-made types and highlights their effectiveness for use in patients with or at risk of malnutrition, particularly older individuals, those who are acutely ill and perioperative patients.

Evidence base for oral nutritional supplements

A systematic review, which may or may not include a meta-analysis, has traditionally been considered as the best way of assessing the evidence base for an intervention, such as ONS (type I in the hierarchy of evidence).³³ In the last decade, an increasing number of systematic reviews have been undertaken to examine the effectiveness of nutrition support strategies in the management of malnutrition. The majority of these systematic reviews have focussed on the use of ONS, the strategy for which there is the greatest number of individual trials available, usually in comparison to routine care (no nutritional support).^{8,24} Below is a summary of the evidence available for ONS.

Clinical outcomes and oral nutritional supplements

Systematic reviews and meta-analyses^{8,24,34-36} consistently suggest that ONS produce a range of clinical benefits including reduced mortality and fewer complications, such as wound and chest infections, pressure and leg ulcers. These are described in more detail in a "review of reviews"³⁷ and a summary of these meta-analyses is shown in table I. In most trials, the daily reported intake of ONS was typically between 250-600 kcal (1.05-2.52 MJ)/d of ONS, with one review³⁶ suggesting that patients offered > 400 kcal (1.68 MJ)/day were more likely to benefit. The duration of supplementation varied depending on the patient group, from short periods in hospital (1 week) to much longer periods in the community (up to 2 years). The NICE (2006) review suggested that the significant reduction in mortality and other improvements in clinical outcome seen with proprietary ONS in malnourished patients could not be demonstrated for other forms of oral nutritional support (e.g. food fortification, dietary advice) due to a lack of data.²⁴ Similarly, a Cochrane review also highlighted the lack of data on the effects of dietary advice on clinical outcomes in both community and hospital settings.³¹

Systematic reviews and meta-analyses have highlighted significantly reduced mortality with ONS versus routine care (table I) in patients with a range of acute and chronic conditions, especially acutely ill, older patients.^{8,24,35-38} The effect of ONS on mortality may vary according to the nutritional status of patients. The NICE review only considered trials in malnourished patients but both Stratton et al. 2003 and Milne et al. 2006 indicated

Table 1
Effect of oral nutritional supplements on mortality and complication rates (analyses of trials in a mix of patient groups) (adapted from Stratton & Elia 2007)³⁷

Systematic review	Intervention vs. routine care	Mortality*	Complication*
Stratton et al., 2003 ⁸ (Studies in a wider range of patient groups, hospital and community settings)	Mostly multi-nutrient, liquid ONS, 250-600 kcal (1.05-2.52MJ)/day for <1 week to 2 years	OR 0.62 (95% CI 0.49-0.76), 17 RCT, n 2096	OR 0.29 (95% CI 0.18-0.47), 10 RCT, n 494
NICE 2006 ⁴ (Studies in malnourished patients with a wide range of conditions in hospital and community settings)	Multi-nutrient proprietary ONS	RR 0.81 (95% CI 0.68-0.97), 18 RCT, n 2564	RR 0.71 (95% CI 0.61-0.82), 7 RCT, n 1001
Milne et al., 2006 ⁶ (All studies with a mean age > 65 y, individuals with a wide range of conditions)	Mostly multi-nutrient, liquid ONS, some powders, 175-1,000 kcal (0.74-4.2MJ)/day for 10 d to 18 months	OR 0.86 (95% CI 0.74-1.00), 25 RCT, n 6852 Unwell OR 0.86 (95% CI 0.74-1.00), 22 RCT, n 6630 Aged > 75 y OR 0.64 (95% CI 0.49-0.85), 18 RCT, n 1611	OR 0.82 (95% CI 0.65-1.03), 19 RCT, n 5508
Stratton et al., 2005 ⁴ (Studies in all patients at risk of developing pressure ulcers, hospital and community settings)	All multi-nutrient, liquid ONS, mostly high protein, 250-600 kcal (1.05-2.52 MJ)/day for 2 to 26 weeks	-	OR 0.79 (95% CI 0.62-0.89)**; 4 RCT, n 1224
Koretz et al., 2007 ^{38,39,40} (Studies in geriatrics and in perioperative patients – variety of conditions and both hospital and community settings)	Mostly multi-nutrient, liquid ONS	Geriatrics* -4% (95% CI -7% to -1%), 14 RCT, n 1733 Peri-operative* 0% (95% CI -2% to 2%), 8 RCT, n 792	Geriatrics* Infectious complications only -5% (95% CI -13% to 3%), 3 RCT, n 503 Peri-operative* Total complication rate -13% (95% CI -23% to -3%), 9 RCT, n 789 Infectious complication rate -10% (95% CI -18% to -1%), 8 RCT, n 637 Major complications -11% (95% CI -20% to -2%), 6 RCT, n 568

*An odds ratio or relative risk below one indicates a lower incidence of mortality or complications in the supplemented patients than control patients. If the confidence interval does not pass 1.00, the result is statistically significant.

**In this meta-analysis the only complication assessed was pressure ulcers. In all other trials, a variety of complications were assessed (including wound infections, chest infections, pressure ulcers etc.).

*** Added since publication of the "review of reviews"³⁷.

OR: Odds ratio; RR: Relative risk; CI: Confidence interval; *Data presented as absolute risk difference.

that ONS were more likely to reduce mortality in underweight/undernourished patients. Irrespective of nutritional status, the strongest and most consistent evidence for an effect of ONS on mortality is in older people and in the acutely ill,³⁷ where mortality is highest. There was little evidence of an effect of ONS on mortality in free living individuals, where mortality rates are low. Studies with very large sample sizes and a prolonged duration of supplementation are needed to examine the existence of such effects as sufficiently powered trials are lacking. The effect of ONS on mortality may also vary depending on the composition of the supplement used. It appears that the existing evidence is mostly for multi-nutrient, liquid ONS that have < 20% energy from protein, as reductions in mortality were not found in a meta-analysis of high protein ONS.³⁹ Overall, there is a need to undertake high quality studies to obtain a better understanding of the mechanisms by which different types of ONS influence patient outcomes such as mortality, which may enable a more targeted use of ONS (timing, ONS quantity and type, duration) in specific health care settings and patient types. Although the methodology of individual trials (assessed in all reviews) was often judged to be poor, usually due to lack of blinding, the effect of bias on unambiguous outcome measures, such as mortality, may be limited.

Systematic reviews of trials across different patient groups have highlighted substantial reductions in a range of complications with ONS,^{8,24,34-36,38,40} including infections (wound, chest, urinary etc.), incomplete wound healing, pressure ulcers and total complications (see table I for meta-analysis results). One systematic review showed a significant reduction in the development of one specific complication (pressure ulcers) with ONS versus routine care (OR 0.75 (95% CI 0.62-0.89), 4 RCT, n 1224) (table I).³⁴ In this meta-analysis, most studies used a liquid, high protein ONS for between 2 and 26 weeks, across hospital and long term care. The other systematic reviews and meta-analyses mostly reported significant reductions in a range of complications with ONS use in hospital, community or combinations of health care settings.^{8,24,36,38} In most cases liquid, ready-made, multi-nutrient ONS were used, with reported intakes of 250-600 kcal (1.05-2.52 MJ)/d. In a recent systematic review including only high protein ONS (containing > 20% energy from protein), reductions in complications were also observed (OR 0.68 (95% CI 0.55-0.83), $p < 0.001$).³⁹ In hip fracture patients, a Cochrane review suggested that protein-containing ONS reduced unfavourable outcome (mortality or complications) compared with non-protein containing ONS.⁴¹

Systematic reviews of trials in patients in the peri-operative period have also indicated fewer complications with ONS use before, during and after hospitalisation, including total complications, infectious complications, major complications and intra-abdominal/thoracic complications.^{8,37,38,42}

The reduction in complications with ONS does not appear to differ between studies in which the mean

body mass index is < 20 from those in which it is > 20 kg/m².⁸ Indeed, reductions in complications are observed in surgical patients [e.g. gastrointestinal (GI) surgery],^{37,38,42} who are not obviously thin but in whom poor nutritional intake in the post-operative period may have contributed to the development of complications.

Functional outcomes and oral nutritional supplements

Due to the wide range of functional outcomes measured in trials of ONS across different patient groups, it can be difficult to synthesise the evidence into a single meta-analysis of randomised, controlled trials. One systematic review that considered the impact of ONS on function in detail was Stratton et al 2003.⁸ Within this systematic review, a number of individual studies in both hospital and community patients were found to show significant improvements in functional measures with ONS in groups such as older people, patients with liver disease and those undergoing surgery. The functional improvements included muscle strength, quality of life, immune function, walking distances and activities of daily living. This review also reported that in chronically ill patients in the community, functional benefits were more likely to occur in underweight individuals (BMI < 20 kg/m²) who gained weight (> 2 kg) with ONS. A recent systematic review and meta-analysis of studies in patients with COPD has also shown an association between improvements in energy intake and body weight with nutritional support (primarily with ONS) and functional outcomes (hand grip strength and respiratory muscle strength).^{43,44} Significant improvements in skeletal muscle strength were also observed in a meta-analysis of high protein ONS.³⁹ Further research is warranted to determine the effects of ONS on important functional measures, such as performance status and quality of life.

Nutritional outcomes and oral nutritional supplements

Nutritional status

Systematic reviews and meta-analyses that assess nutritional status consistently indicate significant improvements with ONS.^{8,36,45} The most common indicator of nutritional status assessed has been body weight. All meta-analyses that examined this outcome appeared to report a significant improvement with ONS relative to routine care in all settings (hospital, long term care, community).^{8,36} Milne et al's meta-analyses indicated significant improvements in percent weight change with ONS relative to routine care in older patients in long term care (weighted mean difference (WMD) 2.51 (95% CI 1.73-3.20) %), in the community (2.25 (95% CI 1.72-2.70) %) and in hospital (1.75 (95% CI 1.12-2.30) %)

with a wide range of conditions, although it was unclear if they were malnourished or not.³⁶ Another meta-analysis indicated a significant improvement in weight with ONS relative to dietary advice (WMD 1.09 (95% CI 0.29-1.90) kg).⁴⁵ In general, ONS use aided weight gain in chronically ill patients in the community setting and attenuated weight loss in studies in acutely ill patients in hospital.⁸ Improvements in weight with ONS were seen more frequently in community trials in which the mean BMI was < 20 kg/m² (*vs.* > 20 kg/m²), but it was not possible to analyse the impact of ONS on patients who were weight losing, irrespective of BMI.⁸ The composition of weight gain achieved with ONS (e.g. lean tissue, fat mass) was either not assessed or unclear in many studies, although a few RCT indicated significant improvements in lean tissue or body fat. In most trials, upper arm anthropometry was used, possibly as an easier and more practical method to use clinically than other more sophisticated body composition techniques.⁴⁶ Milne et al's review showed a significant increase in mid arm muscle circumference with ONS use in older hospital patients (WMD 1.41% (95% CI 0.46-2.35%), 6 RCT).³⁶ Irrespective of the composition of weight change, the increases in weight observed with ONS were linked to functional benefits, particularly in older people and in patients with COPD.^{8,44} In studies in the acute setting, improvements in clinical outcome were often associated with very small changes in body weight (< 1-2 kg) as the periods of supplementation were sometimes as little as one week. It is possible that the improvements in outcome observed with ONS, particularly in the acutely ill, occur via mechanisms that are largely independent of changes in body mass. One or more nutrients (macro- or micronutrients) provided by liquid, multi-nutrient ONS, could influence immune/inflammatory responses, and hence clinical outcome irrespective of changes in body weight or lean tissue mass.^{8,46}

Nutritional intake

Systematic reviews that address the impact of ONS on nutritional intake consistently show improvements in total energy intakes in acutely and chronically ill patients in hospital and community settings.^{8,24,34,45} Some indicate significant improvements in the intakes of protein and micronutrients.^{8,24,34} Although often not assessed in trials, it is likely that total nutrient intakes (including micronutrient intakes) are improved with ONS. This is partly because liquid supplements contain a range of macro- and micro-nutrients and also because liquid ONS do not appear to substantially suppress voluntary food intake or appetite.^{8,47} This may be particularly important in older patients and those suffering with anorexia, in who liquid ONS have been shown to improve energy, protein and micronutrient intakes to a greater degree than isoenergetic food snacks in both the hospital and community environment.^{48,49} Similarly, the Cochrane review of Baldwin et al found significantly greater energy intakes

were achieved with ONS than dietary advice (WMD 91 (95% CI 23-159) kcal) (0.38 MJ (0.10-0.67 MJ)), 4 RCT (n 138)).⁴⁵ See^{8,50} for a more detailed review.

Health care use and costs with oral nutritional supplements

There has been an increasing interest in the effects of ONS on health care use and costs. In the acute setting, reductions in length of hospital stay and complications and a reduction in associated costs with ONS have been well documented.¹⁴ BAPEN's health economic report found that the average net cost saving associated with ONS use in specific groups of hospitalised patients was ~£ 850 (1022 € 20.03.2012) per patient (2003 prices) and concluded that "Oral nutritional supplements can produce a net cost saving and be cost effective in selected patient groups (such as patients undergoing gastrointestinal or orthopaedic surgery)". The evidence base for the use of nutritional support (ONS and tube feeding) to prevent pressure ulcers has been systematically examined.³⁴ This review found that nutritional support had important clinical and statistically significant effects on reducing the development of pressure ulcers in at risk populations. Based on this systematic review, a simple cost analysis indicated reduction in costs with the use of ONS to prevent pressure ulcers.⁵¹ For all stages of pressure ulcers, there was a net cost saving in favour of ONS, which was significant for stage III (effect size 0.12 (95% CI 0.00, 0.11; p = 0.04) and stage IV ulcers (0.12 (0.01, 0.11; p = 0.04). This corresponded to a net cost saving of £ 5 (6 €) (stage I) to £ 460 (553 €) per patient (stage IV) (2004 prices, £ to € conversion 20.03.12).⁵¹

Hospital admissions/readmissions

Studies are now starting to assess the effects of ONS use, either entirely in the community or partly in the community following initiation in hospitals, on hospital admissions and readmissions. Recently, two large randomised, controlled trials have highlighted significant reductions in the proportion of patients readmitted to hospital following the use of high protein ONS in community settings, in older people with a wide range of conditions and in individuals with benign GI disease (fig. 1).^{52,53} As part of a recent systematic review of studies of high protein ONS, meta-analysis showed a significant reduction in hospital readmissions [odds ratio 0.59 (95% CI 0.41 to 0.84), p = 0.004, n = 546].³⁹ Other trials using other types of ONS have also suggested fewer admissions/readmissions in malnourished individuals receiving ONS (fig. 1),⁵⁴⁻⁵⁶ although a systematic review and meta-analysis of all such data is required. The potential cost savings associated with such reduction in health care use are important, as well as the associated improvements to patients' quality of life that may result.

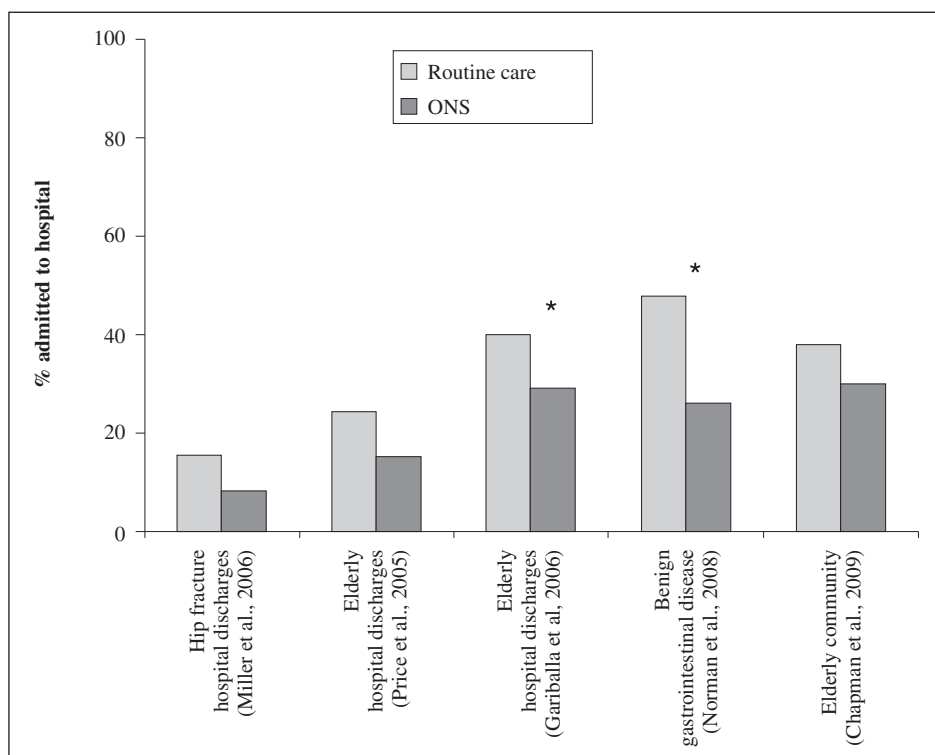


Fig. 1.—Reduction in proportion of patients admitted/readmitted to hospital with the use of oral nutritional supplements *Significant reduction, $P < 0.05$.⁵²⁻⁵⁶

Encouraging appropriate use and maximising compliance

Oral nutritional supplements, like any type of treatment, need to be used appropriately, and as effectively as possible. Nutrition support should be tailored to the individual as much as is feasible and an individual's preference for the type of treatment they require should be taken into account, including the type of supplement they prefer, the time and way in which they receive and consume it (or other interventions that they may prefer). Of course encouraging compliance to supplements is vital if improvements in nutritional intake and outcomes are required. Maximising the acceptability of supplements to patients may include using a variety of flavours, textures, temperatures, serving formats and consistencies. However, other patients are happy consuming the same supplement (type and flavour) for long periods of time. The energy density, volume and macronutrient profile of the supplement, the time and way it is administered and the duration of supplementation are all factors that may affect compliance.^{8,57} Recently, studies have suggested that increasing the energy density of liquid feeds improves both nutritional intake and compliance with supplementation, over the use of standard energy dense feeds in hospital and community patients.⁵⁸⁻⁶⁰ Increasing the energy density of ONS minimises the volume needed to be consumed by a malnourished patient, and so encourages compliance and nutritional intake.⁵⁸⁻⁶⁰ These findings have been confirmed by a systematic review of 46 studies (n 2,282 patients on ONS).⁶¹ This review

found a significant positive relationship between compliance and the energy density of ONS. Compliance with ONS with energy density ≥ 2 kcal/ml was significantly higher than lower energy density supplements (fig. 2). It is also likely that encouragement and education about the reasons for taking supplements will be beneficial. Overall, greater understanding is still needed to maximise compliance with supplementation, especially over long periods of time, so that benefits can be achieved and sustained.

Like other treatments in clinical practice, it is recommended that the use of ONS (and other forms of nutritional support, such as dietary counselling) is appropriate and monitored. This typically involves reviewing the indications for the use of ONS, setting appropriate goals at the onset and reviewing these goals at intervals (the goals may include improvements in nutritional intake, weight and clinical/functional outcomes). The optimal dose and timing of supplementation for a patient is also important and should be reviewed regularly. It is necessary to review whether termination of ONS is needed and whether the addition of other forms of nutritional support is needed such as enteral tube feeding and/or parenteral nutrition where clinically indicated.

Summary

Appropriate, evidence-based use of oral nutritional supplements should be an essential part of the management of disease-related malnutrition, particularly in the current economic environment we are facing. Malnutri-

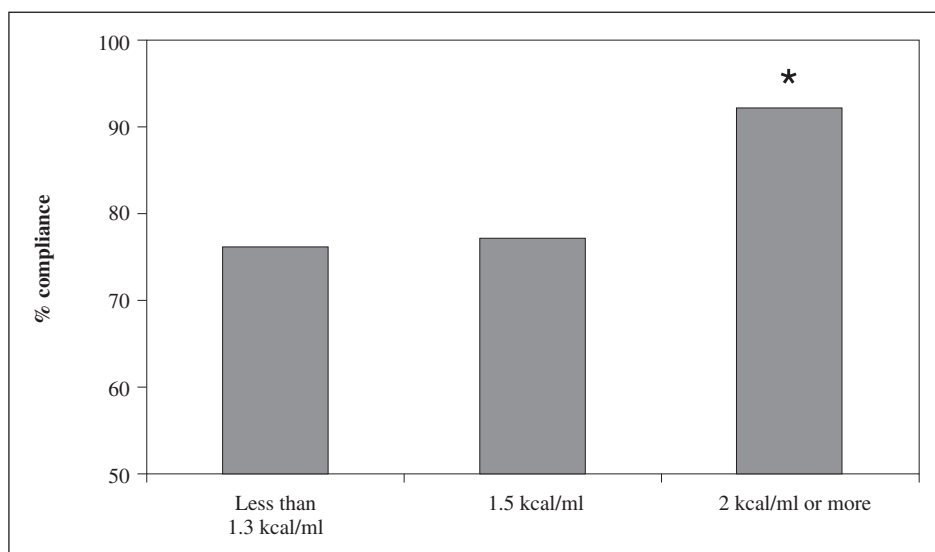


Fig. 2.—Compliance according to ONS energy density
* Significant positive correlation between ONS compliance and ONS energy density ($p = 0.039$).⁶¹

tion needs to be identified and treated effectively since failure to do so can lead to disease complications and delay recovery from illness, at enormous cost to the healthcare and social services. Prompt identification and treatment is required to attenuate the detrimental impact of malnutrition on health and quality of life. The appropriate use of ONS should be an integral part of the management of disease-related malnutrition, particularly as ONS (mainly ready-made, multi-nutrient ONS) are the only form of oral nutritional support with a substantial evidence-base. The evidence from systematic reviews and meta-analyses supports the use of ONS in a wide variety of conditions but the evidence is strongest in the acutely ill, in older patients and in malnourished patients, in whom a range of clinical benefits, including a significant reduction in mortality and complications, such as infections and pressure ulcers, have been demonstrated. Appropriate use of ONS is likely to lead to economic benefits associated with reduced health care use, including a reduction in the number of hospital admissions and duration of hospital stay.

References

1. Planas Vila M, Álvarez Hernández J, García de Lorenzo A et al. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREdyCES(R) study. *Nutr Hosp* 2010; 25: 1020-4.
2. García de Lorenzo A. Fighting hospital malnutrition in Spain: from awareness to action. A project of the Spanish Society for Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE). In: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); 2011; Gothenburg; 2011.
3. Planas M, Audivert S, Pérez-Portabella C et al. Nutritional status among adult patients admitted to a university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr* 2004; 23: 1016-24.
4. Velasco C, García E, Rodríguez V et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *Eur J Clin Nutr* 65: 269-74.
5. De Luis D, López Guzmán A. Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain - A multi-center study. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 556-60.
6. De Luis DA, López Mongil R, González Sagrado M, López Trigo JA, Mora PF, Castrodeza Sanz J. Nutritional status in a multicenter study among institutionalized patients in Spain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 259-65.
7. De La Montana J, Miguez M Suitability of the short-form Mini Nutritional Assessment in free-living elderly people in the northwest of Spain. *J Nutr Health Aging* 15: 187-91.
8. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: An evidence based approach to treatment. Oxford: CABI Publishing, 2003.
9. Stratton RJ, King CL, Stroud MA, Jackson AA, Elia M. "Malnutrition Universal Screening Tool" predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr* 2006; 95: 325-30.
10. Elia M. Guidelines for detection and management of malnutrition. Maidenhead: Malnutrition Advisory Group (MAG), Standing Committee of BAPEN, 2000.
11. Elia M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the Malnutrition Universal Screening Tool ("MUST") for adults: BAPEN, 2003.
12. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. *Clinical Nutrition* 1999; 18 (Suppl. 2): 3-28.
13. Stratton RJ, King CL, Stroud MA, Jackson AA, Elia M. "Malnutrition Universal Screening Tool" ('MUST') predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *British Journal of Nutrition* 2006; 95: 325-330.
14. Elia M, Stratton RJ, Russell C, Green C, Pang F. The cost of disease-related malnutrition in the UK and economic considerations for the use of oral nutritional supplements (ONS) in adults. Redditch: BAPEN, 2005.
15. Elia M. Nutrition and health economics. *Nutrition* 2006; 22: 576-8.
16. Correia MI, Waitzberg D. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22: 235-9.
17. Elia M, Stratton RJ. Calculating the cost of disease-related malnutrition in the UK. In: Elia M, Russell CA, editors. Combating malnutrition: Recommendations for action. Redditch: BAPEN, 2009.
18. Cawood AL, Smith A, Dalrymple-Smith J et al. Prevalence of malnutrition and use of nutritional support in Peterborough Primary Care Trust. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2008; 21: 384.
19. Parsons EL, Stratton RJ, Warwick H, Cawood AL, Smith TR, Elia M. Inequalities in malnutrition screening and use of oral

- nutritional supplements in care homes. *Clin Nutr* 2009; 4 (Suppl. 2): 86-87.
20. Leistra E, Neelemaat F, Evers AM et al. Prevalence of undernutrition in Dutch hospital outpatients. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 509-13.
 21. Volkert D, Saeglit C, Gueldenzoph H, Sieber CC, Stehle P. Undiagnosed malnutrition and nutrition-related problems in geriatric patients. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 387-92.
 22. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia ITD. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17: 573-580.
 23. Elia M, Zellopour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 867-884.
 24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition (clinical guideline 32). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2006.
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cost saving guidance (www.nice.org.uk/usingguidance/benefitsofimplementation/costsavingsguidance.jsp). London: NICE, 2009.
 26. Cawood AL, Smith A, Pickles S et al. Effectiveness of implementing MUST into care homes within Peterborough Primary Care Trust England. *Clinical Nutrition* 2009; 4 (Suppl. 2): 81.
 27. Rypkema G, Adang E, Dicke H et al. Cost-effectiveness of an interdisciplinary intervention in geriatric inpatients to prevent malnutrition. *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 2003; 8: 122-127.
 28. Stratton RJ, Collins M, Elia M (unpublished). Effects of implementing a malnutrition screening programme ("MUST") in hospital wards.
 29. Kruijenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1082-9.
 30. Stratton RJ. Malnutrition. In: Thomas B, Bishop J, editors. *Manual of Dietetic Practice*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
 31. Baldwin C, Weekes CE. Dietary advice for illness-related malnutrition in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD002008.
 32. Silk DBA, Russell CA, Stratton RJ. Managing malnutrition in primary care: Letter to the editor. *Complete Nutrition* 2008; 8: 4.
 33. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 4.2.6. [updated September 2006]. In: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2006.
 34. Stratton RJ, Ek A-C, Engfer M et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2005; 4: 422-450.
 35. Potter J, Langhorne P, Roberts M. Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *British Medical Journal* 1998; 317: 495-501.
 36. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Ann Intern Med* 2006; 144: 37-48.
 37. Stratton RJ, Elia M. A review of reviews: a new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. *Clinical Nutrition* 2007; 26: 5-23.
 38. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, Braunschweig CL, Milne AC. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 412-29; quiz 468.
 39. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev* 2012; 11: 278-296.
 40. Cawood AL, Elia M, Freeman R, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high-protein oral nutritional supplements on healthcare use. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (OCE): E118.
 41. Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001880.
 42. Stratton RJ, Elia M. Who benefits from nutritional support: what is the evidence? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 353-8.
 43. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Clinical Nutrition* In Press, 2012.
 44. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2011; 6 (Suppl. 1): 153-154.
 45. Baldwin C, Parsons T, Logan S. Dietary advice for illness-related malnutrition in adults (Cochrane Review). Oxford: Update Software, 2003.
 46. Stratton RJ. Are body composition measurements of value in the management of undernutrition? *International Journal of Body Composition Research* 2006; 4: 45-50.
 47. Stratton RJ, Elia M. A critical, systematic analysis of the use of oral nutritional supplements in the community. *Clinical Nutrition* 1999; 18 (Suppl. 2): 29-84.
 48. Stratton RJ, Bowyer G, Elia M. Food snacks or liquid oral nutritional supplements as a first line treatment for malnutrition in post-operative patients? *Proceedings of the Nutrition Society* 2006; 65: 4A.
 49. Turic A, Gordon KL, Craig LD, Ataya DG, Voss AC. Nutrition supplementation enables elderly residents of long-term-care facilities to meet or exceed RDAs without displacing energy or nutrient intakes from meals. *Journal of the American Dietetic Association* 1999; 98: 1457-1459.
 50. Stratton RJ. Elucidating effective ways to identify and treat malnutrition. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64, 305-311.
 51. Elia M, Stratton RJ. A cost-benefit analysis of oral nutritional supplements in preventing pressure ulcers in hospital. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 640-641.
 52. Gariballa S, Forster S, Walters S, Powers H. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nutritional supplementation during acute illness. *Am J Med* 2006; 119: 693-9.
 53. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease—a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2008; 27: 48-56.
 54. Price R, Daly F, Pennington CR, McMurdo ME. Nutritional supplementation of very old people at hospital discharge increases muscle strength: a randomised controlled trial. *Gerontology* 2005; 51: 179-85.
 55. Miller MD, Crotty M, Whitehead C, Bannerman E, Daniels LA. Nutritional supplementation and resistance training in nutritionally at risk older adults following lower limb fracture: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2006; 20: 311-23.
 56. Chapman IM, Visvanathan R, Hammond AJ et al. Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 880-9.
 57. Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, Hetherington MM. Older adults and patients in need of nutritional support: Review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. *Clin Nutr* 2009; 29: 160-9.
 58. Hubbard GP, Holdoway A, Kerr A, Robertson D, Stratton RJ. A randomised, controlled trial comparing the use of energy dense nutritional supplement with dietary advice in malnourished community-based elderly patients. *Clin Nutr* 2009; 4 (Suppl. 2): 121.
 59. Hubbard GP, Holdoway A, Stratton RJ. A pilot study investigating compliance and efficacy of a novel low volume energy dense multi-nutrient supplement in malnourished community patients. *Clin Nutr* 2009; 4 (Suppl. 2): 41.
 60. Hubbard GP, Buchan B, Sanders K, Brothers S, Stratton RJ. Improved compliance and increased intake of energy and protein with a high energy density, low volume multi-nutrient supplement. *Proc Nutr Soc* 2010, 69, E164.
 61. Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr* 2012; In Press.



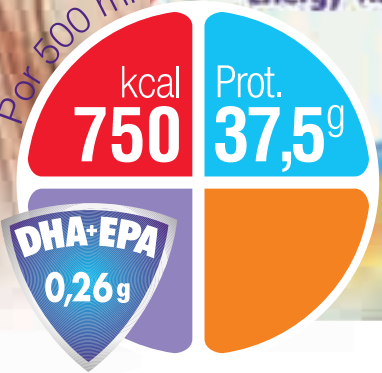
NOTAS

Para cada **necesidad** tenemos una **solución**

NUEVO



Por 500 ml



NUTRICIA
Nutrison
www.nutricia.es

¿Profesor o alumno? Lo importante es **tener ganas**



Fortimel es la fórmula que tus pacientes necesitan para seguir aprovechando al máximo cada momento de su vida.

NUTRICIA
Fortimel
Gente con ganas