

Revisión

Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición

J. M. Culebras-Fernández*, R. de Paz-Arias***, F. Jorquera-Plaza** y A. García de Lorenzo****

* Jefe de Servicio de Cirugía II. Hospital de León. ** Sección de Digestivo, Hospital de León.

*** Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid. **** Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz, Madrid. España.

Resumen

La desnutrición juega un papel fundamental en la aparición de complicaciones, que ensombrecen la actividad quirúrgica, entorpeciendo los mecanismos de respuesta inmune, con lo que se ven dañados los procesos de síntesis y regeneración de tejidos, así como la lucha contra la infección. La administración preoperatoria y postoperatoria de dietas enriquecidas con una serie de sustancias de diversa naturaleza, que se han incluido en el grupo de sustancias "inmunonutrientes" disminuye la aparición de complicaciones postoperatorias. Cada día se conoce mejor el mecanismo o mecanismos de acción de cada inmunonutriente y cómo, mediante la acción conjunta de éstos, se fortalece el sistema inmune y se protege contra la exagerada reacción inflamatoria postquirúrgica.

(Nutr Hosp 2001, 16:67-77)

Palabras clave: Cirugía. Inmunonutrición.

NUTRITION IN THE SURGICAL PATIENT: IMMUNONUTRITION

Abstract

Malnutrition plays an important role in the rate of postoperative complications that interfere with our surgical activity, impairing immune response mechanisms; synthesis and regeneration processes are damaged and the fight against infection is altered. Preoperative and postoperative administration of diets enriched with diverse substances included under the name of "immunonutrients" reduces the rate of complications. Our knowledge about the mechanisms of action of each immunonutrient is increasing as well as the fact that the combined action of these substances improves the immune system and protects the organism against the negative effect of the systemic inflammatory response syndrome.

(Nutr Hosp 2001, 16:67-77)

Key words: Immunonutrition. Surgery.

Introducción

Las complicaciones que ensombrecen la actividad quirúrgica se pueden clasificar en dos apartados: 1) las derivadas de la técnica quirúrgica, y 2) las que se relacionan con una incapacidad del organismo para reparar los tejidos dañados o reconstruidos quirúrgicamente. Del primer apartado es evidente que una cirugía adecuadamente planificada, ejecutada con técnica pulcra y evitando al máximo la lesión tisular, por defecto o por exceso en el gesto quirúrgico, será la mejor manera de mejorar los resultados. En cuanto al apartado segundo, el estudio en profundidad del meta-

bolismo quirúrgico, de los procesos de cicatrización de los tejidos y de las defensas del huésped contra la infección han sido tema de investigación y controversia durante los últimos años.

En definitiva, lo que interesa que acontezca después de la intervención es que se resuelva el proceso por el que se ejecuta (p. ej., extirpación de un tumor, eliminación de un foco infeccioso, supresión de un obstáculo obstructivo). La forma de medir la evolución de una intervención se centra en cuantificar la estancia postoperatoria (sujeta a muchos factores pero que debe entenderse como el plazo de tiempo que transcurre hasta que el paciente puede seguir el curso clínico en su domicilio), la aparición de complicaciones (infección alejada de la herida: urinaria, pulmonar, infección de la herida o de la cavidad abdominal), la aparición de fístulas (fallo de la cicatrización, contaminación o mala técnica) y la mortalidad operatoria.

La desnutrición tiene un papel fundamental en la aparición de complicaciones pero lo hace no "per se",

Correspondencia: Jesús M. Culebras.
Apartado 1351.
24080 León.
Correo electrónico: culebras@nora.es

Recibido: 2-10-2001.
Aceptado: 23-2-2001.

sino porque entorpece los mecanismos de respuesta inmune y se modifica la respuesta inflamatoria, con lo que los procesos de síntesis, de regeneración de los tejidos y la lucha contra la infección se ven dañados.

Desde hace más de sesenta años se sabe, de manera empírica, que los pacientes desnutridos sometidos a intervención quirúrgica por úlcus tienen menos mortalidad que los normonutridos¹.

Factores que influyen sobre la infección

Detrás de una infección subyace un desequilibrio entre la virulencia de los gérmenes y las defensas del huésped. El desarrollo de la investigación clínica en el campo de la inmunidad en relación con la infección requiere grandes inversiones en tecnología para el estudio del sistema inmunitario y tropieza con la dificultad de seleccionar situaciones clínicas en las que sólo incida una única variable, como factor etiopatogénico hipotéticamente inductor de inmunodepresión. Lo habitual es que se den varios factores al unísono y, así, encontramos situaciones cómo que un paciente canceroso esté asimismo desnutrido, haya sido sometido a una o varias intervenciones quirúrgicas de elevado estrés y presente un proceso infeccioso complicado, con grave repercusión en el organismo.

Infección y desnutrición están íntimamente relacionadas y cada una, por separado, puede inducir o potenciar a la otra. Por tanto, nuestras manipulaciones sobre cada uno de los factores tendrán, lógicamente, repercusión sobre el otro. Hasta qué punto y de qué manera esto sucede es motivo de preocupación científica y los progresos que en este campo se van haciendo contribuyen notablemente a mejorar el devenir de nuestros pacientes².

Datos empíricos que apoyan la hipótesis de que la desnutrición induce infección

La infección, desde tiempo inmemorial, ha desempeñado un papel importante en el control demográfico humano. Las epidemias, en siglos pasados, han devastado entre el 50% y el 90% de algunos pueblos, hecho que podría relacionarse fácilmente con déficit nutricional previo. En el momento actual, algunas poblaciones asiáticas y africanas, con alta tasa de marasmo, siguen presentando una elevada mortalidad por enfermedad infecciosa.

La industrialización y el progreso científico del mundo occidental han conducido de forma indirecta a una explosión demográfica. En los últimos 300 años, la población mundial ha aumentado desde 500 a 6.000 millones, paralelamente a una mejoría en los métodos agrícolas y a una mayor posibilidad de obtención de alimentos. Todo parece indicar que a mejor nutrición, menos infecciones aunque, evidentemente, se trata de una observación empírica³.

En las últimas décadas la relación desnutrición-infección se ha hecho más patente. A nivel hospitalario,

el grado de desnutrición es importante, observándose una correlación entre el grado de desnutrición y complicaciones infecciosas postoperatorias. En pacientes grandes quemados se ha evidenciado claramente el efecto que la desnutrición impone en el desarrollo de la infección.

La supervivencia de los grandes quemados se ha incrementado gracias no sólo a las mejoras de reanimación y utilización de antibióticos, sino también y, especialmente, al mejor control metabólico y soporte nutricional que, de modo evidente, contrarresta de manera importante los graves deterioros nutricionales de estos pacientes⁴. La nutrición por vía enteral en quemados de más de un 50% de su superficie, a partir del 5.º día de la agresión, ha logrado reducir la mortalidad en un 80%⁵.

Evidencias científicas experimentales de que la desnutrición es causa de infección

Desde el punto de vista teórico, el paciente desnutrido grave es candidato a desarrollar infecciones, bien sea por la pérdida de fuerza que supone el déficit de masa muscular, lo que facilita infecciones respiratorias, por cicatrización defectuosa, o bien por menores niveles de inmunoglobulina. Cada día aumenta el número de estudios científicos que relaciona claramente desnutrición con infección aportando información sobre los mecanismos patogénicos puestos en juego. Muchos estudios han sido realizados en sujetos quemados una vez pasada la primera fase hipermetabólica, pues en este momento los pacientes, básicamente, se ven afectados de una desnutrición grave, sobre todo si la quemadura fue importante, sin que se sobreañadan otras variables que puedan alterar su sistema inmunológico⁶.

En los pacientes quemados se producen alteraciones inmunitarias cuya intensidad está en relación con el porcentaje de superficie quemada y el tiempo transcurrido tras la quemadura. Aparece un déficit en la respuesta inmunitaria inespecífica, expresado en disminución de la actividad del complemento, al igual que de la opsonización, la actividad fagocitaria del neutrófilo, el número de macrófagos y la lisis bacteriana. También se aprecia un déficit en la respuesta inmunitaria específica, caracterizado por disminución en las inmunoglobulinas séricas, en la producción de anticuerpos en respuesta a antígenos y en el número y la función de los linfocitos T, con disminución de los linfocitos B. Todos estos hallazgos son idénticos a los que se detectan en niños desnutridos graves de los países subdesarrollados. La supervivencia en este grupo es de 50%, siendo la causa de muerte del otro 50% la sepsis incontrolada. Este mismo tipo de pacientes, nutridos con dietas ricas en proteínas (siendo un 25% de las calorías de origen proteico), muestra un aumento de las cifras de transferrinemia, C₃, proteínas séricas, Ig G, y mejoría de la opsonización, con supervivencia de hasta un 100%. Queda claro, por tanto, que la des-

nutrición proteica conduce a inmunodepresión y a sepsis y que la renutrición mejora este efecto adverso.

Idénticas conclusiones fueron obtenidas en animales de experimentación sometidos a quemaduras de un 30% de su superficie, en los que se llegó a estimar que la necesidad calórica diaria para mantener el peso tras la fase inmediata posterior a la quemadura era del orden de 175 kcal/kg/día, siendo preciso emplear dietas con un 20-30% de proteínas para reducir la aparición de sepsis⁷⁻⁹.

Mazolewski y cols.¹⁰ han puesto de manifiesto recientemente, en pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar para tratamiento de enfisema grave, que la desnutrición se asocia a una mayor incidencia de infecciones y a anomalías en la respuesta inmunológica, tanto humoral como celular. La asociación de EPOC en el grupo desnutrido contribuye a una mayor mortalidad por causa respiratoria¹¹. La falta de reserva grasa y de masa muscular, que influye sobre la fuerza muscular, el tamaño de las fibras musculares intercostales y el peso y espesor del diafragma, podrían ser la causa última.

Mecanismos inmunológicos frente a la infección

El sistema inmunitario constituye uno de los mecanismos de defensa más importantes contra los agentes agresores externos, bacterias, virus, parásitos, etc., y también frente a otros internos, vg. las células tumorales, capaces de producir autoanticuerpos. Este sistema se compone de dos partes: el sistema inmunitario inespecífico o innato y el sistema de adaptación o sistema inmunológico específico. Aunque, en general, ambos sistemas funcionan simultáneamente, tienen algunas características peculiares que merece la pena describir.

El sistema inmunológico inespecífico está integrado, por una parte, de barreras anatómicas y, por otra, de un sistema de fagocitos, mecanismo por el cual se produce la ingestión celular de material extraño. En las lesiones, los microorganismos, con sus endotoxinas, pueden activar el sistema de complemento y originar que los mastocitos se degranulen.

El sistema de complemento es un mecanismo complejo de cascada de proteínas que promueve las funciones de fagocitosis, neutralización viral y destrucción de células infectadas por virus. Los defectos en el sistema de complemento se asocian con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas. La degranulación de los mastocitos produce liberación de histamina. Estos mediadores inflamatorios, junto con los productos derivados de la destrucción de la membrana celular, aumentan la permeabilidad vascular, causando un cúmulo de proteínas de fase aguda y de complejos inmunes que promueve la fase celular de la inflamación aguda.

La fase celular del sistema inmunológico inespecífico incluye fagocitos circulantes y fijos. Inicialmente, los neutrófilos se adhieren a los microorganismos pa-

tógenos para, después, fagocitarlos y aniquilarlos. La fagocitosis se ve facilitada por el fenómeno denominado opsonización o revestimiento de las bacterias con el complemento o las inmunoglobulinas. Las opsoninas activan los neutrófilos, a consecuencia de lo cual se produce un mecanismo oxidativo que incluye la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres de oxígeno. Estas sustancias aniquilan las bacterias y los neutrófilos, con liberación de productos de desecho tóxicos. Aunque esta respuesta es beneficiosa cuando se realiza de manera moderada, la prolongación de la fase inflamatoria puede ser lesiva para el huésped.

El sistema inmunológico específico lo constituyen la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células. Los linfocitos B que maduran en la médula ósea, responden a la estimulación de ciertos antígenos para convertirse en células plasmáticas que sintetizan y segregan anticuerpos, las inmunoglobulinas. La inmunidad mediada por células se basa fundamentalmente en los linfocitos T derivados del timo. Las células que poseen antígenos, tales como los macrófagos, son responsables del desencadenamiento de la respuesta inmune. La interacción entre los antígenos y los macrófagos conduce a la producción de interleucina-1 (IL-1) por medio del metabolismo del ácido araquidónico. Esta IL-1, producida por los macrófagos, hace que las células T produzcan interleucina-2 (IL-2) y otras linfocinas. La producción de IL-2 ayuda a estimular las células T y B a formar clones que transportan receptores específicos al antígeno sensibilizado. Así se constituye la memoria de las células que, tras una nueva exposición al mismo antígeno, proliferan y liberan linfocinas que, en colaboración con los macrófagos, pueden destruir el antígeno. Los efectos en la inmunidad mediada por células se relacionan con infecciones de bacterias, micobacterias, virus, hongos y parásitos.

Las células T son responsables de la hipersensibilidad retardada, del rechazo de injertos, de la destrucción de microorganismos patógenos y de la destrucción de células malignas y, además, reúnen las características de otras células inmunológicas. Las subpoblaciones de células T incluyen las células T "helper", que pueden ayudar a las células plasmáticas a producir anticuerpos y liberar linfocinas que modulan la interacción entre los linfocitos y otras células. Las células T supresoras pueden destruir células diana, inhibir la respuesta de anticuerpos o inhibir la respuesta inflamatoria.

Desnutrición e inmunidad

La asociación de desnutrición con una disminución en la resistencia a la infección ha sido una observación frecuente a lo largo de siglos. Estudios clásicos en niños de países en vías de desarrollo sugieren que el grado de compromiso inmunológico depende del grado de malnutrición proteico-calórica, de la presencia de infección y de la edad de la instauración de la desnutrición¹². En

las sociedades industrializadas la desnutrición calórico-proteica ha sido descrita con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados y en la tercera y cuarta edad. La asociación entre desnutrición e hipersensibilidad cutánea retardada, evaluada según técnica descrita por Meakins y cols.¹³ y McLean y cols.¹⁴, ha permitido utilizar este test como una herramienta para evaluar el estado nutricional. En España, el Comité Nacional de Infección Quirúrgica español ha desarrollado un mapa de respuesta inmunológica en población sana española, que sirve de guía o comparación para las poblaciones desnutridas¹⁵.

De la desnutrición se sabe que deprime la producción de anticuerpos, la función de las células fagocíticas y los niveles de complemento. Parece que también afecta la respuesta mediada por linfocitos T de manera adversa. La subpoblación de células T helper parece ser la más afectada y se asocia con una disminución de linfocinas. La depresión de la respuesta inmunológica mediada por células T está en general asociada con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones por virus y por hongos más que por bacterias. Un estudio reciente en pacientes en período preoperatorio puso de manifiesto que los sujetos anérgicos en el momento de su ingreso en el hospital tenía mayor riesgo de sepsis y de morir por una causa de origen séptico¹⁶. Este estudio y la evidencia animal indirecta sugieren que la inmunocompetencia mediada por células T puede ser importante en la defensa frente a la infección bacteriana.

En general, la inmunosupresión resultante de una desnutrición proteico-calórica crónica puede ser corregida con un soporte nutricional que revierta la desnutrición. Los enfermos agudos con sepsis pueden, sin embargo, aparecer en situación de inmunosupresión sin ayuno o desnutrición previa. En tales circunstancias, la nutrición convencional enteral o parenteral puede prevenir una situación de desnutrición generalizada posterior, pero no hay evidencia de que disminuya la morbilidad y mortalidad de manera significativa. Parece ser que ciertos componentes de las formulaciones de nutrición enteral o parenteral pueden afectar de manera adversa la función inmunológica, mientras que otros pueden restablecer la función inmunológica deprimida o aumentar las respuestas. Esta afirmación induce a seleccionar los nutrientes y su vía de administración como agentes inmunomoduladores.

Modulación de la función inmunológica mediante la nutrición

Proteínas y aminoácidos

El contenido de proteínas en la dieta, su liberación como proteína intacta en contraposición a la liberación como aminoácidos, y la concentración de los aminoácidos individualmente en la dieta, ha demostrado que tiene influencia en la respuesta inmunológica del huésped. Alexander y cols.³ han estudiado los

efectos de diversos nutrientes en la respuesta a las quemaduras y al trauma. En estudios previos evaluaron el papel de dietas progresivamente crecientes en su contenido de proteínas en niños que tenían quemaduras del 60% de la superficie corporal. El aumento de la ingesta de proteínas dietéticas de 15% a 23% originó unos mayores niveles de proteínas totales séricas de transferrina, de complementos C3, de inmunoglobina G y de índice de opsonización. De manera más espectacular, la supervivencia aumentó de un 56% en el grupo control a un 100% en el grupo que recibió elevadas cantidades de proteínas, incluso a pesar de que los pacientes de este último grupo recibieron menos de sus necesidades energéticas calculadas que las que recibió el grupo control.

Experimentos realizados en conejos de indias con quemaduras han puesto de manifiesto que los animales que recibieron la dieta intravenosa tenían una mayor pérdida de peso corporal y mayor pérdida de peso mucoso en el intestino delgado que el grupo de animales alimentados con dieta idéntica por vía transgástrica¹⁷. Trocki y cols.¹⁸ investigaron el valor de los aminoácidos administrados por vía enteral frente a la proteína intacta. Los animales que recibieron la proteína intacta tenían un peso corporal significativamente mejor, mejoría en el balance nitrogenado, mayores niveles de proteínas séricas y de complemento y un aumento del peso mucoso del intestino delgado, mayor que los animales que recibieron la misma cantidad de equivalente proteico en forma de aminoácidos libres. Utilizando un modelo animal similar, pero modificando los componentes proteicos de la dieta, estos investigadores no encontraron efecto beneficioso al enriquecer la dieta con aminoácidos de cadena ramificada¹⁹. Enriquecieron la dieta con arginina, hasta un 2% de las calorías totales y observaron una reducción en la mortalidad por quemaduras, una mejoría en la respuesta de hipersensibilidad retardada y mayor aclaramiento de las bacterias de los lugares intradérmicos tras inyección tópica²⁰.

Arginina

La arginina es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante las fases de crecimiento y que puede ser esencial en las situaciones hipermetabólicas y sépticas. La arginina es necesaria para la síntesis de colágeno en la cicatrización de las heridas. La suplementación con arginina produce un aumento de la cicatrización de las heridas y mejora la función inmunológica de los animales mediante la disminución de la disfunción de células T, que se asocia normalmente a los traumatismos. La administración de arginina a ratas en fase postraumática también produjo una mejora en la respuesta inmune, manifestada por un aumento del peso del timo, aumento de la celularidad en el timo y aumento de la blastogénesis de las células T. La administración de 30 g de arginina por vía oral en voluntarios humanos, produce un aumento

en la transformación blastogénica de linfocitos cuando son estimulados por mitógenos.

La arginina parece ser que modifica la inducción y desarrollo de tumores malignos a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico²¹. En diversos modelos de animales con lesiones malignas, la arginina ha puesto de manifiesto una disminución de la incidencia de tumores después de la exposición a carcinógenos, aumento del período de latencia, retardo del crecimiento y distribución de las metástasis, acortamiento del intervalo requerido para la regresión del tumor y aumento de la supervivencia del huésped. Heys y cols.²² han comprobado que administrando l-arginina durante tres días antes del inicio de quimioterapia a pacientes de cáncer de mama, la respuesta al tratamiento oncológico es mejor (medida histopatológicamente) que en los pacientes que recibieron placebo. El retardo del crecimiento del tumor y de la distribución de las metástasis puede estar en relación con un incremento de la función fagocítica de los macrófagos²³. Respuestas adicionales frente a los tumores son el aumento de la blastogénesis de células T en respuesta a la concavalina A y un aumento de la producción de IL-2 por los esplenocitos²⁴. En animales con tumores altamente inmunogénicos, los huéspedes han demostrado un aumento de su reactividad frente a los antígenos tumorales. De estas observaciones parece derivarse que la arginina puede tener un efecto antitumoral, tanto a través del sistema inespecífico inmune como del sistema específico. Otros trabajos en animales²⁵ han puesto de manifiesto que la arginina mejora la función inmune y retarda el crecimiento tumoral en los animales desnutridos con tumores inmunogénicos, pero no en los animales inoculados con tumores no inmunogénicos. Daly y cols.²⁶ evaluaron la suplementación de arginina en una dieta enteral durante el período postoperatorio de pacientes cancerosos. Los adultos con tumores gastrointestinales recibieron una dieta modular suplementada, o bien con 25 g de arginina por día, o con una cantidad isonitrogenada de glicina (43 g por día)²⁷. La respuesta de los linfocitos periféricos a los mitógenos concavalina A y a la fitohemaglutinina disminuyó en ambos grupos durante el primer día de postoperatorio, pero volvió a la línea basal hacia el día cuarto y superó los niveles iniciales en el día séptimo en el grupo que recibió arginina. En aquellos que recibieron glicina, la respuesta de los linfocitos periféricos continuó disminuida, incluso hasta después del día séptimo. Estos resultados ponen de manifiesto que el suplemento de arginina puede ser beneficioso para preservar o restituir la función inmunológica de los pacientes que han sufrido un traumatismo o que son sometidos a intervención quirúrgica.

Lípidos

Observaciones recientes han puesto de manifiesto que los lípidos de la dieta, además de servir como fuente de ácidos grasos esenciales, fuente calórica y

como portadores de vitaminas liposolubles, pueden afectar de manera muy importante, tanto el sistema inmune específico como inespecífico²⁸. La composición lipídica de las células inmunológicas, es decir, de los monocitos, macrófagos, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, refleja la composición de los ácidos grasos de los lípidos recibidos en la dieta²⁹. Las células del sistema inmune son capaces de sintetizar ácidos grasos no esenciales, pero dependen de los lípidos plasmáticos circulantes para obtener sus ácidos grasos esenciales. Los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido linoleico (omega 6) y sus derivados, el ácido araquidónico, el ácido linolénico (omega 3) y sus productos derivados, ácido eicosapentaenoico y decaenoico, reflejan los niveles circulantes de los lípidos. Son precisamente los productos del ácido araquidónico, los eicosanoides, los que tienen un efecto muy potente sobre la función inmunológica.

De las prostanoideas, la prostaglandina E-2 (PGE-2) puede ser la más importante. La PGE-2 modula la función inmunológica. Esta sustancia, en muy bajas concentraciones, induce la diferenciación de los linfocitos a células T. Sin embargo, a mayores concentraciones se realiza un efecto inmunosupresivo³⁰. La sobreproducción de PGE-2 deprime las funciones de las células incluyendo la respuesta a los mitógenos, la proliferación clonal, la producción de linfocinas y la migración y generación de células citotóxicas. La actividad citotóxica de los monocitos es también inhibida por la PGE-2. La PGE-2 puede estar en relación con las enfermedades reumáticas, puesto que grandes cantidades inhiben las células T supresoras que, normalmente, limitan la cantidad del factor reumatoide producido por las células B con ayuda de las células T-helper.

Los leucotrienos son los mayores activadores de los leucocitos que son producidos a los pocos minutos de la estimulación mitogénica. Son un quimiotáctico muy poderoso y pueden estimular a los leucocitos a que se agreguen y adhieran a las células endoteliales. También estimulan la actividad de las células "natural killer" y pueden ayudar a activar la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa en otras células.

Las dietas con alta concentración de aceite de pescado, rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3, son una forma de disminuir los niveles de ácido araquidónico en las células disminuyendo, por tanto, los eicosanoides y su efecto inmunosupresivo. Mochizuky y cols.³¹ han descrito un efecto negativo, en animales quemados, de una dieta que contiene más de 15% de calorías como aceite de girasol, rico en ácido linoleico. Posteriormente, han comprobado dietas que tenían únicamente 15% de las calorías administradas, bien como ácido linoleico, como aceite de girasol (aproximadamente un 78% de linoleico) o como aceite de pescado. Los animales que recibieron la dieta que contenía aceite de pescado³² alcanzaron un mayor peso esquelético, mayor peso corporal, mayor inicio de opsonización y mayor peso del bazo que aquellos

que recibieron la dieta de ácido linoleico. Los animales que recibieron aceite de girasol mostraron una respuesta intermedia. La hipersensibilidad cutánea retardada se vio deprimida en aquellos que recibieron ácido linoleico o aceite de girasol, pero no en los que recibieron aceite de pescado. Estos hallazgos y los anteriormente descritos condujeron a la formulación de una dieta especial para pacientes con quemaduras graves. Esta dieta proporciona un 20% de energía como proteína, 2% como arginina y 0,5% como histidina y cisteína. El contenido de grasas es del 15% de las calorías no proteicas, siendo la mitad derivadas de un aceite de pescado y, el resto, de una fuente de energía de ácido linoleico. Un carbohidrato complejo proporciona el 85% de las calorías no proteicas³³. En un estudio prospectivo de pacientes quemados, esta dieta produjo una reducción del índice de infección y de la mortalidad y una disminución de la duración de la estancia hospitalaria, en comparación con otras dos dietas disponibles en el mercado y diseñadas para pacientes gravemente enfermos o traumatizados.

El tipo de lesión, así como la presencia de infección, condiciona la composición más idónea de la dieta terapéutica. Un aumento en la dieta de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 puede mejorar la respuesta del huésped frente al desarrollo de la infección. En huéspedes que tengan infección crónica, probablemente sea necesaria una dieta muy diferente. Hay que evitar proporcionar nutrientes que aumenten el crecimiento microbiano y su virulencia. Estudios realizados en animales con infección crónica sugieren que el total de calorías ha de ser menor que el metabolismo energético basal, la ingesta de proteína es probable que tenga que ser reducida y el contenido de grasas quizás deba ser considerablemente mayor que el que se utiliza en quemados o en politraumatizados³⁴⁻³⁶.

Nucleótidos

Los nucleótidos de la dieta pueden ser necesarios para mantener la función inmunológica normal. La hipersensibilidad cutánea retardada, la proliferación linfocítica estimulada por mitógenos, el rechazo de injertos, y la enfermedad del huésped frente a un injerto, se suprimen con una dieta sin nucleótidos³⁷. Añadir ARN al 0,25% a la dieta previene la inmunosupresión. No proporcionar nucleótidos suprime de manera selectiva las células T-helper y la producción de IL-2. Parece ser que el sustrato importante es el uracilo, mientras que la adenina no previene la inmunosupresión en una dieta libre de nucleótidos. El suplemento de la dieta, con ARN o con bases pirimidínicas, tal vez sea necesario para mejorar la supervivencia frente a la agresividad bacteriana y para mantener una función inmunitaria normal.

Van Buren y cols.³⁷ compararon la eficacia relativa de arginina, el aceite de pescado y suplementos de nucleótidos dietéticos para contrarrestar la inmunosu-

presión inducida por una dieta libre en proteínas. Una dieta para ratas se comparó entonces con:

1. Una dieta basada en un hidrolizado de caseína isocalórica que no contenía nucleótidos.
2. Una dieta libre de nucleótidos suplementada con 0,25% de levadura de ARN.
3. Aceite de maíz, aceite de pescado y una combinación de fuentes lipídicas con aceite de pescado y de maíz.
4. Una dieta libre de nucleótidos suplementada con arginina.

Todas las dietas restauraron el peso en animales previamente tratados con una dieta libre en proteínas; sin embargo, solamente la dieta suplementada con ARN, la dieta con aceite de pescado y la dieta estándar originaron una mejoría significativa en el índice de estimulación de ganglios linfáticos poplíteos. Tanto las células T-helper y las poblaciones de macrófagos parece ser que se beneficiaron de la suplementación de ARN.

Vitaminas y elementos traza

No se conoce con seguridad cuáles son los requerimientos exactos de vitaminas y elementos traza en las diferentes enfermedades. Peck y Alexander³⁶ han encontrado efectos beneficiosos en un modelo de conejo de Indias con lesión térmica proporcionándole vitamina C en dosis 25 veces superior a sus requerimientos diarios, vitamina A en cinco veces los requerimientos diarios y hierro entre dos y cinco veces los requerimientos diarios. Las cantidades beneficiosas de otros elementos traza todavía no han sido determinados. El tratamiento previo con vitamina E en dosis entre 25 y 250 veces superior a los requerimientos diarios, aumentó la supervivencia después de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* en ratones sometidos a lesiones térmicas. Está todavía por determinar cuál es la cantidad óptima de vitaminas y elementos traza durante el tratamiento de una infección establecida.

El fenómeno de translocación bacteriana intestinal y la vía de administración de la dieta. El GALT. Papel de la glutamina. Probióticos

Aunque el fenómeno de la translocación bacteriana se conoce desde hace 100 años, todavía no tenemos una explicación clara sobre el mecanismo de transporte microbiano. Se ha propuesto como posible mecanismo de paso de bacterias de la luz intestinal a los ganglios y a los territorios distales, la captación epitelial activa y transporte mediante fagocitos. A la translocación se le atribuye un papel fundamental en el origen de la sepsis por gérmenes presentes en la luz intestinal en pacientes gravemente enfermos y con sistema inmunitario deprimido³⁸. En este mecanismo parece tener un papel importante la integridad de la mucosa intestinal. La translocación bacteriana se produce en presencia de hipotensión, endotoxemia y

grandes quemaduras. La glutamina es el agente nutricional preferido por el enterocito y por los linfocitos y en los pacientes con situación grave de estrés se produce una depleción muy importante de glutamina.

La administración en animales de experimentación de dieta elemental líquida, químicamente definida, induce translocación bacteriana espontánea a los ganglios linfáticos³⁹, hecho probablemente relacionado con la alteración de la microflora intestinal. El fenómeno es revertido al volver a establecer en los animales una dieta normal⁴⁰. La translocación bacteriana desde el intestino altera el sistema inmunitario⁴¹. Queda claro que la translocación bacteriana es un factor importante en el origen de la sepsis y que la translocación puede modularse con la alimentación. La nutrición enteral precoz disminuye la translocación bacteriana, que se observa con nutrición parenteral total y ayuno absoluto. La suplementación de fórmulas alimentarias con sustancias preferidas por el intestino, tal como la glutamina⁴² o los ácidos grasos de cadena corta⁴³, contribuye a mejorar la integridad de la barrera mucosa intestinal.

El GALT (gut-associated lymphoid tissue) o tejido linfóide asociado al intestino se atrofia cuando el aparato digestivo no recibe nutrientes, lo que sucede no sólo durante el ayuno, sino también en el curso de la nutrición parenteral total. De Witt y cols.⁴⁴ han demostrado que la estimulación del sistema nervioso entérico (con nutrición enteral o con bombesina por vía parenteral) promueve la función del GALT, tanto a nivel local como sistémico, lo que disminuye la incidencia de neumonía nosocomial. Según De Witt y cols., cinco días de NPT en un modelo experimental de rata, comparado con dieta normal, reduce la masa de GALT, los niveles de IgA en intestino y pulmón y aumenta la mortalidad por causa infecciosa respiratoria. Esta diferencia se puede revertir si a la NPT se le añade el neuropéptido bombesina. Esta observación de De Witt y cols. puede conducir a nuevas modalidades terapéuticas que beneficiarían a los pacientes en los que la vía parenteral sea la única alternativa posible.

Nuestros propios estudios en modelos de experimentación y en humanos han contribuido a clarificar el efecto beneficioso de la glutamina y, más recientemente, de la glicina. La administración parenteral de fórmulas enriquecidas con glutamina o con dipéptidos de alanil-glutamina no produce alteraciones en el metabolismo oxidativo hepático y en el grupo que recibió el dipéptido se observó una mayor protección frente a los radicales libres, medida a través de las concentraciones de TBARS en hígado⁴⁵. Tras hemorragia grave en ratas⁴⁶ la administración por vía enteral de glutamina protege de manera significativa frente al estrés oxidativo hepático inducido por la pérdida de sangre. Actualmente estamos investigando los posibles efectos beneficiosos de soluciones enterales enriquecidas con un 5% de glicina después de un shock hemorrágico. Nuestros resultados preliminares de-

muestran que la glicina por vía enteral previene las lesiones hepáticas causadas por el shock hemorrágico en la rata, probablemente a través de una disminución en la disponibilidad de óxido nítrico y del mantenimiento en el cociente entre sustancias oxidantes y antioxidantes⁴⁷. En un ensayo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron 259 pacientes, portadores de neoplasia gastrointestinal, comparamos dos pautas de soporte nutricional postoperatorio⁴⁸. Un grupo recibió nutrición enteral total enriquecida con glutamina durante un período entre siete y catorce días en el postoperatorio inmediato; el grupo control recibió por vía parenteral una nutrición parenteral estándar, isocalórica e isonitrogenada. El grupo que recibió suplemento de glutamina por la vía enteral mejoró estadísticamente en todos sus parámetros nutritivos y se observó una tendencia hacia la mejoría en el estado funcional.

Houdijk y cols.⁴⁹ han comparado recientemente una dieta enteral enriquecida con glutamina con una dieta estándar isocalórica e isonitrogenada, administradas durante cinco días seguidos en pacientes politraumatizados graves mediante un estudio prospectivo en el que incluyeron 70 pacientes. El grupo suplementado con glutamina tuvo menor incidencia de neumonía, sepsis y bacteriemia.

La nutrición parenteral total enriquecida con dipéptidos de glutamina tiene efectos beneficiosos después de cirugía mayor sobre el balance de nitrógeno, el mantenimiento de la concentración plasmática de glutamina, la recuperación de los linfocitos, la generación de leucotrienos y sobre la estancia hospitalaria, según un ensayo clínico, prospectivo, doble ciego realizado por Morlion y cols.⁵⁰.

La utilización precoz de nutrición enteral puede también tener un efecto beneficioso al amortiguar un poco el hipermetabolismo postraumático⁵¹. Moore y cols. compararon dietas similares administradas por vía enteral y por vía parenteral después de un traumatismo. Las infecciones ocurrieron solamente en el 9% de los pacientes alimentados por vía enteral y, sin embargo, aparecieron en un 37% de los pacientes que recibieron nutrición por vía parenteral⁵².

Los probióticos son microorganismos vivos que, tras su ingesta, ejercen beneficios sobre la salud que no tienen que ver con un efecto nutritivo⁵³. El balance ecológico de la flora intestinal puede ser manipulado de manera favorable mediante la ingesta de probióticos, con compuestos que favorezcan el crecimiento de bacterias probióticas (prebióticos) o con ambos a la vez. Las bacterias con actividad probiótica son en general lactobacilos y bifidobacterias, ciertas clases de *Escherichia* y otros organismos no bacterianos como el *Saccharomyces boulardii*. La eficacia terapéutica de los probióticos se debe a su capacidad de fijarse a los enterocitos, lo que les permite competir con otros gérmenes patógenos y desplazarlos. Los probióticos se fijan a receptores de la membrana que activan señales para la síntesis de citocinas. Alteran la flora intestinal

produciendo ácido láctico, bacteriocinas y péptidos antimicrobianos, activos frente a patógenos como el *E. coli*, *Streptococcus*, *Clostridium*, bacteroides y *Salmonella*. Hay razones fundadas para pensar que con probióticos se podrá llevar a cabo una política de interferencia para tratar las infecciones de patógenos antibiótico resistentes, en situaciones de inmunosupresión o en los pacientes críticos⁵⁴.

Ensayos clínicos que demuestran cómo determinados tipos de soporte nutricional disminuyen las complicaciones infecciosas en algunas circunstancias quirúrgicas. La inmunonutrición

Nutrición parenteral total

Merece la pena recordar el resultado inesperado en un gran estudio prospectivo, quizás el más ambicioso y costoso que se haya realizado para evaluar la nutrición parenteral. El Grupo Cooperativo de Hospitales de Veteranos de EE.UU⁵⁵ realizó un ensayo que duró diez años y en el que se invirtió un millón de dólares. Después de depurar los pacientes incluidos, tras muchas dificultades, la muestra quedó constituida por 395 pacientes, distribuidos aleatoriamente para recibir NPT durante 7 a 15 días antes de cirugía y 3 días después de cirugía. El Grupo control no recibió nutrición parenteral perioperatoria. La hipótesis era que la nutrición parenteral perioperatoria disminuye la incidencia de complicaciones serias después de cirugía mayor abdominal o torácica en pacientes desnutridos. En el estudio se recoge que las complicaciones mayores durante los primeros 30 días fueron similares en ambos grupos, así como la mortalidad global a los 90 días. Pero el resultado inesperado del estudio fue que hubo mayor número de infecciones en el grupo que recibió nutrición parenteral total que en el grupo control (14,1 frente a 6,4%; $p = 0,01$). Hubo ligeramente menos complicaciones no infecciosas en el grupo control. El aumento de infecciones apareció fundamentalmente en pacientes levemente malnutridos o con buen estado de nutrición. Estos pacientes no demostraron obtener beneficio de la NPT. Los pacientes severamente malnutridos que recibieron NPT tuvieron menos complicaciones no infecciosas que los controles (5 frente a 43%; $p = 0,03$). Los autores concluyeron que el uso de la NPT preoperatoria debe limitarse a pacientes severamente malnutridos, a no ser que haya otras indicaciones específicas.

Otros estudios realizados con nutrición parenteral total durante el período preoperatorio⁵⁶, durante entre tres y cinco días preoperatoriamente⁵⁷ o con una pérdida de peso corporal de 5 kg o menos⁵⁸, no han sido concluyentes en cuanto a los efectos beneficiosos de la NPT en cáncer gastrointestinal.

Sin embargo, Bozzetti y cols.⁵⁹ han evaluado 90 pacientes portadores de cáncer gástrico o colorrectal, con una pérdida de 10% de peso corporal habitual.

Los distribuyeron aleatoriamente para recibir NPT durante nueve días antes de la intervención y postoperatoriamente durante diez días. El control no recibía soporte nutritivo preoperatorio y en el postoperatorio se le administraba nutrición parenteral hipocalórica (85 g de nitrógeno y 940 cal. diariamente). El primer grupo tuvo un 37% de complicaciones frente al 57% del grupo control, siendo en este último la mortalidad superior de manera significativa. Bozzetti y cols. concluyen que con diez días de NPT antes de la intervención y nueve días después se pueden reducir las complicaciones en un tercio y prevenir la mortalidad en los pacientes severamente malnutridos con cáncer gastrointestinal. Con este estudio se sustentan los resultados parciales obtenidos por el estudio de veteranos en EE.UU. una década antes y por Meyenfeldt⁶⁰.

Nutrición enteral

En los últimos años se ha llevado a cabo una serie de ensayos clínicos con el fin de demostrar que mediante la administración preoperatoria y postoperatoria de una dieta enriquecida con una serie de sustancias (inmunonutrientes) a pacientes que iban a ser intervenidos quirúrgicamente, disminuía la incidencia de complicaciones postoperatorias. Se ha podido además conocer el mecanismo de acción de cada inmunonutriente y cómo, mediante la acción conjunta de éstos, se fortalece el sistema inmune y se protege contra la actividad oxidativa y el exagerado proceso inflamatorio (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)), así como los cambios microvasculares que tienen lugar como consecuencia de una intervención quirúrgica, traumatismo y estancia en UCI. A su vez, la puesta en marcha del SRIS tiene como consecuencia inmediata una parálisis de la inmunidad durante los primeros días de postoperatorio.

En todos los ensayos clínicos realizados se han utilizado dos tipos de dietas: 1) dieta enteral control, isocalórica e isonitrogenada, y 2) dieta enteral enriquecida con ácidos grasos omega-3, arginina y nucleótidos.

El enriquecimiento de una dieta con ácidos grasos omega-3, disminuye la lesión de isquemia/reperfusión hepática que limita la producción de eicosanoides vasoconstrictores. Precisamente en estudios realizados por Koller y cols.⁸ se demuestra la influencia que tiene la administración de una dieta enriquecida con ácidos grasos omega-3 en la síntesis de los mediadores de la inflamación por leucocitos de pacientes intervenidos quirúrgicamente, siendo precisamente este ionóforo (el inmunonutriente omega-3) el responsable del aumento de la síntesis de LTB5 por los leucocitos, responsable de la atenuación de la exagerada reacción inflamatoria posquirúrgica, hecho también demostrado por Peter Fürst⁶¹.

El enriquecimiento de la dieta con arginina ayuda a proteger contra la lesión de isquemia/reperfusión al mejorar la microperfusión hepática; consecuentemen-

te, los radicales libres son retirados, previniendo así la lesión celular y la iniciación de la cascada inflamatoria. Por último, el enriquecimiento con nucleótidos acrecenta la proliferación de los enterocitos de la mucosa intestinal.

Heyland ha realizado un metaanálisis de 210 publicaciones que describen ensayos aleatorios prospectivos comparando nutrición parenteral total con tratamiento estándar (suero glucosalino y dieta oral convencional) en pacientes quirúrgicos y críticos⁶². El análisis global muestra que, aunque la nutrición parenteral total no tuvo efecto sobre la mortalidad, los pacientes con NPT tendieron a un índice menor de complicaciones aunque no alcanzaron significación estadística. Estratificando los pacientes, pudo observarse que si se incluían sólo los pacientes desnutridos sí que se observaba una disminución estadísticamente significativa en las complicaciones con la utilización de NPT.

Heys⁶³, en otro metaanálisis de once ensayos clínicos controlados en los que se comparaba nutrición enteral convencional frente a nutrición enteral enriquecida con nutrientes “clave” (glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos omega-3) solos o en combinación, observó en el segundo grupo una disminución de complicaciones infecciosas y a una reducción significativa de la estancia hospitalaria.

Ensayos clínicos con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3

Senkal y cols.⁶⁴, en un estudio prospectivo multicéntrico doble ciego, incluyeron 154 pacientes de unidades de cuidados intensivos quirúrgicos sometidos a cirugía gastrointestinal por tumores a los que se administró nutrición enteral por catéter de yeyunostomía. Un grupo recibió dieta enteral con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 y el otro dieta isocalórica e isonitrogenada estándar. El estudio se centró en las complicaciones infecciosas: sepsis, neumonía, infección del tracto urinario, sepsis de catéter venoso central, infección de la herida operatoria y fugas anastomóticas. Las complicaciones fueron similares en el postoperatorio inmediato (entre 0 y 5 días), pero en la fase posterior el número de complicaciones fue significativamente inferior en el grupo que recibió inmunonutrición que el sometido a una dieta enteral estándar. El análisis económico de las complicaciones ocurridas demostró un incremento en costes de 68% para el grupo con nutrición estándar.

Braga y cols.⁶⁵, en un estudio prospectivo doble ciego en el que incluyeron 206 pacientes con tumores de colon, recto, estómago y páncreas, utilizaron dietas enterales enriquecidas con arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos durante siete días preoperatoriamente. Durante el postoperatorio, administraron la misma fórmula a través de infusión en el yeyuno. Pudieron demostrar que la administración perioperatoria de esta dieta enteral redujo de manera significativa las

infecciones postoperatorias y la estancia hospitalaria. En esta misma serie de pacientes, Gianotti y cols.⁶⁶ concluyen que el uso perioperatorio de inmunonutrición tiene una buena relación coste-eficacia debido a un ahorro sustancial en los medios precisos para tratar las complicaciones postoperatorias.

Consideraciones finales

La tendencia actual es diseñar nuevas formulaciones nutritivas con efectos farmacológicos terapéuticos, capaces de modular el sistema inmunológico. De esta manera, al favorecer el sistema inmunológico, se aumenta el efecto directo del huésped frente a la infección.

Se investiga sobre sustancias que tengan capacidad de fijar determinadas bacterias patógenas en la luz intestinal, prebióticos y probióticos, evitando así su translocación a través de la barrera intestinal. La nutrición, en su lucha contra la infección, camina hacia fórmulas órgano-dirigidas, moduladas para entidades clínicas concretas, administradas por la vía de mayor efecto, en el momento más apropiado y con la secuencia más idónea.

A la vista de todos los progresos realizados en los últimos años no es de extrañar que nos intrigue lo que nos deparará, no ya el próximo milenio en su totalidad, sino, digamos, los próximos cincuenta años. Vale la pena hacer un ejercicio mental, imaginando lo que vendrá.

La vía enteral será cada día más importante en el contexto de la nutrición artificial. La importancia del intestino como barrera, su trascendencia como órgano de secreción interna, fabricante de múltiples hormonas y sustancias activas, junto al menor coste y el menor riesgo de las potenciales complicaciones, le permitirá ganar terreno frente a la parenteral. La administración de microorganismos tras su manipulación genética que, actuando en simbiosis, nos ayuden en la digestión y absorción a nivel intestinal, probablemente sea una posibilidad que se popularice. De cualquier modo, el tándem enteral-parenteral deberá tenerse siempre en mente para cualquier tipo de soporte nutritivo.

El tema de la relación calorías nitrógeno en las nutriciones artificiales dista mucho de estar resuelto. En las nutriciones a corto plazo, los depósitos adiposos propios del paciente no deberán olvidarse y, si bien el concepto de “protein sparing” de Blackburn está olvidado, en nutriciones a corto plazo la utilización de agentes anabolizantes, con la hormona de crecimiento u otros factores, neuropéptidos, etc., y muchos otros por definir, descubrir o diseñar, permitirá la utilización eficaz de nutriciones parenterales hipocalóricas con eficacia. La adición de alimentos, medicamentos y de nutrientes funcionales, contribuirá de manera específica, con sus efectos antioxidantes o reduciendo los procesos inflamatorios, a revertir situaciones metabólicas de difícil o imposible manejo en el momento

actual. La utilización de neuropéptidos para estimular el GALT puede abrir una nueva vía terapéutica.

El efecto farmacológico de diversos nutrientes seguirá desarrollándose. Profundizar en el conocimiento de la glutamina, cuya eficacia ya está demostrada en diversas patologías y circunstancias; el efecto positivo de la arginina, la vitamina E y de los ácidos grasos de tres eslabones en la cadena sobre las situaciones de inmunodeficiencia que acompañan a la desnutrición, el cáncer, las intervenciones graves o los fenómenos de inmunidad de variada etiología; el efecto de la alanina-glutamina sobre el metabolismo oxidativo hepático, son sólo puntas de lanza de lo que nos ha de sorprender en los lustros que vienen.

Los factores de crecimiento, a través de su eficacia en el intestino corto, en la cicatrización de heridas y quemaduras y en la potenciación de la absorción de nutrientes por vía enteral merecerán muchos años de investigación hasta que se definan indicaciones, dosis idóneas, pautas y la seguridad en su utilización.

La nutrición profiláctica o preventiva antes de intervenciones quirúrgicas programadas está por desarrollarse. Determinados grupos de pacientes, tributarios de intervenciones quirúrgicas, se presentan habitualmente con situaciones nutritivas deficitarias, o con alteraciones de otra índole, inmunitarias, carenciales, etc., que ensombrecen el pronóstico. El adecuado reconocimiento previo y su corrección preoperatoria será práctica habitual, a veces incluso de manera ambulatoria y por la vía enteral u oral. El efecto coste-beneficio de estas actuaciones será muy positivo en términos de sanidad global.

Referencias

1. Studley HO: Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA*, 1936, 106:458-460.
2. Souba WW: Nutritional support. *New Engl J Med*, 1997, 336:41.
3. Alexander JW: Nutrition and Infection. New perspectives for an old problem. *Arch Surg*, 1986, 121:966-972.
4. Alexander L y cols.: Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burned children. *Ann Surg*, 1980, 192:505-517.
5. Christou NV: Predicting septic related mortality of the individual surgical patient based on admission host-defense measurements. *Can J Surg*, 1986, 424-428.
6. Fisher JE y Alexander JW: Relevance of nutrition for sepsis. The Third Ross Conference: ED Ross Laboratories. Columbus, Ohio USA, 1982.
7. Dominioni L y cols.: Prevention of severe postburn hypermetabolism and catabolism by immediate intragastric feeding. *J Burn Care Rehabil*, 1984, 5:106-112.
8. Dominioni L y cols.: Gastrostomy feeding in normal and hypermetabolic burned guinea pigs: A model for a study of enteral diets. *J Burn Care Rehabil*, 1984, 5:100-105.
9. Dominioni L y cols.: Enteral feeding in burn hypermetabolism. Nutritional and metabolic effects of different level of caloric and protein intake. *JPEN*, 1985, 9:269-279.
10. Mazolewski P, Turner JF, Baker M, Kurtz T y Little AG: The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery. A prospective study. *Chest*, 1999, 116:693-696.
11. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH: Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med*, 1996, 153:961-966.
12. Chandra RK: Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet*, 1983, 1:688-691.
13. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O y cols.: Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg*, 1977, 186:241-246.
14. MacLean LD, Meakins JL, Taguchi K y cols.: Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg*, 1975, 182:207-211.
15. Cainzos M, Culebras JM, Lozano F, Alcaraz P, Balibrea JL, Bouza E, Davila D, Ferreira V y cols.: A study of delayed hypersensitivity response in healthy people in Spain: Spanish National Tables. *JPEN*, 1993, 17:454-457.
16. Christou N, Tellado Rodríguez J, Chartrand L y cols.: Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional and acute-phase response variables. *Ann Surg*, 1989, 210:69-77.
17. Saito H, Trocki O, Alexander JW y cols.: The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion, and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN*, 1987, 11:1-7.
18. Trocki O, Mochizuki H, Dominioni L y cols.: Intact protein versus free amino acids in the nutritional support of thermally injured animals. *JPEN*, 1986, 10:139-145.
19. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni y cols.: Effect of a diet rich in branched chain amino acids on severely burned guinea pigs. *J Trauma*, 1986, 26:1077-1085.
20. Saito H, Trocki O, Wang SL y cols.: Metabolic and immune effects of dietary arginine supplementation after burns. *Arch Surg*, 1987, 122:784-789.
21. Barbul A: Arginine and immune function. *Nutrition*, 1990, 6:53-62.
22. Heys SD, Ogston K y Miller I: Potentiation of the response to chemotherapy in patients with breast cancer by dietary supplementation with L-arginine: results of a randomised controlled trial. *Int J Oncol*, 1998, 12:221-225.
23. Tachibana K, Mukai K, Hiraoka I y cols.: Evaluation of the effect of arginine-enriched amino acid solution on tumor growth. *JPEN*, 1985: 428-434.
24. Reynolds JV, Zhang SM, Thom AK y cols.: Arginine as an immunomodulator. *Surg Forum*, 1987, 38:415-418.
25. Reynolds JV, Thom AK, Zhang SM y cols.: Arginine, protein malnutrition and cancer. *J Surg Res*, 1988, 45:513-522.
26. Daly JM, Reynolds JV, Thom AK y cols.: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg*, 1988, 208:512-523.
27. Daly JM, Reynolds JV y Sigal RK: Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit Care Med*, 1990, 18:586-593.
28. Kinsella JE y Lokesh B: Dietary lipids, eicosanoids and the immune system. *Crit Care Med*, 1989, 18:94-113.
29. Johnston PV y Marshall LA: Dietary fat, prostaglandins and the immune response. *Prog Food Nutr Sci*, 1984, 8:3-25.
30. Goodwin JS, Bankhurst AD y Messner RP: Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandins: existence of a prostaglandin-producing suppressor cell. *J Exp Med*, 1977, 146:1719-1734.
31. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L y cols.: Optimal lipid content for enteral diets following thermal injury. *JPEN*, 1984, 8:638-646.
32. Alexander JW, Saito H, Trocki O y cols.: The importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg*, 1986, 204:1-3.
33. Alexander JW y Gottschlich MM: Nutritional immunomodulation in burn patients. *Crit Care Med*, 1990, 18:s1 49-53.
34. Yamazaki K, Maiz A, Moldawer LL y cols.: Complications associated with the overfeeding of infected animals. *J Surg Res*, 1986, 40:152-158.
35. Alexander JW, Gonce SJ, Miskell PW y cols.: A new model for studying nutrition in peritonitis: the adverse effect of overfeeding. *Ann Surg*, 1989, 209:334-340.
36. Peck MD, Alexander JW, Gonce SJ y cols.: Low protein diets

- improve survival from peritonitis in guinea pigs. *Ann Surg*, 1989, 209:448-454.
37. Van Buren CT, Rudolph F, Kulkarni A y cols.: Reversal of immunosuppression induced by a protein-free diet: comparison of nucleotides, fish oil, and arginine. *Crit Care Med*, 1990, 18:s111-117.
 38. Edmiston CE Jr y Condon RE: Bacterial translocation. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 173:73-83.
 39. Shou J, Redmond HP, Leon P, Hofmann KP y Daly JM: Elemental diet alters macrophage function in mice. *J Surg Res*, 1991, 51:192-196.
 40. Mainous M, Xu DZ, Lu Q, Berg RD y Deitch EA: Oral-TPN-induced bacterial translocation and impaired immune defenses are reversed by refeeding. *Surgery*, 1991, 110:277-283.
 41. Deitch EA, Xu D, Qi L y Berg RD: Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity. *Surgery*, 1991, 109:269-276.
 42. Herskowitz y Souba W: Intestinal glutamine metabolism during critical illness: a surgical perspective. *Nutrition*, 1990, 6:199-206.
 43. Palacio JC y Rombeau JL: Dietary Fiber: a brief review and potential application to enteral nutrition. *NCP*, 1990, 5:99-106.
 44. De Witt RC, Wu Y, Renegar KB, King BK, Li J y Kudsk KA: Bombesin recovers gut-associated lymphoid tissue and preserves immunity to bacterial pneumonia in mice receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg*, 2000, 231:1-8.
 45. Matilla B, Ortiz J, González P, García Díez F, Jorquera F, Culebras JM, González-Gallego J y Tuñón MJ: Effects of parenteral nutrition supplemented with glutamine or glutamine dipeptides on liver antioxidant and detoxication systems in rats. *Nutrition*, 2000, 16.
 46. Culebras JM, Poriadkov L, Pastor A, Tamazashvili T, González-Gallego J y Popova T: Glutamine protects against liver oxidative stress induced by haemorrhage in the rat. Surgical Infection Society Europe. 12th Annual Meeting Oslo 3-5 June 1999 Abstract Book.
 47. Mauriz JL, Matilla B, Culebras JM, González P y González-Gallego J: Dietary glycine decreases liver injury after hemorrhagic shock in rats. 13th Annual Meeting, Surgical Infection Society, Europe. Nijmegen, The Netherlands, May 25-27, 2000.
 48. González Huix F, Lledo S, Pérez de la Cruz A, Arias J, González-Hermoso F, García de Lorenzo A, Roig JV, Soriano A, Culebras J y cols.: Glutamine enriched enteral nutrition vs parenteral nutrition in the early postoperative period. Effects on nutritional status and clinical outcome. 38 World Congress of Surgery, International Surgical Week, Vienna, August 15-20 1999. Abstract Book.
 49. Houdijk AP, Rijnsburger E, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA y cols.: Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *The Lancet*, 1998, 352:772-776.
 50. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Koller M, Konig W, Furst P y Puchstein C: Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg*, 1998, 227:302-308.
 51. Cerra FB, Holman RT, Bankey PE y cols.: Nutritional Pharmacology: its role in the hypermetabolism organ failure syndrome. *Crit Care Med*, 1990, 18:S154-158.
 52. Moore FA, Moore EE, Jones TN y cols.: TEN versus TPN following major abdominal trauma: reduced septic morbidity. *J Trauma*, 1989, 29:916-923.
 53. Guarner F y Schaafsma GJ: Probiotics. *Int Food Microbiol*, 1998, 39:237-238.
 54. O'Sullivan GC: Probiotics. *British Journal of Surgery*, 2001, 88:161-162.
 55. Veteran Affairs TPN Cooperative Study Group: Perioperative TPN in surgical patients. *N Eng J Med*, 1991, 325:525-532.
 56. Fan ST, Lau WY, Wong KK y cols.: Preoperative parenteral nutrition in patients with esophageal cancer: A prospective, randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 1989, 8:23-27.
 57. Holter AR y Fisher JE: The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss. *J Surg Res*, 1977, 23:31-34.
 58. Thompson BR, Julian TB y Stremple JF: Perioperative TPN in patients with gastrointestinal cancer. *J Surg Res*, 1981, 30:497-500.
 59. Bozzetti F, Gavazzi C, Miseli R y cols.: Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: A randomized, clinical trial. *JPEN*, 2000, 24:7-14.
 60. Von Meyenfeld MF, Meijerink WJH, Roufiart MMJ y cols.: Perioperative nutritional support: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 1992, 11:180-186.
 61. Furst P: Old and new substrates in clinical nutrition. American Society for Nutritional Sciences. *J Nutr*, 1998, 128:789-796.
 62. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L y Drover JW: Total Parenteral Nutrition in the critically ill patient. *JAMA*, 1998, 280:2013-2019.
 63. Heys SD, Walker LG, Smith I y Eremin O: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*, 1999, 229:467-477.
 64. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wilfert D, Joosten U, Frei A y Kemen M: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med*, 1997, 25:1489-1496.
 65. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O y Di Carlo V: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. Results of a randomized double blind phase III trial. *Arch Surg*, 1999, 134:428-433.
 66. Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R y Di Carlo V: Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock*, 2000, 14:325-330.

Revisión

Efectos protectores de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular

C. M.^a Aguilera, M. C. Ramírez-Tortosa, M.^a D. Mesa y Ángel Gil

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

Resumen

La aterosclerosis es una enfermedad compleja con numerosos factores de riesgo que pueden ser afectados por la dieta. En este artículo se pretende revisar el efecto de los ácidos grasos insaturados sobre la enfermedad cardiovascular, dando un énfasis especial a las modificaciones sobre el perfil lipídico de las lipoproteínas y a los mecanismos por los que los ácidos grasos insaturados influyen en el sistema inmune durante el desarrollo de la aterosclerosis. El proceso de aterosclerosis ocurre en tres etapas: disfunción del endotelio vascular, formación de la estría grasa y formación de la capa fibrosa. Cada una de estas etapas está regulada por la acción de moléculas de adhesión, factores de crecimiento y citocinas todos ellos mediadores de la respuesta inmune. La calidad de los lípidos de la dieta puede afectar al metabolismo de las lipoproteínas alterando su concentración en la sangre y favoreciendo su captación por la pared del endotelio vascular. La sustitución de una dieta saturada por grasa monoinsaturada o poliinsaturada ocasiona una disminución del colesterol plasmático, así como de los niveles del colesterol LDL. Por otra parte, una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados previene la modificación oxidativa de las lipoproteínas, más que una rica en ácidos grasos poliinsaturados, y el consumo de aceite de oliva reduce la oxidación de las LDL mediada por los ácidos grasos n-3 en pacientes con patología vascular periférica. Sin embargo, existe una gran controversia en la literatura científica sobre el efecto de los distintos ácidos grasos insaturados en la enfermedad cardiovascular. El tipo de la grasa de la dieta puede afectar directa e indirectamente algunos de los factores mediadores de la respuesta inmune; los ácidos grasos n-3 son potentes agentes antiinflamatorios. Los ácidos grasos de la dieta ocasionan una menor o mayor susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas ejerciendo un gran efecto sobre la activación de las moléculas de adhesión y otros factores inflamatorios. Muchos trabajos científicos han

PROTECTIVE EFFECTS OF MONOUNSATURATED FATTY ACIDS AND POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Abstract

Cardiovascular disease has a multifactorial aetiology, as is illustrated by the existence of numerous risk indicators, many of which can be influenced by dietary means. In this article, the effects of unsaturated fatty acids on cardiovascular disease are reviewed, with special emphasis on the modifications of the lipoprotein profile and the mechanism by which fatty acids may affect the immune response on the development of the atherosclerotic lesion. Atherosclerosis occurs fundamentally in three stages: dysfunction of the vascular endothelium, fatty streak and fibrous cap formation. Each of the three stages is regulated by the action of vasoactive molecules, growth factors and cytokines, mediators of the immune response. Dietary lipid quality can affect the lipoprotein metabolism, altering their concentrations in the blood, permitting a greater or lesser recruitment of them in the artery wall. The replacement of dietary saturated fat by mono- or polyunsaturated fats significantly lowers the plasma-cholesterol and LDL-cholesterol levels. Likewise, an enriched monounsaturated fatty acid diet prevents LDL oxidative modifications more than an enriched polyunsaturated diet, and the oxidation of LDL in patients with peripheral vascular disease mediated by n-3 fatty acids can be reduced by the simultaneous consumption of olive oil. However, strong controversy surrounds the effect of the different unsaturated fatty acids. The type of dietary fat can directly or indirectly influence some of the mediating factors of the immune response; n-3 fatty acids have powerful anti-inflammatory properties. Dietary fatty acids strongly determine the susceptibility of lipoproteins to oxidation, which also has an impact on the activation of molecules of adhesion and other inflammatory factors. Moreover, several works have demonstrated a direct effect of fatty acids on the genetic expression of many of those factors. Finally, certain aspects of blood platelet function, blood coagulability, and fibrinolytic activity associated with cardio-

Correspondencia: Ángel Gil Hernández.
 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.
 Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos.
 Ramón y Cajal, 4.
 18071 Granada.

Recibido: 23-10-2000.
 Aceptado: 24-11-2000.

demostrado un efecto directo de estos ácidos grasos sobre la expresión génica de muchos de aquellos factores. Así, el ácido oleico de la dieta disminuye la expresión génica de la VCAM-I. Finalmente, no hay que olvidar que la función plaquetaria, la coagulación sanguínea y la actividad fibrinolítica, todas ellas factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, están influenciadas por los ácidos grasos de la dieta, especialmente por los n-3, que ejercen un efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria y activador de la fibrinólisis.

(Nutr Hosp 2001, 16:78-91)

Palabras clave: *Ácidos grasos monoinsaturados. Ácidos grasos poliinsaturados. Aterosclerosis. Enfermedad cardiovascular.*

Abreviaturas

AT-III: antitrombina III; EC: colesterol esterificado; CL: colesterol libre; CT: colesterol total; DHA: ácido docosahexaenoico; ECV: enfermedades cardiovasculares, EPA: ácido eicosapentaenoico; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; FL: fosfolípidos; FVIIc: factor VII de coagulación; HB-EGF: factor de crecimiento epidérmico unido a heparina; HDL: lipoproteína de alta densidad, HUVEC: células endoteliales humanas de la vena umbilical; ICAM: moléculas de adhesión intercelulares; IL: interleucina; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteína lipasa; MCP: proteína quimiotáctica de monocitos; MCSF: factor de activación de colonias de monocitos; MUFA: ácidos grasos monoinsaturados; NFκB: factor nuclear κB, NO: óxido nítrico, PAF: factor activador de plaquetas; PAI: inhibidor de la activación del plasminógeno; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; QM: quilomicrones; SFA: ácidos grasos saturados; SMC: células del músculo liso; TF: factor tisular; TG: triglicéridos; TGF: factor de crecimiento transformante; TNF-α: factor de necrosis tumoral; tPA: activador del plasminógeno; VCAM: moléculas de adhesión de células vasculares; β-TG: β-tromboglobulina; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad compleja con numerosos factores de riesgo entre los que destaca la hipercolesterolemia. Esta situación ocurre por un desajuste en la homeostasis del colesterol corporal producida por un mayor aporte dietético, una menor captación tisular, una mayor síntesis endógena y cambios en la eliminación hepatoiliar de esta molécula. Los efectos beneficiosos de la sustitución de una dieta rica en grasa saturada y colesterol por otras ricas en grasas insaturadas han sido ampliamente estudiados. La grasa de la dieta, tanto en cantidad como en calidad, condiciona determinadas modificaciones fisiológicas que afectan

vascular risk, are modulated by dietary fatty acids; n-3 fatty acids strongly inhibits platelet aggregation and activate thrombolytic processes.

(Nutr Hosp 2001, 16:78-91)

Key words: *Atherosclerosis. Cardiovascular disease. Monounsaturated fatty acids. Polyunsaturated fatty acids.*

directamente a la patología vascular. Una alta ingesta de lípidos o de energía provoca un aumento en el colesterol y en los triglicéridos plasmáticos, lo que implica un aumento del tamaño o número de las partículas de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y QM (quilomicrones), que favorecen el desarrollo de la enfermedad.

Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que un alto contenido de grasa saturada en la dieta origina un incremento de la concentración de colesterol plasmático y de colesterol-LDL (LDLc), mientras que la sustitución de esta grasa por otra poliinsaturada provoca un descenso de dichas concentraciones. Muchos trabajos concluyen que al sustituir la grasa saturada de la dieta por ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) n-6 se obtienen efectos hipocolesterolémicos similares¹. Otros estudios muestran que los MUFA no producen cambios en el colesterol plasmático² o incrementan el colesterol-HDL (HDLc)³, en comparación con los PUFA n-6 que provocan un descenso. El aceite de pescado, rico en PUFA n-3, reduce la concentración de triglicéridos en plasma, a la vez que aumenta discretamente el HDLc. En cambio, este tipo de aceite se ha asociado con incrementos en las concentraciones de LDLc. Sin embargo, estos efectos dependen en gran medida de las dosis y tipo de aceite de pescado empleados en el experimento, ya que algunos de ellos, escasamente purificados, contienen cantidades elevadas de colesterol. Los resultados encontrados en la literatura científica siguen siendo contradictorios, de manera que se sigue cuestionando el papel de la grasa de la dieta en la enfermedad cardiovascular (ECV)⁴.

Las modificaciones debidas a la oxidación de las LDL desempeñan un papel importante en el inicio y progresión de la aterosclerosis; estas modificaciones se deben principalmente a la peroxidación de los ácidos grasos insaturados. La presencia de PUFA en las partículas lipoproteicas supone una mayor susceptibilidad a la oxidación, ya que esos ácidos grasos poseen mayor número de dobles enlaces sensibles al ataque de los radicales libres.

Las lesiones ateroscleróticas provocan una respuesta celular y molecular específica, mediada por macrófagos y por linfocitos T, entendiéndose como una enfermedad inflamatoria⁵. El proceso de aterogénesis es mucho más que una acumulación de lípidos en la pared arterial, como se ha considerado a lo largo de la historia. A pesar de los cambios en el estilo de vida y el continuo uso de nuevos fármacos para reducir las concentraciones de colesterol plasmático⁶, la ECV continúa siendo la principal causa de muerte en los Estados Unidos, Europa y parte de Asia⁷.

El tipo de grasa de la dieta puede influir directa o indirectamente sobre los factores mediadores de la respuesta inmune relacionados recientemente con la ECV. En esta revisión pretendemos evaluar si realmente los ácidos grasos (MUFA y PUFA) de la dieta influyen sobre el desarrollo de la aterosclerosis; por un lado, sobre el metabolismo lipídico y la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas, y por el otro, sobre la funcionalidad vascular y la respuesta inmune.

Influencia de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados sobre el desarrollo de la lesión aterosclerótica

El desarrollo de la placa de ateroma ha sido y es motivo de discusión en la literatura científica. El proceso aterosclerótico ocurre principalmente en tres etapas, siendo difícil determinar donde acaba una y empieza otra. El inicio del proceso o primera etapa, es la disfunción del endotelio vascular, que consiste en un aumento de la permeabilidad y una migración y adhesión de leucocitos; esto permite la entrada de las lipoproteínas y otros componentes plasmáticos en la pared arterial. La siguiente etapa es de progresión de la placa, en donde hay una deposición de lípidos, formación de células espumosas y procesos oxidativos, lo que lleva a la formación de una estría grasa. La formación de una capa fibrosa se puede considerar como la tercera etapa; en ésta tiene lugar una proliferación de las células del músculo liso hacia la íntima, con secreción de sus productos metabólicos y respuesta inflamatoria. Por último, la progresión de la placa origina la aparición de lesiones avanzadas como calcificación, necrosis y trombosis. Cada una de las etapas anteriores está regulada por la actuación de moléculas vasoactivas, factores de crecimiento y citoquinas, mediadores de la respuesta inmune.

El tipo de grasa de la dieta puede influir, directa o indirectamente, sobre algunos de estos factores mediadores de la respuesta inmune. Los ácidos grasos de la dieta afectan de manera importante a la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas, lo que también influye sobre la activación de moléculas de adhesión y otros factores inflamatorios. Por otro lado, se han publicado varios trabajos que demuestran un efecto directo de los ácidos grasos sobre la expresión génica de muchos de estos factores. Aunque no hay que olvidar que la presencia de sustancias de carácter

antioxidante presentes en los aceites utilizados en algunos estudios pueden enmascarar el verdadero efecto de los ácidos grasos por sí mismos. A continuación se detallan los procesos involucrados en la formación de las placas ateroscleróticas y el papel que tienen los lípidos y sus derivados oxidados en ellos.

Disfunción endotelial

Los primeros cambios que preceden a la formación de las lesiones ateroscleróticas tienen lugar en el endotelio vascular. Estos cambios son el incremento de la permeabilidad a las lipoproteínas y otros constituyentes del plasma, la activación de la adhesión molecular de los leucocitos y la migración de los mismos a través del endotelio vascular.

Las células del endotelio vascular actúan como barrera para el transporte de lipoproteínas desde el plasma hasta la íntima de la pared arterial, donde las lipoproteínas como LDL, IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), VLDL, QMr (quilomicrones remanentes) y lipoproteína a (Lp(a)) se acumulan y conducen al desarrollo de la aterosclerosis. Las investigaciones realizadas en este sentido indican la importancia de determinados factores como son: la permeabilidad de la pared arterial, el incremento de las lipoproteínas en el plasma, el menor tamaño de las partículas y la alta presión sanguínea.

Función de las lipoproteínas

Se acepta universalmente que altos niveles de LDL en plasma constituyen un importante factor de riesgo de ECV. En cambio, el mecanismo por el que la lipoproteína entra en la pared arterial no está totalmente claro. Los factores determinantes para la entrada de LDL en la íntima han sido recogidos en varias revisiones; hipertensión, tabaquismo, predisposición genética, menor tamaño de LDL, daño mecánico e inmunológico, incremento de permeabilidad en los sitios susceptibles de aterosclerosis e incremento de los niveles de LDL plasmática. Es importante tener en cuenta que la concentración de LDL en la superficie luminal puede aumentar en áreas donde la velocidad del flujo sanguíneo es menor y donde la permeabilidad de la capa endotelial está incrementada, favoreciéndose el flujo de LDL hacia la íntima.

El receptor de LDL (LDL-R) es el mayor receptor celular para la LDL nativa. Su regulación se da principalmente a nivel transcripcional y está controlado por la concentración de colesterol libre (CL) en la célula. Algunos mediadores inflamatorios como las citoquinas y los factores de crecimiento también pueden promover la unión y captación de la LDL. Entre estos mediadores se incluyen el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1)⁸. Algunos de estos mediadores, como TNF- α e IL-1, afectan la regula-

ción transcripcional de los genes de LDL-R a nivel del promotor. De cualquier manera es poco probable que la activación por citocinas de los LDL-R provoque la acumulación de colesterol, ya que ni el TNF- α ni la IL-1 pueden predominar sobre la actividad inhibidora del LDL-R provocada por el colesterol exógeno.

La adición de LDL a las células vasculares provoca una respuesta mediada por el LDL-R. Por ejemplo, la LDL fue mitogénica para las células endoteliales y las del músculo liso en un estudio de Scott-Burden⁹. Por otro lado, en algunos trabajos se observó que el efecto mitogénico de la LDL era nutricional, como resultado de la provisión de colesterol y ácidos grasos esenciales (araquidónico y linoleico) necesarios para el crecimiento y funcionamiento celular¹⁰. La LDL también puede estimular directamente la producción de PDGF en las células endoteliales¹¹.

Desde hace tiempo se mantiene el debate sobre si niveles elevados de triglicéridos (TG) en plasma, o lo que es lo mismo niveles elevados de VLDL e IDL, suponen un factor de riesgo independiente para la ECV. En un trabajo realizado por Havel¹² se establecieron varias razones por las que estas lipoproteínas debían ser consideradas como potencialmente aterogénicas: en primer lugar, su alto contenido en TG, ésteres de colesterol (CE) y apoE se relacionan con un rápido desarrollo de la estría grasa y posterior formación de la placa de ateroma, hecho demostrado en animales de experimentación. En segundo lugar, la acumulación de QM y VLDL remanentes en la disbetalipoproteíemia familiar causada por una mutación en la apoE, provoca el desarrollo prematuro de la enfermedad ateroesclerótica al estar impedida la captación y eliminación de estas lipoproteínas por su receptor, lo que ocasiona un aumento de su concentración y del tiempo de circulación en el plasma. Por lo que la enfermedad ateromatosa está asociada con un incremento de las VLDL y de las IDL.

Zilversmit¹³ propuso la consideración de las lipoproteínas postprandiales ricas en TG y sus remanentes como potencialmente aterogénicas. En un estudio reciente, tras incubar QMr aislados de sujetos hiperlipidémicos con tiras de aorta de conejo durante 2 h, se observó una menor vasorrelajación en respuesta a la acetilcolina en el tejido aórtico. Por tanto, los QMr pueden provocar una disfunción endotelial importante en la enfermedad coronaria.

Mamo y Wheeler¹⁴ estudiaron la acumulación de QMr y LDL en la pared arterial de conejos después de una inyección intravenosa de QM de rata marcados y LDL humana o de conejo. Los QMr se acumularon en la pared arterial de la misma manera que la LDL. Este mismo estudio mostró que el principal sitio de acumulación de las lipoproteínas fue las células del músculo liso (SMC) de la media y no en la íntima.

El mecanismo de actuación de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) sobre los QMr fue descrito por Mulder¹⁵. Esta enzima favorece la unión de los QM a los proteoglicanos heparan sulfato ejerciendo de puente entre la lipoproteína y las células endoteliales. Otra molécula que une los QM con las células endoteliales es la apoE, que hace de puente con la LPL. Se ha comprobado la presencia de elevados niveles de lipoproteínas con apoE en el interior celular al favorecer su unión a los proteoglicanos heparansulfato.

Una vez visto el papel que desempeñan las lipoproteínas en las primeras etapas de formación de la placa de ateroma, vamos a considerar la influencia que tiene la grasa de la dieta sobre estas partículas. La calidad lipídica de la dieta puede afectar al metabolismo lipoproteico, alterando las concentraciones de estas partículas en sangre, permitiendo un mayor o menor reclutamiento de las mismas en la pared arterial. La sustitución de grasa saturada por otras mono o poliinsaturadas en la dieta origina descensos significativos de los niveles de colesterol plasmático y LDLc, hecho ampliamente aceptado y que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro último trabajo realizado en conejos con aterosclerosis experimental¹⁶. Sin embargo, existe una gran controversia en cuanto al efecto de los distintos ácidos grasos insaturados. La influencia de los MUFA de la dieta sobre los lípidos plasmáticos no está clara. En el pasado, estos ácidos grasos se consideraban neutros en cuanto a su efecto sobre las lipoproteínas plasmáticas. En cambio, investigaciones recientes sugieren que los MUFA pueden tener un efecto favorable sobre las concentraciones lipídicas en sangre, así como sobre la ECV¹⁷. Principalmente debido a un incremento de HDLc y a una caída en los niveles de colesterol total CT y LDLc¹⁸. El consumo de dietas ricas en aceite de oliva también se ha asociado a descensos en la concentración de TG¹⁹. Aunque existen estudios que llegan a conclusiones contradictorias como es el de Chang²⁰, que ha encontrado un incremento del VLDLc y los VLDL-TG tras el consumo de una dieta alta en MUFA.

El efecto de los PUFA n-6 en la dieta sobre las lipoproteínas también ha sido y es motivo de discusión científica. Varios trabajos afirman que las dietas ricas en PUFA n-6 disminuyen las concentraciones de CT, HDL y LDL²¹. El descenso en la concentración de HDL parece estar relacionado con una mayor degradación de la misma a nivel hepático, favoreciéndose el transporte inverso del colesterol²².

La acción principal de los PUFA n-3 en humanos es la reducción de la concentración de TG en plasma²³. Eso mismo ocurre en otras especies animales; por otra parte, *in vitro* se observa la incorporación de los PUFA n-3 células hepáticas y del intestino²⁵. Sin embargo, los datos de los muchos estudios realizados hasta hoy carecen de consistencia, ya que existen muchas diferencias entre dosis y composición del aceite

de pescado utilizado, entre la edad y el estado de salud de los sujetos del estudio y entre las concentraciones plasmáticas de lípidos y la duración del estudio. Así como tiene una gran influencia la presencia de otros factores de la dieta como es el colesterol, los ácidos grasos saturados y los PUFA n-6²⁶.

Importancia de las lipoproteínas oxidadas

Muchos estudios *in vitro* e *in vivo* señalan que la oxidación de las lipoproteínas puede ayudar al reclutamiento de los monocitos en la pared arterial induciendo su activación y adhesión. Al enfrentar *in vitro* células del endotelio vascular con LDL oxidadas parcialmente (LDLmox) se observó un incremento de la unión de los monocitos a las células endoteliales²⁷ y una mayor producción de activadores de monocitos como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), el factor estimulante de las colonias de monocitos (MCSF) y la proteína G²⁸. La LDLmox también induce la síntesis de MCP-1 por las células del músculo liso. El lípido de las LDLmox responsable de estos efectos parece ser el ácido araquidónico oxidado de los fosfolípidos (FL) de la partícula. El metabolito de este lípido, el ácido epoxieicosatrienoico, también promueve la adhesión de los monocitos. En las estrías grasas se han encontrado niveles elevados de RNAM de MCSF y MCP-1²⁹. Recientemente se ha demostrado que el MCP-1 induce la actividad del factor tisular (TF) en la superficie de las células del músculo liso (SMC), lo que podría provocar el avance en el desarrollo de la enfermedad³⁰.

De igual manera, la LDL altamente oxidada (LDL-Lox) también media la unión de monocitos y neutrófilos a los capilares³¹. Esta unión parece estar mediada por los lípidos y los leucotrienos. Por otro lado, se ha encontrado un incremento de los niveles de P-selectina en las lesiones ateroscleróticas³². La LDLox *in vitro* provocó la liberación de P-selectina y se favoreció la unión de neutrófilos y monocitos³³. Sin embargo, en estos estudios la presencia de neutrófilos en las lesiones era escasa, lo cual puede ser debido a la falta de moléculas activadoras de neutrófilos.

La LDLox por sí misma puede atraer a los monocitos e inhibir la migración de los macrófagos que se localizan en áreas específicas de la pared arterial³⁴. De esta forma, se observó que la LDL glicosilada podía atraer por sí misma a los monocitos y activar a las células del endotelio vascular *in vitro*, provocando la unión de los monocitos³⁵.

Es conocido que la resistencia a la oxidación lipídica de las lipoproteínas puede ser modificada por el perfil de ácidos grasos en la dieta y por su contenido en antioxidantes. Parthasarathy y cols.³⁶ observaron que las fracciones de VLDL y LDL aisladas de animales alimentados con aceite de oliva fueron mucho más resistentes a la oxidación que las de aquellos alimentados con aceite de girasol. Además la generación de dienos conjugados fue significativamente menor

en la LDL del grupo de oliva. A su vez, esta LDL incubada con células endoteliales fue menos degradada por los macrófagos. Desde entonces numerosos equipos de investigación han estudiado si realmente una dieta rica en MUFA previene la modificación oxidativa de las lipoproteínas más que una rica en PUFA, generando lipoproteínas de marcada resistencia a la oxidación.

De hecho, Aviram y cols.³⁷ observaron que la LDL incubada con ácido oleico era menos oxidada que otra incubada con ácido linoleico o araquidónico. En un trabajo reciente realizado en hamsters se ha observado un incremento de la fase de retraso y una menor formación de dienos conjugados en las LDL aisladas de los animales sometidos a una dieta suplementada con ácido 18:1 *cis* y *trans*, junto a una mayor concentración de α -tocoferol en dichas partículas. En nuestro equipo de investigación hemos demostrado que el consumo de una dieta rica en aceite de oliva virgen o refinado en conejos con aterosclerosis experimental protege a las partículas de LDL frente a la oxidación¹⁶. Igualmente los últimos estudios realizados en pacientes hipercolesterolémicos han concluido que partículas de LDL ricas en ácido oleico y pobres en PUFA, tras ingerir una dieta rica en aceite de oliva, son más resistentes frente a la oxidación³⁸. Por lo que el ácido oleico protege a la LDL por sí mismo frente a la oxidación.

Muchos estudios sugieren que la sustitución de la grasa saturada de la dieta por PUFA n-3 provoca una mayor susceptibilidad de la LDL a ser oxidada. En los humanos la susceptibilidad a la oxidación de la LDL está muy correlacionada con el estado de desarrollo de la estenosis coronaria. Los efectos adversos de los PUFA n-3 en la oxidación de la LDL *in vitro* no ocurren *in vivo*, de esta forma se puede explicar el efecto protector de los PUFA n-3 frente a la aterosclerosis. En un trabajo reciente se ha observado un menor desarrollo de lesiones ateroscleróticas en el tejido aórtico de conejos WHHL alimentados con 1,5 ml/kg peso de aceite de pescado, a pesar de una mayor susceptibilidad a la oxidación en comparación con el consumo de aceite de oliva³⁹. Asimismo, en un estudio del efecto de diferentes ácidos grasos sobre cultivos de células endoteliales y su posible influencia sobre la peroxidación lipídica de la LDL, se ha observado un incremento significativo en la peroxidación de LDL mediada por células suplementadas con PUFA, lo que indica que el alto grado de insaturación de las series n-6 y n-3 puede acelerar la peroxidación de la LDL y agravar el proceso aterosclerótico.

Los estudios realizados por nuestro grupo de investigación en un modelo de aterosclerosis experimental en conejos, coinciden con los anteriores. De manera que el enriquecimiento de la LDL con PUFA n-3 provoca una mayor susceptibilidad a la oxidación en la misma, en comparación a los PUFA n-6 y MUFA¹⁶. Pero además hemos observado que las modificaciones oxidativas de las LDL con alto porcentaje de PUFA

n-3 en pacientes con patología vascular periférica, pueden ser reducidas por el consumo simultáneo de aceite de oliva virgen extra. Ya que se ha demostrado una menor captación por macrófagos y una menor movilidad electroforética de las LDL del grupo de pacientes que ingirieron diariamente 40 g de aceite de oliva virgen extra junto a un suplemento de 16 g de aceite de pescado durante 3 meses, en comparación a un grupo control de pacientes sin tratamiento dietético^{23, 24}.

Otros estudios^{23, 40} destacan el importante papel que puede tener la presencia de compuestos con carácter antioxidante en la fracción insaponificable de los aceites vegetales. Se ha observado una menor susceptibilidad a la oxidación de la LDL de pacientes normolipémicos al comparar el consumo de aceite de oliva virgen extra frente al de aceite de girasol alto en oleico. Se han estudiado compuestos como el tirosol, cumarina, oleuropeínas y bifenoles que protegen la LDL frente a la oxidación⁴¹. Estos resultados abren una nueva línea en la investigación de la aterosclerosis, destacando el papel protector que puede desempeñar la presencia de sustancias antioxidantes naturales, principalmente polifenoles y tocoferoles, presentes en la fracción insaponificable del aceite de oliva virgen extra, sobre el desarrollo de las ECV.

Efecto de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados sobre las moléculas de adhesión

Los niveles de las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1), que permiten una adhesión firme de los monocitos a la superficie vascular, se elevan en el endotelio vascular en las primeras etapas de la aterosclerosis en animales alimentados con dietas ricas en colesterol⁴². En tratamientos del endotelio vascular con lisofosfatidil colina y con ácido 13-hidroperoxioctadecanoico⁴³ se han encontrado contenidos de VCAM-1 elevados. El tratamiento prolongado con LDLmox provocó niveles mayores de otras moléculas de adhesión monocitaria en humanos⁴⁴.

En los últimos años numerosos grupos de investigación han estudiado el posible efecto de los ácidos grasos sobre los niveles de las moléculas de adhesión y su influencia en el desarrollo de la aterosclerosis. Se ha publicado que el ácido docosahexaenoico (DHA) disminuye significativamente la expresión de las moléculas de adhesión intracelulares (ICAM-1), VCAM-1 y E-selectina en cultivos de células endoteliales humanas⁴⁵. En este trabajo el ácido eicosapentaenoico (EPA) no mostró ningún efecto, hecho que es discutido en la literatura ya que se ha demostrado efectos de ambos, EPA y DHA, sobre la expresión de los mRNA de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC). A su vez Khalifoun y cols.⁴⁶ observaron que ambos ácidos grasos inhibían la adhesión de linfocitos de sangre periférica a HUVEC *in vitro*, aunque el DHA mostró un efecto inhibitorio más potente.

Los estudios realizados en humanos muestran efectos similares a los realizados *in vitro* y anteriormente descritos. Hughes y cols.⁴⁷ fueron los primeros que demostraron que un suplemento de aceite de pescado en la dieta de humanos sanos provocó un descenso significativo de la expresión de ICAM-1 y del antígeno-1 leucocitario en células mononucleadas de sangre periférica, aunque no está claro si este hecho afecta al proceso de adhesión celular. En un interesante trabajo realizado en mujeres y hombres de una comunidad religiosa que fueron sometidos, durante 4 períodos consecutivos de 5 semanas, a dietas que diferían en su perfil lipídico según su contenido en SFA, MUFA o PUFA n-6 y n-3 se observó que la adhesión de monocitos a HUVEC inducida por la LDL no se afectaba por los PUFA n-3 de la dieta, en cambio era menor en el período MUFA⁴⁸. Esta discrepancia en los resultados puede ser debida a que en el primer experimento se usó aceite de pescado encapsulado, mientras que en el segundo aumentó el consumo diario del aceite sin encapsular. El trabajo realizado en pacientes con ECV por Johansen y cols.⁴⁹ mantiene que la mayor susceptibilidad a la oxidación de los PUFA n-3 puede originar compuestos oxidantes y provocar un incremento en la respuesta inflamatoria a través del factor nuclear κ B (NF κ B) que modula la expresión de la E-selectina y de la VCAM-1. Mazierec y cols.⁵⁰ obtuvieron resultados similares en trabajos *in vitro* con fibroblastos humanos incubados con distintos ácidos grasos. Por lo que la administración de PUFA n-3 debe ir acompañada de sustancias antioxidantes como la vitamina E.

Se han propuesto tres posibles mecanismos para explicar el efecto de los Pufa n-3 sobre la expresión de las moléculas de adhesión. El primero es a través de la alteración de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico, ya que son los activadores de las citocinas que estimulan la adhesión celular. El enriquecimiento de PUFA n-3 en las membranas celulares conlleva a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas E₂ y leucotrienos B₄ ampliamente aceptados como promotores del proceso inflamatorio⁵¹.

En segundo lugar los PUFA n-3 pueden influir directamente sobre la expresión génica de muchos factores mediadores de la respuesta inmune. Los ácidos grasos de la dieta y sus metabolitos pueden regular la activación de los factores de transcripción, mediante fosforilación, modificación proteolítica o unión covalente alterando la expresión génica. La expresión génica de las citocinas y de las moléculas de adhesión está regulada por el NF κ B, de manera que la fosforilación del mismo por la proteincinasa C y la consecuente disociación de su inhibidor, el I κ B, da lugar a la activación de citocinas como la IL-2 e IL6, y de moléculas de adhesión como la ICAM-1⁵².

Por último, se ha demostrado que los PUFA n-3 pueden influir sobre la producción de óxido nítrico (NO), ya que disminuye la expresión del TNF α a través del factor de transcripción NF κ B, inhibiéndose por tanto la estimulación de VCAM-1 e ICAM-1⁴³. El

NO presenta una acción redox por la que interacciona con los radicales libres y, dependiendo de su concentración, puede provocar una inducción o una inhibición⁵³ de la peroxidación lipídica. Numerosos estudios han destacado el importante papel que tiene el NO en el desarrollo de la aterosclerosis; así, algunos investigadores han comprobado que la hipercolesterolemia provoca un descenso del mismo, lo que puede contribuir a la entrada de los monocitos en el endotelio vascular. Por ejemplo, el tratamiento de conejos con el éster metílico de la L-nitroso arginina, un antagonista del NO, incrementó la entrada de monocitos en la pared arterial en especial en las zonas de los vasos de bajo flujo donde se localizan mayoritariamente las lesiones⁵⁴. Por otro lado, se observó que un tratamiento oral con arginina, sustrato para la NO sintasa, inhibió la formación de estrías grasas en animales alimentados con dietas ricas en colesterol⁵⁵. En un estudio reciente realizado en individuos con superproducción de NO (síndrome de Bartter y Gitelman), se ha comprobado una menor susceptibilidad a la oxidación *in vitro* de la LDL aislada de estos pacientes, lo que sugiere el posible papel protector del NO en el desarrollo de la aterosclerosis⁵⁶.

Numerosos trabajos han demostrado que el aceite de pescado en la dieta aumenta la producción de NO por los macrófagos⁵⁷. Se ha encontrado un incremento de metabolitos de NO en la orina de humanos sanos tras el consumo diario de 5 g de un concentrado de aceite de pescado durante 3 semanas. Por el contrario otros trabajos aseguran un efecto neutro⁵⁸ o inhibitorio de los PUFA n-3 sobre la producción de NO, debido a un efecto inhibitorio del DHA sobre la transcripción de la enzima NO-sintasa y la acumulación de su mRNA⁵⁹. A pesar de todo, parece estar más ampliamente aceptado el posible efecto estimulador de la producción de NO por el aceite de pescado.

La menor incidencia de ECV en los países mediterráneos y la tendencia a considerarla como una enfermedad inflamatoria, ha llevado a estudiar la influencia de los MUFA sobre el sistema inmune, aunque en este sentido son pocos los estudios realizados. Los trabajos de Mata y cols.⁴⁸ y De Caterina y cols.⁴⁵ anteriormente comentados, mostraron efectos de los MUFA similares a los del DHA, ya que descendía la expresión de la VCAM-1. También los niveles de expresión de las moléculas de adhesión CD2 e ICAM-1 descendieron en linfocitos de ratas alimentadas con aceite de oliva y de pescado⁶⁰. Yaqoob y cols.⁵² observaron un descenso significativo de la expresión de VCAM-1 en los monocitos de hombres sanos de mediana edad que habían consumido una dieta rica en aceite de oliva. Igualmente se ha encontrado una menor expresión de VCAM-1 *in vitro*, después de incubar HUVEC con oleato sódico, junto a menores niveles de su RNAm. La presencia de oleato en el medio también inhibió la activación del NFκB tras alterar la composición de los fosfolípidos de membrana celulares incrementando el contenido de ácido oleico y dis-

minuyendo la proporción de saturados (palmítico y esteárico)⁶¹.

Estos estudios ponen de manifiesto el papel que desempeñan las lipoproteínas y los ácidos grasos en la captación de los monocitos por el endotelio vascular. De hecho estas partículas pueden estimular la quimiotaxis de los monocitos y activar su captación por el endotelio vascular. La interacción de las lipoproteínas con el endotelio y con las SMC en la íntima quizás tenga un papel importante en la captación de los monocitos antes de que éstos entren en la pared. De esta forma los lípidos de la dieta, tal y como hemos indicado antes, pueden alterar el metabolismo de las lipoproteínas y, por tanto, ejercer un efecto sobre el inicio de la lesión aterosclerótica. Por otro lado, pueden influir directamente sobre la expresión de las moléculas de adhesión que permiten la entrada de los monocitos en el endotelio vascular.

Formación de estrías grasas

El inicio de la formación de la estría grasa consiste en la captación y acumulación de lípidos en monocitos y macrófagos que terminarán formando las células espumosas. Este proceso está acompañado por la migración de SMC, la activación de las células T y la adherencia y agregación plaquetaria.

La formación de células espumosas puede tener un efecto positivo y negativo en la aterogénesis: las células espumosas son secuestradoras potenciales de los lípidos bioactivos; sin embargo, está en discusión la captación de los productos de oxidación lipídica y la estimulación de la producción de citocinas por las SMC. Haberland y cols.⁶² describieron la influencia de diferentes lipoproteínas sobre la formación de células espumosas. Ambos, macrófagos y SMC, acumulan colesterol de una manera incontrolada hasta formar las células espumosas, aunque las SMC lo hacen en menor grado. El consumo elevado de colesterol dio lugar a una interacción colesterol-fosfolípidos en las membranas de las SMC, provocando una alteración en la bicapa lipídica debido a la gran saturación con colesterol. Estas alteraciones en la estructura y organización de las SMC pueden tener un papel importante en la acción de estas células en el desarrollo aterosclerótico.

La acumulación de colesterol en los macrófagos procedente de lipoproteínas ricas en TG, como son las VLDL y los QM, ha sido ampliamente discutida en la literatura científica. Numerosos estudios han demostrado la captación por macrófagos de VLDL aisladas de sujetos normales y su competencia con las VLDLβ (ricas en colesterol y apoE después de una dieta rica en grasa)⁶³. Hace algunos años se demostró que la VLDL de sujetos normotriglicéridémicos no fue captada, mientras que la obtenida de sujetos hipertriglicéridémicos sí lo fue. Estas últimas pueden unirse a la protrombina, que es activada a trombina y puede modificar algunas apolipoproteínas, permitiendo el reconocimiento por los macrófagos. Mazzone y cols.⁶⁴ ob-

servaron una acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos provocada por la VLDL acetilada.

La oxidación de la LDL provoca una alteración de la misma que permite el reconocimiento por los receptores "scavenger" de los macrófagos, llevando a la formación de las células espumosas. El clásico receptor "scavenger" de los macrófagos ha sido clonado y secuenciado, y se ha demostrado su importancia en la formación de las células espumosas en estudios realizados con cultivos celulares⁶⁵.

El reconocimiento de la LDLox por los receptores "scavenger" de los macrófagos está asociado a la pérdida del residuo de lisina de la apo B100 junto a algunas modificaciones del mismo (reacciones con malondialdehído y anhídrido acético) que lo convierten en un ligando perfecto para estos receptores. Además, la peroxidación lipídica genera la formación de grupos carbonilo que se unen covalentemente a los grupos amino de los residuos de lisina. Todo está apoyado con la demostración de que los receptores "scavenger" captan una gran variedad de proteínas modificadas por los productos de oxidación lipídica generados especialmente por el ácido araquidónico⁶⁶. La naturaleza de estos productos de oxidación que reaccionan con los residuos de lisina está profusamente descrita.

La fagocitosis es otro mecanismo por el que los macrófagos pueden acumular colesterol. Cuando la LDL se oxida con cobre o con hipoclorito es captada por los macrófagos mediante fagocitosis, permitiendo la formación de las células espumosas. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos frente a proteínas o lípidos oxidados que pueden unirse a la LDLox formando un complejo anticuerpo-lipoproteína que puede ser captado por los macrófagos.

Aunque la acumulación de lipoproteínas en la pared arterial tiene lugar preferentemente en los macrófagos, también las SMC arteriales pueden llegar a formar células espumosas. La ausencia de receptores "scavenger" en estas células hace más difícil el entendimiento de los mecanismos por los que acumulan ésteres de colesterol. Varios autores sugieren un mecanismo independiente del LDL-R, como por ejemplo, pinocitosis, endocitosis adsorptiva no específica, o posiblemente mediante una captación a través de un receptor de baja afinidad aún no conocido. Se han identificado otros receptores de la LDLox en los macrófagos y en las SMC, como es el CD 36, aunque aún no son conocidos⁶⁷. Otro mecanismo posible es la transferencia directa de ésteres de colesterol a las SMC desde las lipoproteínas sin una captación previa mediada por las apoproteínas⁶⁸.

La acumulación de LDLox en las células espumosas inhibe la actividad de las enzimas lisosómicas ya que tan sólo un 50% de ésta es degradada. Además, la actividad lisosómica de algunas células espumosas parece ser deficiente puesto que se ha encontrado apolipoproteína B100 intacta en los lisosomas después de incubar durante 24 h un cultivo de macrófagos con LDLox⁶⁹.

La activación de las células T es otro mecanismo que interviene en la formación de la estría grasa. Numerosos estudios, tanto en animales como en humanos, han demostrado que estas células son activadas en presencia de la LDLox o de sus productos. Wuttge y cols.⁷⁰ comprobaron que las células T se activan en ratones reconociendo diferentes derivados de la oxidación lipídica.

Además de las LDLox, los factores implicados en la formación y activación de las células espumosas son el M-CSF, la IL-1 y el TNF α . A su vez, la activación de las células T está mediada por el TNF α y la IL-2. Las SMC de las arterias migran, se diferencian hacia células de tipo fibroblasto y se multiplican por el PDGF, FGF-2 y el factor de crecimiento de transformación blástica β (TGF- β). Todos estos procesos, junto con la adherencia y agregación plaquetaria, activados por integrinas, selectinas P, fibrina, tromboxano A₂, factor tisular y los factores de adherencia y migración de los leucocitos, anteriormente señalados, conducen a la formación de estrías grasas. El efecto de los lípidos de la dieta sobre estos factores se describe en el siguiente apartado, ya que muchos de ellos también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la capa fibrosa de la lesión ateromatosa.

Desarrollo de la capa fibrosa

La formación de la capa fibrosa en las lesiones ateroscleróticas conlleva la migración de las SMC. La proliferación y migración de estas células da lugar a un importante avance en el desarrollo de la aterosclerosis, ya que supone un aumento de tamaño de la lesión y una disminución en el grosor de la capa media. Un gran número de citocinas y de factores de crecimiento regulan estos procesos. Principalmente se pueden citar: PDGF, FGF, IL-1 n, IL-6, TNF α y factor de crecimiento epidémico ligado a la heparina (HB-EGF).

Varios autores han estudiado la influencia de las lipoproteínas oxidadas y sus productos derivados sobre estos factores reguladores de la proliferación celular. Se ha observado que la lisofosfadil colina, un producto de oxidación, incrementa los niveles de RNAm de PDGF y HB-EGF, en las células endoteliales, SMC y macrófagos. La LDLox, así como los lípidos oxidados y en general los aldehídos, incrementan la producción de TL-1 β por los monocitos⁷¹. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la LDLox puede inhibir la inducción del RNAm de algunos genes. Los niveles de RNAm para PDGF, IL-1 β , TNF α , IL-6 y HB-EGF están elevados en las lesiones⁷². A pesar de estos resultados, es necesario aclarar que la presencia de estas citocinas no garantiza su actividad, ya que algunas pueden estar unidas a la matriz en forma inactiva.

El contenido de la matriz en la placa aterosclerótica está regulado por el balance entre la síntesis de proteínas en la matriz extracelular por las células del músculo liso y su degradación por las metalo-proteasas.

La síntesis de moléculas de la matriz está regulada por varios factores: TGF β , TNF α e IL-1; al menos dos de ellos aparecen elevados en las lesiones. Se discute si la síntesis de IL-1 está incrementada por la LDLox y los productos de oxidación lipídica. Muchos estudios revelan que la degradación de la matriz se ve afectada por el TNF α y la IL-1 β , ya que activan a las metaloproteasas sin afectar a sus inhibidores⁷³; la degradación de la matriz está asociada a los macrófagos. Estudios recientes muestran que la LDLox puede incrementar los niveles de RNAm de las metaloproteasas en las SMC, mientras que dietas bajas en lípidos pueden reducir la expresión y actividad de estas enzimas⁷⁴.

Los resultados encontrados en la literatura científica sobre la influencia de los lípidos de la dieta en la producción de citocinas y factores de crecimiento importantes en el desarrollo tanto de estrías grasas como de capa fibrosa, son diferentes sin llegar a conclusiones contundentes. Robinson y cols.⁷⁵ demostraron que los linfocitos de ratones alimentados con dietas ricas en aceite de pescado producían niveles inferiores de mRNA de TL-1 β que aquellos alimentados con sebo de ternera. Este efecto parece estar asociado a una inhibición de la transcripción génica de la citocina, aunque se desconoce el mecanismo molecular. En un interesante estudio de Fernandes y cols.⁷⁶ se obtuvieron diferentes efectos del aceite de pescado de la dieta sobre la expresión del TGF- β 1 en diferentes órganos. De manera que la expresión de su mRNA fue menor en riñón pero aumentó en el bazo, en comparación con lo ocurrido en otros animales alimentados con aceite de maíz. Los efectos del ácido γ -linoléico son homogéneos en varios trabajos, en los que se habla de una supresión de la producción de IL-2 en las células en crecimiento⁷⁷.

Recientemente se ha publicado un trabajo que estudia la influencia de distintos lípidos de la dieta (aceites de coco, oliva, girasol y pescado) sobre la producción de citocinas en ratones como respuesta a un lipopolisacárido bacteriano. Las concentraciones de TNF- α , IL-1 β e IL-6 en plasma fueron menores en los animales alimentados con aceite de coco y de pescado que en los alimentados con girasol, mientras que las de IL-10 fueron mayores en el grupo que ingirió aceite de coco, sugiriendo que en comparación al aceite de girasol, el de coco y de pescado pueden ser útiles como terapia antiinflamatoria. El consumo de MUFA no afecta a los niveles de TNF α ⁷⁸. Mientras que los PUFA n-6 pueden ejercer una acción proinflamatoria, especialmente el ácido linoleico que parece tener un importante papel en la expresión génica de factores reguladores de la funcionalidad vascular, como son las citocinas, la actividad de los factores de transcripción endoteliales parece estar regulada por el balance entre el estrés oxidativo celular y el estatus antioxidante. El ácido linoleico se puede considerar como un ácido graso aterogénico ya que activa la expresión génica de las citocinas mediadoras de la respuesta inmu-

ne en la pared vascular al incrementar el estrés oxidativo. La sustitución del aceite de soja por uno de oliva en la base de emulsiones lipídicas para alimentación parenteral da lugar a una menor respuesta inflamatoria, según demuestra un estudio *in vitro* con linfocitos humanos donde se ha observado una menor producción de TNF α e IL-1 β en el grupo tratado con emulsiones de base oleica⁷⁹.

Por el contrario, otros trabajos demuestran un efecto neutro de los PUFA n-3 sobre estos factores de crecimiento y citocinas. Así, parece que la ingesta de tales lípidos no influye sobre el estado de la IL-10 ni sobre los niveles de RNAm de HB-EGF. En un estudio realizado en perros, la administración de una dieta suplementada con PUFA n-3, no afectó a la producción de IL-1, IL-6 ni TNF α (Kearns y cols., 1999). En cambio, estos lípidos pueden disminuir la expresión génica de PDGF y MCP-1, sin observarse cambios provocados por el consumo de PUFA n-6 ni de MUFA⁸⁰.

Lesiones avanzadas en la aterosclerosis

Necrosis y calcificación

La necrosis desempeña un papel importante en la ruptura de la placa y la calcificación reduce la flexibilidad de los vasos. La causa de muerte de los macrófagos en el núcleo de la placa aún no está totalmente clara. Hay evidencias de la existencia de muerte celular por apoptosis inducida por TNF- α . La LDLox es extremadamente letal para las células en división. Los tipos de células para los que la LDLox es letal en cultivos son los macrófagos, las SMC, los fibroblastos y las células endoteliales. Los lípidos responsables de esta toxicidad incluyen los productos de oxidación del colesterol y el hidroxinonenal⁸¹. La letalidad se ha asociado con la necrosis y apoptosis. Ambos procesos parecen ser el resultado de un incremento del flujo de calcio⁸².

La calcificación parece iniciarse cerca de las áreas de necrosis. Numerosos estudios sobre la calcificación vascular asemejan el proceso con el de la formación del hueso por osteoblastos⁸³. Este proceso se ha observado en cultivos de células de la pared arterial, en los que el sistema de oxisteroles puede inducir clones de las células de la pared arterial hasta formar una matriz calcificada.

Estos resultados sugieren que el núcleo necrótico en las lesiones ateroscleróticas puede ser un núcleo apoptótico y, a su vez, los lípidos oxidados pueden provocar apoptosis. Las membranas de las vesículas liberadas en el proceso de apoptosis y posiblemente algunos productos de oxidación pueden contribuir a la calcificación.

Numerosos estudios ponen de manifiesto los cambios provocados en el tejido aórtico en modelos de aterosclerosis, tanto en humanos como en animales. En monos verdes africanos se ha encontrado una gran

acumulación de cristales de colesterol, detectables microscópicamente. A su vez, se ha observado una acumulación de lípidos invisibles, extendida a lo largo del tejido aórtico de forma difusa.

La tendencia a la ruptura de la placa está relacionada con la cantidad de colesterol acumulado en el núcleo necrótico, lo que puede estar regulado por la oxidación lipídica. La ruptura parece comenzar en las áreas de entrada continua de monocitos, principalmente en los codos de los vasos sanguíneos. La actividad de las metaloproteasas es especialmente elevada en estas áreas, lo que origina una digestión parcial de la matriz que termina con la ruptura de la placa.

Recientemente, se ha observado en conejos alimentados con dieta hipercolesterolémica cambios ultraestructurales en la lámina elástica de la válvula aórtica en las primeras fases del desarrollo aterosclerótico, lo que podría desempeñar un papel importante en los siguientes estadios de la enfermedad, provocando una disfunción valvular⁸⁴. Por otro lado, en un modelo de aterosclerosis con conejos hipercolesterolémicos LDL-R deficientes se han detectado pequeñas placas en forma de circunferencia mediante ultrasonidos, mientras que por estudios de angiografía no se detectaba ningún grado de estenosis. Estos cambios se asociaron con el contenido de colesterol, por lo que sería de gran interés practicar análisis mediante ultrasonidos para detectar alteraciones histológicas en las primeras etapas de la enfermedad aterosclerótica⁸⁵.

En las distintas regiones de la aorta la susceptibilidad a la aterosclerosis es diferente; en el arco aórtico es mucho mayor que en las porciones descendentes. La arteria pulmonar también es muy susceptible al desarrollo de la aterosclerosis, en un grado comparable al del arco aórtico. Estas diferencias entre las distintas regiones arteriales se debe, según Schwenke⁸⁶, a las diferencias en el transporte y metabolismo de la LDL y a los cambios provocados en éstas por una dieta rica en colesterol, ya que la permeabilidad encontrada en el arco y en la arteria pulmonar es significativamente mayor a la del resto de regiones.

Procesos de trombosis arterial

Es evidente que la trombosis arterial contribuye a la génesis y a la complicación de la ECV. Estudios patológicos y epidemiológicos muestran una asociación significativa entre los procesos trombóticos o los niveles de los factores implicados en estos procesos y la morbilidad o riesgo de la enfermedad^{87, 88}. Pero la influencia de este proceso sobre la ECV se puede clasificar en tres niveles: la función plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis.

Función plaquetaria. Numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación existente entre la agregación plaquetaria y la ECV. Por un lado, un incremento de la agregación plaquetaria inducida por

ADP o trombina se ha asociado con el infarto de miocardio y con electrocardiografías indicadoras de isquemia. Otros trabajos demostraron que la activación plaquetaria, medida por la excreción urinaria de proteína β -tromboglobulina (β -TG), específica de las plaquetas, estaba asociada significativamente con el riesgo de ECV⁸⁹. De igual manera, el volumen plaquetario estaba aumentado en los casos de infarto de miocardio⁹⁰ y había evidencias de que cambios en el volumen plaquetario estaban asociados con el riesgo de infarto⁹¹.

Recientemente, la trombospondina se ha considerado como un factor importante en la adhesión y agregación plaquetaria. Se ha observado una sobreexpresión del mismo en las arterias dañadas por el desarrollo de una aterosclerosis experimental en conejos hipercolesterolémicos⁹².

La LDLox puede estimular las células endoteliales y los monocitos para producir factores tisulares que contribuyen a la formación de trombos tras la ruptura de la placa y la deposición espontánea de fibrina. Estos factores están presentes en la membrana plasmática de los macrófagos y de la placa⁹³. Estudios realizados por Aviram⁹⁴ demostraron que la agregación plaquetaria estaba elevada tras una incubación con LDLox, lo que parece deberse a un cambio en la fluidez de la membrana. A su vez, la agregación puede estar inducida por el factor de activación plaquetaria (PAF)⁹⁵ e inhibido por el producto de oxidación 8-epi-prostaglandina F2 alfa⁹⁶.

Coagulación y fibrinólisis. Los principales marcadores para evaluar la coagulabilidad de la sangre son el fibrinógeno, el factor VII (y otros factores de coagulación), la antitrombina III (AT-III), la liberación por la trombina del fibrinopéptido procedente del fibrinógeno, y los fragmentos de protrombina F_{1+2} . Mientras que el potencial fibrinolítico está marcado por el activador tisular del plasminógeno (tPA), el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), y algunos productos de degradación del fibrinógeno (D-dímeros); este último indicador refleja los estados de coagulación y fibrinólisis.

Los primeros estudios indicaban una fuerte asociación entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la actividad del factor VII de coagulación (FVIIc) con el riesgo de ECV. En algunas poblaciones también se ha vinculado la AT-III con el riesgo de ECV. Una baja actividad fibrinolítica se ha asociado con un mayor riesgo de ECV, por lo que el fibrinógeno se ha aceptado como un factor de riesgo de ECV independiente, mientras que los valores de PAI-1 y tPA no están totalmente reconocidos como factores de riesgo⁹⁷. Aunque recientemente se ha demostrado un incremento en la producción de PAI-1 en macrófagos procedentes de monocitos humanos y cargados de lípidos⁹⁸.

En pacientes con angina de pecho los niveles de los antígenos de fibrinógeno y tPA se ha considerado como predictores independientes del infarto de miocar-

dio o de la muerte súbita. Niveles elevados de D-dímeros en plasma parecen asociarse con una aterosclerosis temprana y con mayor riesgo de infarto de miocardio futuro⁹⁹.

En cuanto a la influencia directa de los ácidos grasos de la dieta sobre estos factores trombogénicos existen varios estudios. Shaar y cols.¹⁰⁰ encontraron una asociación negativa entre la ingesta de PUFA n-3 y los niveles de fibrinógeno en plasma. En cambio, otros estudios con PUFA n-3 muestran resultados muy diferentes¹⁰¹. Los últimos trabajos parecen demostrar un descenso de los niveles de fibrinógeno tras dietas ricas en PUFA n-3, tal y como se ha visto en un trabajo reciente en japoneses sanos que tomaron 10 g diarios de PUFA n-3 durante 17 días¹⁰².

Según los trabajos realizados hasta ahora, la grasa de la dieta puede afectar a la actividad del FVIIc o a los niveles de su antígeno, de manera que dietas bajas en grasa pueden reducir dicha actividad¹⁰³. En cambio, la calidad lipídica de la dieta en cuanto a su contenido en MUFA o PUFA n-3 o n-6, parece no influir directamente. Se han relacionado mayores niveles de FVIIc con una mayor concentración de ácido esteárico libre en plasma, así como tras el consumo de dietas ricas en los ácidos mirístico y laurico¹⁰⁴. Turpein y cols.¹⁰⁵ al comparar el efecto del ácido oleico con el del linoleico sobre los factores de coagulación (fibrinógeno, PAI, AT-III, factor de Von Willebrand o D-dímeros) en humanos no encontraron diferencias, excepto en la actividad del FVIIc que fue menor tras el consumo de la dieta rica en ácido oleico.

Los primeros estudios de la influencia de la dieta sobre la AT-III indicaban que los PUFA n-6 podían incrementar sus niveles en plasma, mientras que los PUFA n-3 no ejercían efecto. En cambio, trabajos recientes demuestran que el ácido α -linoleico puede tener un efecto beneficioso sobre los niveles plasmáticos de AT-III¹⁰⁶.

Un suplemento de PUFA n-3 durante 16 semanas en pacientes con aterosclerosis crónica provocó un incremento significativo de los niveles plasmáticos de inhibidores de factores tisulares, por lo que se originaba una menor coagulación. En un estudio anterior el suplemento durante menos tiempo no mostró estos resultados¹⁰⁷.

Muchos trabajos no han mostrado efecto alguno de la grasa de la dieta sobre la actividad del tPA en plasma, ni de los PUFA n-3¹⁰⁸, ni del aceite de oliva¹⁰⁹, ni del aceite de maíz¹¹⁰. Sin embargo, Johansen y cols.⁴⁹ observaron que los PUFA n-3 provocan un descenso significativo del antígeno de tPA y de la trombomodulina en pacientes con enfermedad coronaria. Resultados que coinciden con los de Dunstan y cols.¹¹¹ realizados en pacientes con diabetes tipo II.

El hecho de que los niveles del PAI-1 estén elevados por la LDLox sugiere un posible mecanismo de descenso de trombólisis. Los efectos de la grasa de la dieta sobre el PAI-1 descritos hasta ahora en la literatura no son consistentes^{101, 110}. Los PUFA n-3 de la die-

ta incrementan los niveles del antígeno del PAI-1 o bien no afectan su actividad. Freese y Mutaten¹⁰⁶ demostraron un incremento significativo de la actividad PAI-I con un suplemento de ALA o EPA + DHA. Sin embargo, Hansen y cols.¹¹² niegan la relación entre el consumo de PUFA n-3 y su concentración en suero con la actividad plasmática PAI-1. Sólo algunos trabajos estudian el efecto de otros ácidos grasos sobre este factor. Una dieta alta en oleico disminuye la actividad PAI-1 y de su antígeno en comparación con otra rica en carbohidratos¹⁰⁹, así como en comparación con las ricas en ácidos grasos saturados como el laurico y el mirístico¹⁰⁴. Sin embargo, en otro estudio el suplemento de la dieta con aceite de oliva no tuvo efecto¹¹³. Dietas ricas en aceite de maíz también provocan un descenso en la actividad PAI-1¹¹⁰. Pérez-Jiménez y cols.¹¹⁴ han confirmado un descenso de la actividad PAI-1 tras una dieta rica en MUFA en hombres sanos.

No se han encontrado efectos de los PUFA n-3 sobre la concentración de D-dímeros¹⁰⁸. En cambio, la sustitución de una dieta con relación PUFA:SFA de 0,36, por otra más rica en saturados (0,24) puede disminuir los niveles de D-dímeros¹¹⁵.

Referencias

1. Mattson FH y Grundy SM: Comparison of the effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res*, 1985, 26:194-202.
2. González I, Escobar M y Olivera P: Plasma lipids of golden Syrian hamster fed dietary rose hip, sunflower, olive and coconut oils. *Rev Esp Fisiol*, 1997, 53:199-204.
3. Grundy SM: Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering cholesterol. *N Engl J Med*, 1986, 314:745-748.
4. Ravnskov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol*, 1998, 51:443-460.
5. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, 362:801-809.
6. Sherherd J, Cobbe SM, Ford I y cols.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hipercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, 333:1301-1307.
7. Breslow JL: Cardiovascular disease burden increase, NIM funding decreases. *Nat Med*, 1997, 3:600-601.
8. Stopeck A, Nicholson A y Hajjar D: Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in Hep 62 cells. *J Biol Chem*, 1993, 268:17489-17494.
9. Scott-Burden T, Resink T, Hahn A, Baur U, Box R y Buhler F: Induction of growth-related metabolism in human vascular smooth muscle cells by low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1989, 264:12582-12589.
10. Chen J, Hoshi H, McClure D y McKechean W: Role of lipoproteins in growth of human adult arterial endothelial and smooth muscle cells in low lipoprotein-deficient serum. *J Cell Physiol*, 1986, 129:207-214.
11. Fox P, Chilsolm G y DiCorleto P: Lipoprotein-mediated inhibition of endothelial cell production of platelet-derived growth factor-like protein depends on free radical lipid peroxidation. *J Biol Chem*, 19987, 262:6046-6054.
12. Havel RJ: Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, 1994, 5:102-109.
13. Zilversmit DB: Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*, 1995; 41:153-158.
14. Mamo JCL y Wheeler JR: Chylomicrons or their remnants pe-

- netrate rabbit thoracic aorta as efficiently as do smaller macromolecules, including low-density lipoprotein, high density lipoprotein and albumin. *Coronary Artery Dis*, 1994, 5:695-705.
15. Mulder M, Lombardi P, Jansen H, Van Berckel T, Frants RR y Havekes LM: Low density lipoprotein receptor internalizes low density and very low density lipoproteins that are bound to heparan sulfate proteoglycans lipoprotein lipase. *J Biol Chem*, 1993, 268:9369-9375.
 16. Ramírez-Tortosa MC, Aguilera CM, Quiles JL y Gil A: Influence of dietary lipids on lipoprotein composition and LDL Cu²⁺-induced oxidation in rabbits with experimental atherosclerosis. *BioFactors*, 1998, 8:79-85.
 17. Thompson C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J y Hermansen K: Differential effects of saturated and monosaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69:1135-1143.
 18. Grundy SM: What is the diserable ratio of saturated, polyunsaturated, and monounsaturated fatty acids in the diet? *Am J Clin Nutr*, 1997, 66:988S-990S.
 19. Ruiz-Gutiérrez V, Morgado N, Prada JL, Pérez-Jiménez F y Muriana FJ: Composition of human VLDL triacylglycerols after ingestion of olive oil and high oleic sunflower oil. *J Nutr*, 1998, 128:570-576.
 20. Chang NW y Huang PC: Comparative effect of polyunsaturated- to saturated fatty acid ratio versus polyunsaturated and monounsaturated fatty acids to saturated fatty acid ratio on lipid metabolism in rats. *Atherosclerosis*, 1999, 142:185-191.
 21. Bruin TW, Brouwer CB, Van Linde-Sibenius M, Jansen H y Erkelens DW: Different postprandial metabolism of olive oil and soybean oil: a possible mechanism of the high density lipoprotein conserving effect of olive oil. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:477-483.
 22. Terpstra AH, van den Berg P, Jansen H, Beynen AC y van Tol A: Decreasing dietary fat saturation lowers HDL-cholesterol and increases hepatic HDL binding in hamster. *Br J Nutr*, 2000, 83:151-159.
 23. Ramírez-Tortosa MC, López-Pedrosa JM, Suárez A, Ros E, Mataix J y Gil A: Olive oil and fish oil enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr*, 1999, 82:31-39.
 24. Ramírez-Tortosa MC, Suárez A, González MC, Mir A, Ros E, Mataix J y Gil A: Effect of extra virgin olive oil and fish-oil supplementation on plasma lipids and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative alteration in free-living Spanish male patients with peripheral vascular disease. *Clin Nutr*, 1999, 18:167-174.
 25. Murthy S, Albright E, Mathur SN, Davidson NO y Field FJ: Apolipoprotein mRNA abundance is decreased by eicosapentaenoic acid in CaCo-2 cells. *Arterioscler Thromb*, 1992, 12:691.
 26. Allman-Farinelli MA, Hall D, Kingham K, Pang D, Petocz y Favarolo EJ: Comparison of the effects of two low fat diets with different alpha linoleic: linoleic acid ratios on coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis*, 199, 142:159-158.
 27. Berliner JA y Heinecke JW: The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*, 1995, 20:707-727.
 28. Schwartz D, Andalibi A, Chaverri-Almada L, Berliner JA, Kirchgessner T, Fang ZT, Tekamp-Olson P, Lusic AJ, Gallegos C y Fogelman AM: Role of the GRO family of chemokines in monocyte adhesion to MM-LDL-stimulated endothelium. *J Clin Invest*, 1994, 94:1068-1073.
 29. Clinton SK, Underwood R, Hayes I, Sherman ML, Kufe DW y Libby P: Macrophage colony stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1992, 140:301-316.
 30. Schecter AD, Rollins BJ, Zhabg YJ, Charo IF, Fallon JT, Rosikhina M, Giesen PL, Nemerson Y y Taubman MB: Tissue factor is induced by monocyte chemoattract protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem*, 1997, 272:28568-28573.
 31. Staprans I, Pan XM, Rapp JH y Feingold KR: Oxidized cholesterol in the diet accelerates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arteriocler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18:977-983.
 32. Johnson RRL, McGregor PR, Taylor RN y Poston RN: Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerosis plaques-coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol*, 1994, 144:952-961.
 33. Gebuhrer V, Murphy JF, Bordet JC, Reck MP y McGregor JL: Oxidized low-density lipoprotein induces the expression of P-selectin (GMP140/PADGEM/CD62) on human endothelial cells. *Biochem J*, 1995, 306:293-298.
 34. Quinn MT, Parthasarathy S y Steinberg D: Lysophosphatidyl choline: A chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85:2805-2809.
 35. Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygorod R y Stern D: Regulation of mononuclear phagocyte migration by cell surface bonding proteins for advanced glycosylation end products. *J Clin Invest*, 1993, 92:2155-2168.
 36. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL y Steinberg D: Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implication for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci*, 1990, 87:3894-3898.
 37. Aviram M y Elias K: Dietary olive oil reduces low density lipoprotein uptake by macrophages and decreases the susceptibility of the lipoprotein to undergo lipid peroxidation. *Ann Nutr Metab*, 1993, 37:75-84.
 38. Baroni SS, Amelio M, Sangiorfi Z, Gaddi A y Baffino M: Solid monounsaturated diet lowers LDL unsaturation trait and oxidisability in hypercholesterolemic (type II) patients. *Free Radic Res*, 1999, 30:275-285.
 39. Mortensen A, Fischer B, Fscher J, Frandsen H, Bartnikowska E y Bertelsen LS: Comparison of the effects of fish oil and olive oil on blood lipids and aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidaemic rabbits. *Br J Nutr*, 1998, 80:565-573.
 40. Quiles JL, Ramírez-Tortosa MC, Huertas JR, Ibáñez S, Gómez JA, Battino M y Mataix J: Olive oil supplemented with vitamin E affects mitochondrial coenzyme Q levels in liver of rats after an oxidative stress induced by adriamycin. *Biofactores*, 1999, 9:331-336.
 41. Coni E, Di Benedetto R, Di Pasquale M, Masella R, Modesti D, Mattei R y Carlini EA: Protective effect of oleupepine, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids*, 2000, 35:45-54.
 42. Cybulsky MI, Lichtman AH, Hajra L y Linayana K: Leukocyte adhesion molecules in atherogenesis. *Clin Chim Acta*, 1999, 286:207-218.
 43. Khan BV, Parthasarathy S, Alexander RW y Medford RM: Modified LDL and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 1995, 95:1262-1270.
 44. Calderón TM, Factor SM, Hatcher VB, Berliner JA y Berman JS: An endothelial cell adhesion protein for monocytes recognized by monoclonal antibody IG9. Expression in vivo in inflamed human vessels and atherosclerotic human and Watanabe rabbits. *Lab Invest*, 1994, 70:836-841.
 45. De Caterina R y Libby P: Control of endothelial-leukocyte adhesion molecules by n-3 fatty acids. *Lipids*, 1996, 31:557-563.
 46. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P y Lebranchu Y: Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol*, 1997, 400:589-597.
 47. Hughes DA y Pinder AC: n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71:357S-360S.
 48. Mata P, Alonso R, López-Farre A, Ordovas C, Lahoz C y Garcés C: Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16:1347-1355.
 49. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT y Arnesen H: The effect

- of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19:1681-1686.
50. Mazierec C, Conte MA, Degonville J, Ali D y Mazierec JC: Cellular enrichment with polyunsaturated fatty acids induces an oxidative stress and activates the transcription factor AP1 and Nf-kappa B. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 265:116-122.
 51. Nieto N, Fernández MI, Torres MI, Ríos A, Suárez MD y Gil A: Dietary monounsaturated n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids affect cellular antioxidant ulcerative colitis induced by trinitrobenzen sulfonic acid. *Digest Dis Sci*, 1998, 43:2676-2687.
 52. Yaqoob P: Lipids and immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Car*, 1998, 1:153-161.
 53. White CR, Brock TA, Chang L-Y, Crapo J, Briscoe J y KU D: Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:1044-1048.
 54. Cayette AJ, Placino JJ, Horten K y Cohen RA: Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14:743-759.
 55. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA y Billingham ME: Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest*, 1992, 90:1168-1172.
 56. Calo L, Sartore G, Bassi A, Basso C, Bertocce S, Marin R, Zambon S, Cantaro S, D'Angelo A, Davis PA, Manzato E y Crepaldi G: Reduced susceptibility to oxidation of LDL in patients with overproduction of nitric oxide (Bartter's and Gitelman's syndrome). *J Hypertens*, 1998, 16:1001-1008.
 57. Yaqoob P y Calder PC: Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell Immunol*, 1995, 163:20-128.
 58. Hubbard NE, Chapkin RS y Erickson KE: Effect of dietary linseed oil on tumoricidal activity and eicosanoid production in murine macrophages. *Lipids*, 1994, 29:651-655.
 59. Khair-EL-Din T, Sicher SC, Vázquez MA, Chung GW, Stalworth KA y Kitamura K: Transcription of the murine INOS gene is inhibited by docosahexaenoic acid, a major constituent of fetal and neonatal sera as well as fish oils. *J Exp Med*, 1996, 183:1241-1246.
 60. Sanderson P, Yaqoob P y Calder PC: Effects of dietary lipid manipulation upon rat spleen lymphocyte functions and the expression of the lymphocyte surface molecules. *J Nutr Env Med*, 1995, 5:119-132.
 61. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Sicuella L, Maffia M, Nicorlardi G, Distance A, Storelli C y De-Caterina R: Oleic inhibits endothelial activation: a direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the mediterranean diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19:220-228.
 62. Haberland ME, Fless GM, Scanu AM y Fogelman AM: Malondialdehyde modification of lipoprotein (a) produces acid uptake of human monocyte macrophages. *J Biol Chem*, 1992, 267:4143-4151.
 63. Wang-Iverson P, Ginsberg NH, Peteanu LA, Le NA y Brown WV: Apo E-mediated uptake and degradation of normal very low density lipoproteins by human monocyte-macrophage: a saturable pathway distinct from the LDL receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985, 126:578-586.
 64. Mazzone TM, López C y Bergstraessa L: Modification of very low density lipoproteins leads to macrophage scavenger uptake and cholesteryl ester deposition. *Arteriosclerosis*, 1987, 7:191-196.
 65. Krieger M, Acton S, Ashkenas J, Pearson A, Penmen M y Resnick D: Molecular flypaper, host defence, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptor expression and function. *J Exp Med*, 1994, 180:705-709.
 66. Zhang HF, Yang YH y Steinbrecher UP: Structural requirements for the binding of modified proteins to the binding of modified proteins to the scavenger receptor of macrophages. *J Biol Chem*, 1993, 268:5535-5542.
 67. Sambrano GR, Parthasarathy S y Steinberg D: Recognition of oxidatively damaged erythrocytes by a macrophage receptor with specificity for oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:3265-3269.
 68. Pittman RC, Knecht TP, Rosenbaum MS y Taylor CA: A nonendocytic mechanism for the selective uptake of high density lipoprotein-associated cholesterol esters. *J Biol Chem*, 1987, 262:2443-2450.
 69. Jessup W, Mander EL y Dean RT: The intracellular storage and turnover of apolipoprotein B of oxidized LDL in macrophages. *Biochim Biophys Acta*, 1992, 1126:167-177.
 70. Wuttge DM, Bruzelius M y Stemme S: T-cell recognition of lipid peroxidation products breaks tolerance to self proteins. *Immunology*, 1999, 98:273-279.
 71. Thomas CE, Jackson RL, Ohlweiler DF y Ku G: Multiple lipid oxidation products on low density lipoproteins induce interleukin-1 beta release from human blood mononuclear cells. *J Lipid Res*, 1994, 35:417-427.
 72. Tipping PG, Davenport P, Gallicchio M, Filonzi EL, Apostopoulos J y Wojta J: Atheromatous plaque macrophages produce PAI-1 and stimulate its production by endothelial cells and smooth muscle cells. *Am J Pathol*, 1993, 92:471-478.
 73. Galis ZS, Muzynski M, Sukhova GK, Simon-Morrisey F, Unemori EN, Lark MW, Amenito E y Libby P: Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzyme required for extracellular matrix digestion. *Circ Res*, 1994a, 75:181-189.
 74. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, Sukhova GK y Libby P: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation*, 1998, 97:2433-2444.
 75. Robinson DR, Urakazr M, Huang R, Taki H, Sugiyama E y Knoell CT: Dietary marine lipids suppress continuous expression of interleukin-1 β gene transcription. *Lipids*, 1996, 31:S23-S31.
 76. Fernandes G, Chandrasekar B, Luan X y Troyer DA: Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by n-3 fatty acids. *Lipids*, 1996, 31:S91-S96.
 77. Borofsky MA, Zurier RB, Rosenbaum H, Weiner DB y Williams WV: Effects of polyunsaturated fatty acids on interleukin-2-dependent T cell growth. *Immunol Res*, 1992, 11:154-164.
 78. Sadeghi S, Wallace FA y Calder PC: Dietary lipids modify the cytokine response to bacterial lipopolysaccharide in mice. *Immunology*, 1999, 96:404-410.
 79. Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, Malnoe A y Dutot G: Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *J Parenter Enteral Nutr*, 2000, 24:113-118.
 80. Baumann KH, Hessel F, Larass I, Muller T, Angerer P, Kiefl R y von Schacky C: Dietary omega 3, omega 6 and omega 9, unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19:59-66.
 81. Hughes H, Matthews B, Lenz ML y Guyton JR: Cytotoxicity of oxidized LDL to porcine aortic smooth muscle cells is associated with the oxysterols 7-ketocholesterol and 7-hydroxycholesterol. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14:1177-1184.
 82. Negre-Salvayre A, Fitoussi G, Reaud V, Pieraggi M, Thiers J y Salvayre R: A delayed and sustained rise of cytosolic calcium is elicited by oxidized LDL in cultured bovine aortic endothelial cells. *FEBS*, 1993, 299:60-65.
 83. Demer LL, Watson KE y Bostrom K: Mechanisms of calcification in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*, 1994, 4:45-49.
 84. Kwon HM, Le BK, Kim D, Hong BK, Byun KH, Kna JS, Kim IJ, Oh SH y Kim HS: Experimental hypercholesterolemia induces ultrastructural changes in the elastic laminae of rabbit aortic valve. *Yonsei Med J*, 1998, 39:345-354.
 85. Hong MK, Vossoughi J, Mintz GS, Kauffman RD, Hoyt RF, Cornhill JF, Herderick EE, Leon MB y Hoeg JM: Altered compliance and residual strain precede angiographically detectable early atherosclerosis in low density lipoprotein recep-

- tor deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17:2209-2217.
86. Schwenke DC: Comparison of aorta and pulmonary artery: II. LDL transport and metabolism correlate with susceptibility to atherosclerosis. *Circ Res*, 1997, 81:346-354.
 87. Fuster V, Badimon JJ y Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1992, 326:242-250.
 88. Davies MJ: The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med*, 1997, 336:1312-1314.
 89. Ghaddar HM, Cortés J, Saloman V, Kark JD y Davis CE: Folsom specific platelet activation markers with carotid arterial wall thickness. *Thromb Haemost*, 1995, 74:948-984.
 90. Bath PMW y Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coag Fibrin*, 1996, 7:157-161.
 91. Brown AS y Martin JF: The megakaryocyte platelet system and vascular disease. *Eur J Clin Invest*, 1994, 24:9-15.
 92. Roth JJ, Gahtan V, Brown JL, Gerhard C, Swami VK, Rothman VL, Tulenko VL y Tuszynski GP: Thrombospondin-1 is elevated with both intimal hyperplasia and hypercholesterolemia. *J Surg Res*, 1998, 74:11-16.
 93. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM y Gordon D: Localization of tissue factor in the normal vessel and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:2839-2843.
 94. Aviram M: Modified forms of low density lipoprotein affect platelet aggregation in vitro. *Thromb Res*, 1989, 53:561-567.
 95. Yamada Y y Yokota M: Roles of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in allergic, inflammatory, and atherosclerotic diseases. *Jpn Circ J*, 1998, 62:328-335.
 96. Morrow JD, Minton TA y Roberts LJ: The F2-isoprostane, 8-epi prostaglandin F2 alpha, a potent agonist of the vascular thromboxane/endoperoxide receptor, is a platelet thromboxane/endoperoxide receptor antagonist. *Prostaglandins*, 1992, 44:155-163.
 97. Ridker PM y Vauhghen DE: Comment on NEJM. Haemostatic factor and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995, 333:389-395.
 98. Colli S, Lalli M, Rise P, Mussoni L, Eligini S, Galli C y Tremoli: Increased thrombogenic potential of human monocyte-derived macrophages spontaneously transformed into foam cells. *Thromb Haemost*, 1999, 81:576-581.
 99. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F y van de Loo JC: Hemostatic factors and risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med*, 1995, 332:635-641.
 100. Sharar E, Folsom AR, Wu KK, Dennis BH, Shimakawa T, Conlan MG, Davis CE y Williams OD: Association of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13:1205-1212.
 101. Hornstra G: The effect of the n-3 fatty acids on blood coagulation. En: Fish oil and vascular disease. DeCatarina R, Krintensen SD, Schmidt EB (eds.). Springer-Verlag, Berlin, 1992: 65-72.
 102. Imano H, Kudo M, Ohira T, Sankai T, Tanigawa T, Iso H, Shimamoto T, Umemura U, Koike K, Sato S e Iida M.: The effects of fish supplementation of platelet function, count and metabolism in healthy Japanese. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 1999, 53:601-610.
 103. Oakley FR, Sanders TA y Miller GJ: Postprandial effects of an oleic acid-rich oil compared with butter on clotting factor VII and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68:1202-1207.
 104. Temme EH, Mensink RP y Hornstra G: Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 1999, 81:259-263.
 105. Turpein AM y Mutanen M: Similar effects of diets high in oleic or linoleic acids on coagulation and fibrinolytic factors in healthy humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 1999, 9:65-72.
 106. Freese R y Mutanen M: Alpha-linoleic acid and marine n-3 fatty acids slightly differ in their effects on hemostatic factors in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66:591-598.
 107. Hansen JB, Huseby NE, Sandset PM, Svensson B, Lyngmo V y Nordoy A: Tissue-factor pathway inhibitor and lipoproteins. Evidence for association with and regulation by LDL in human plasma. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14:223-229.
 108. Eritsland J, Seljeflot I, Abdelnoor M y Arnesen H: Long-term influence of omega-3 fatty acids on fibrinolysis, fibrinogen, and serum lipids. *Fibrinolysis*, 1994, 8:120-125.
 109. López-Segura F, Velasco F, López-Miranda J, Castro P, López-Pedraza R, Blanco A, Jiménez-Perepérez J, Torres A, Trujillo J, Ordoñas JM y Pérez Jiménez F: Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16:82-88.
 110. Hellsten G, Boman K, Saarem K, Hallmans G y Nilson T: Effects on fibrinolytic activity of corn oil and a fish oil preparation enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids in a long-term study. *Curr Med Res Opin*, 1993, 13:133-139.
 111. Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR y Stanton KG: A randomised, controlled study of the effects of aerobic exercise and dietary fish on coagulation and fibrinolytic factors in type 2 diabetics. *Thromb Haemost*, 1999, 81:367-372.
 112. Hansen J, Grimsgaard S, Nordoy A y Bonna KH: Dietary supplementation with highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid does not influence PAI-1 activity. *Thromb Res*, 2000, 98:123-132.
 113. Oosthuizen W, Vorster HH, Jerling JC, Barnard HC, Smuts CM, Silvis N, Kruger A y Venter CS: Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Thromb Haemost*, 1994, 72:557-562.
 114. Pérez-Jiménez F, Castro P, López-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, López-Segura F, Velasco F, Marín C, Fuentes F y Ordoñas JM. *Atherosclerosis*, 1999, 145:351-358.
 115. Mutanen M y Aro A: Coagulation and fibrinolysis factors in healthy subjects consuming high stearic or trans fatty acids. *Thromb Haemost*, 1997, 77:99-104.

Original

Situación dietética y bioquímica en riboflavina de un colectivo de jóvenes de la Comunidad de Madrid

M. Faci Vega*, R. M. Ortega*, A. M. Requejo*, B. Navia*, J. M. Perea, M. C. Mena* y P. Andrés**

* *Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, España.*

** *Departamento de Técnicas Analíticas, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, España.*

Resumen

Se ha valorado la situación en riboflavina de un colectivo de 228 jóvenes (101 mujeres y 127 varones), de 18-35 años, de la Comunidad Autónoma de Madrid. El estudio dietético se llevó a cabo utilizando un registro de los alimentos consumidos durante 3 días, incluyendo un festivo. También se ha cuantificado el coeficiente de activación de la eritrocito glutatión reductasa (α -EGR) como indicador de la situación en la vitamina a nivel bioquímico. A pesar de que la ingesta media de riboflavina observada en el colectivo, parece aceptable ($107,1 \pm 29,1\%$ de las ingestas recomendadas), un 46,9% de los jóvenes tuvieron aportes inferiores a los recomendados. En cuanto a la situación en B_2 a nivel bioquímico, se ha encontrado un 14,9% de jóvenes con un riesgo moderado de padecer una deficiencia en esta vitamina (α -EGR: 1,2-1,4) y un 1,3% con riesgo elevado (α -EGR > 1,4). Los varones presentan niveles más elevados de α -EGR, lo que coincide con su menor ingesta de vitamina B_2 respecto a población femenina. En cuanto a la procedencia alimentaria de la riboflavina, los lácteos contribuyeron en un 40,4% a la ingesta de esta vitamina, las carnes en un 19,9%, cereales (8%), verduras (7,2%), huevos (6,3%) y los demás grupos de alimentos en menor medida, por lo que se pone de relieve que, aunque la riboflavina está ampliamente distribuida en los alimentos, sin embargo la leche y los productos lácteos representan su fuente más importante. De hecho se observó que aquellos jóvenes con consumos superiores de lácteos (más de una ración/día), presentaron mayores ingestas de riboflavina y niveles más adecuados de α -EGR. El estudio realizado pone de manifiesto que la situación en riboflavina es mejorable, especialmente entre los individuos con menor consumo de productos lácteos. Aumentar el consumo de lácteos hasta los niveles aconsejados (2-3 raciones/día), puede ayudar a conseguir una mejora de su situación, tanto a nivel dietético como bioquímico.

(Nutr Hosp 2001, 16:92-96)

Palabras clave: *Ingesta. Jóvenes. Riboflavina. Situación bioquímica.*

Correspondencia: Marta Faci Vega.
 Departamento de Nutrición.
 Facultad de Farmacia.
 Universidad Complutense.
 28040 Madrid.

Recibido: 30-10-2000.
 Aceptado: 10/II/2001.

RIBOFLAVIN STATUS IN YOUNG PEOPLE FROM MADRID

Abstract

Riboflavin status was measured in 228 young people (101 women and 127 men) between 18 and 35 years of age, resident in the *Comunidad Autónoma de Madrid*. A dietetic study was undertaken using a three day food record (which included one non-working day). Also, biochemical levels of riboflavin were investigated via the determination of the activation coefficient of erythrocyte glutathione reductase (α -EGR). Although the mean intake of riboflavin was acceptable ($107.1 \pm 29.1\%$ of recommended intakes), 46.9% of subjects showed intakes below recommended. At the biochemical level, 14.9% of subjects showed a moderate risk of vitamin B_2 deficiency (α -EGR: 1.2-1.4) whilst 1.3% were at high risk (α -EGR > 1.4). Male subjects showed higher α -EGR levels than did females, which coincides with their greater intake of vitamin B_2 . Milk products provided some 40.4% of the vitamin, meats 19.9%, cereals 8%, vegetables 7.2%, eggs 6.3%. Other foods provided lesser amounts. Therefore, although riboflavin is available across the food groups, it would seem that milk products are its most important source. Indeed, subjects with high milk product intakes (more than one ration per day) showed the highest riboflavin levels and the most adequate α -EGR levels. This study shows that riboflavin status can be improved, especially amongst those with low milk product intakes. An increase in the consumption of these foods to recommended levels (2-3 rations per day) might improve this situation at both dietetic and biochemical levels.

(Nutr Hosp 2001, 16:92-96)

Key words: *Intake. Young people. Riboflavin. Biochemical status.*

Introducción

La riboflavina es una vitamina fundamental para llevar a cabo ciertas funciones (crecimiento, hematopoyesis, metabolismo de carbohidratos,

proteínas y lípidos...), por lo que su deficiencia puede tener importantes consecuencias para la salud^{1,2}.

Durante la adolescencia y juventud se van adquiriendo los hábitos alimentarios que se mantendrán a lo largo de la vida y que, si son adecuados, contribuirán a garantizar la salud en etapas posteriores de la misma³.

Los jóvenes son un grupo de población especialmente vulnerable a la influencia de ciertos patrones estéticos que pueden llevarlos a alteraciones en la alimentación y como consecuencia de ello a la aparición de deficiencias. Además, los cambios producidos en el estilo de vida y en los hábitos alimentarios, en la actualidad, que llevan a consumir dietas bajas en energía y con un baja densidad de nutrientes, pueden originar aportes inadecuados de todas las vitaminas en general y consecuentemente deficiencias subclínicas de estos micronutrientes^{4,5}.

Si bien en este grupo de edad se han estudiado muchas vitaminas y minerales, existen pocos estudios acerca de la riboflavina por lo que la información sobre la prevalencia de su deficiencia, en jóvenes, es escasa.

Ante estos hechos, el objeto del presente trabajo es valorar la situación dietética y bioquímica en riboflavina del colectivo, así como profundizar en el estudio de factores que pueden influir en el estatus en esta vitamina.

Material y métodos

Se ha estudiado un colectivo de 228 jóvenes (101M, 127V), con edades comprendidas entre 18 y 35 años. La captación de la muestra se llevó a cabo en Universidades de la Comunidad de Madrid. Las personas interesadas en participar en el estudio, tras ser informadas de las características del mismo, tuvieron que firmar una autorización. Posteriormente, se les entregaban distintos formularios encaminados a conocer datos sobre su ingesta, actividad física, hábitos de consumo de alimentos y suplementos, y se les citaba para el examen antropométrico y hematológico.

Fueron eliminados del estudio los jóvenes que padeciesen enfermedades como: diabetes, neoplasias, insuficiencia renal, o que consumieran fármacos tales como: anticonvulsivantes, antineoplásicos, diuréticos, que pudieran modificar el apetito y los resultados del estudio.

Estudio antropométrico: se han cuantificado el peso y la talla, con una balanza electrónica digital (SECA ALPHA) (rango: 0,1-150 kg) y con un estadiómetro digital HARPENDER (rango: 70-205 cm), respectivamente, con el individuo descalzo y a primera hora de la mañana. Una vez tomados los datos antropométricos de acuerdo con la técnica estándar, y siguiendo las normas internacionales recomendadas por la OMS⁶, se ha determinado el IMC, como la re-

lación entre el peso (en kg) y la talla al cuadrado (en m).

Estudio dietético: se ha empleado un "Registro de Consumo de Alimentos", durante 3 días, incluyendo un festivo. Los jóvenes debían anotar todos los alimentos y bebidas consumidas dentro y fuera del hogar, registrando el peso de las raciones, si era posible, o utilizando medidas caseras. Para todos los alimentos ingeridos se calculó el contenido en energía y nutrientes utilizando las tablas de composición de alimentos del Instituto de Nutrición⁷.

La comparación de las ingestas reales con las recomendadas permite emitir un juicio de si la dieta es adecuada o no en los nutrientes analizados. Las ingestas recomendadas de riboflavina son las que se recogen en la tabla de ingestas recomendadas para la población española del Departamento de Nutrición⁸, mientras que las recomendaciones de energía se establecieron como producto de la tasa metabólica basal por el coeficiente de actividad⁹, el cual se calculó, mediante un cuestionario de actividad.

Dado que los lácteos suelen representar la fuente más importante de riboflavina en la dieta, se calculó el número de raciones consumidas de este grupo de alimentos por persona y día. De esta manera, se pudo establecer una relación entre el número de raciones consumidas de este grupo de alimentos y la situación dietética y bioquímica en esta vitamina.

Estudio bioquímico: la extracción de la muestra de sangre se llevó a cabo en las propias instalaciones de los centros en los que se realizó el estudio, con el individuo en ayunas, por punción de la vena cubital. La valoración del estatus en riboflavina, se realizó mediante la determinación del coeficiente de activación de la eritrocito glutatión reductasa (α -EGR), que es un parámetro inverso, de forma que cuanto mayor es este valor, peor es la situación en vitamina B₂ (CV = 4,41%).

Análisis estadístico: en las tablas, se expresan los resultados como valores medios y DS. Los datos se compararon mediante la prueba paramétrica del test de la "t" de Student (para dos muestras). Se consideraron significativas aquellas diferencias cuya probabilidad fue superior al 5% ($P < 0,05$).

Tabla I
Datos personales y antropométricos ($X \pm DS$)

	Total	Varones	Mujeres
N	228	127	101
Edad (años)	23,9 \pm 4,6	23,6 \pm 5,4	24,3 \pm 3,2
Peso (kg)	67,3 \pm 12,9	75,7 \pm 10,5*	56,8 \pm 6,4*
Talla (cm)	169,8 \pm 9,3	176,1 \pm 6,4*	161,7 \pm 5,5*
IMC (kg/m ²)	23,2 \pm 2,8	24,4 \pm 2,7*	21,8 \pm 2,4*

* $P < 0,001$.

Resultados

Los datos personales y antropométricos encontrados en la población estudiada se recogen en la tabla I. Se ha observado que los varones presentan valores de peso y talla significativamente superiores que las mujeres.

Tabla II
Ingesta de riboflavina

	Total	Varones	Mujeres
Ingesta (mg/d)...	1,8 ± 0,76	2,1 ± 0,88*	1,5 ± 0,36*
Contribución (%)	107,1 ± 29,1	108,6 ± 33,5*	105,2 ± 22,4*
Ingestas inferiores al 100%.....	46,9	49,2	44,0

* P < 0,001.

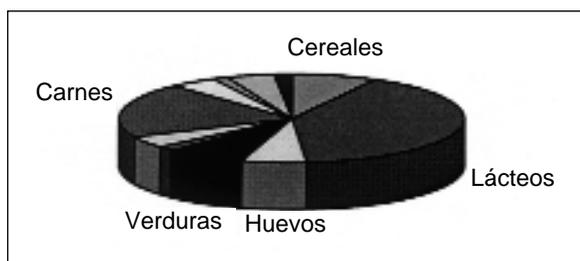


Fig. 1.—Procedencia alimentaria de la riboflavina.

La ingesta media de riboflavina en el colectivo de estudio está por encima de lo recomendado, y es significativamente superior en los varones. A pesar de que la media de la población tuvo una contribución a las ingestas recomendadas superior al 100%, se han encontrado ingestas inferiores a lo recomendado en un porcentaje relativamente elevado de la población (tabla II).

En lo que se refiere a la procedencia alimentaria de la riboflavina, el grupo de alimentos que contribuye de una manera más importante a la ingesta de esta vitamina en la dieta son los lácteos, seguido de las carnes, los cereales, las verduras, los huc-

Tabla III
Datos bioquímicos

	Total	Varones	Mujeres
Alfa-EGR.....	1,07 ± 0,16	1,07 ± 0,19	1,06 ± 0,14
% de deficiencia			
Riesgo moderado	14,9	12,9	6,7
Riesgo alto	1,3	2,9	0,0

Tabla IV
Ingesta de riboflavina y valores de α -EGR, en función del consumo de lácteos

	< 1 ración de lácteos/día	≥ 1 ración de lácteos/día
Ingesta (mg/día)....	1,3 ± 0,26*	1,9 ± 0,77*
Contribución (%)..	82,7 ± 17,1*	109,6 ± 28,9*
Alfa-EGR.....	1,10 ± 0,18	1,06 ± 0,16

* P < 0,001.

vos, y en menor medida, varios, frutas y pescados (fig. 1).

El valor medio de alfa-EGR está dentro de la normalidad, tanto en la población masculina como en la femenina. No obstante, se ha encontrado un 14,9% de jóvenes con riesgo moderado y un 1,3%, con riesgo elevado de padecer una deficiencia en esta vitamina (tabla III).

Al dividir el colectivo en función de que la ingesta de lácteos sea inferior o superior o igual a 1 ración diaria, se han encontrado mejores ingestas de riboflavina y niveles más adecuados de α -EGR, en aquellos jóvenes cuyo consumo de lácteos fue superior (tabla IV).

Discusión

El IMC está dentro de la normalidad en ambos sexos, siendo significativamente superior en el masculino. Este hecho también ha sido encontrado en diversos estudios nutricionales^{10, 11}.

La ingesta media de riboflavina de los jóvenes estudiados fue de 1,8 mg/día, siendo significativamente superior en los varones (2,1 mg/día), que en las mujeres (1,5 mg/día) (P < 0,001). Esta ingesta es, en general bastante adecuada, y similar a la encontrada en otros colectivos españoles¹²⁻¹⁴ y extranjeros^{15, 16}. De hecho, la media de la población tuvo una contribución a las ingestas recomendadas superior al 100% (hombres: 108,6%, mujeres: 105,2%) (P < 0,001). Aún así, se ha encontrado un 49,2% de varones y un 44% de mujeres que cubren insuficientemente las recomendaciones de este nutriente. Estos porcentajes son similares a los encontrados en otros estudios¹⁷.

En cuanto a la procedencia alimentaria de la riboflavina, los lácteos contribuyeron en un 40,4% a la ingesta de esta vitamina, las carnes en un 19,9%, cereales (8%), verduras (7,2%), huevos (6,3%) y los demás grupos de alimentos en menor medida. Estos valores son semejantes a los encontrados por otros autores^{16, 17}.

La situación bioquímica en riboflavina del colectivo estudiado se ha valorado mediante la deter-

minación del coeficiente de activación de la eritrocito glutatión reductasa; no obstante, existe cierto grado de discusión acerca de los puntos de corte más apropiados para considerar valores normales de dicho coeficiente¹⁸. Al igual que la mayoría de los investigadores, hemos considerado normales, valores de α -EGR inferiores a 1,2, deficiencia moderada entre 1,2 y 1,4 y deficiencia severa, cuando son superiores a 1,4^{19,20}. Teniendo en cuenta este criterio hemos encontrado que los valores medios de α -EGR están dentro de la normalidad tanto en los varones como en las mujeres. A pesar de ello, se ha observado que un 14,9% de los jóvenes estudiados presentan una deficiencia moderada en riboflavina y un 1,3% de los mismos, deficiencia severa, observándose esta última situación únicamente en los varones (tabla III). La peor situación bioquímica en riboflavina, de la población masculina, coincide con una ingesta más baja de esta vitamina, ya que es más elevado el porcentaje de varones con ingestas inferiores a las recomendadas para este nutriente.

El porcentaje de deficiencias en riboflavina observado en los jóvenes estudiados es superior al encontrado por otros autores. De hecho, en algunos países europeos como Suiza, Alemania y Francia²¹⁻²³, la prevalencia de la deficiencia en esta vitamina está en torno al 10% (o ligeramente por debajo de este valor). En estos países, el déficit clínico en vitamina B₂ es, generalmente, poco común²⁴; sin embargo, no hay que olvidar que incluso en los países con abundancia de alimentos pueden aparecer deficiencias en éste y otros micronutrientes, especialmente en los grupos de población más vulnerables como adolescentes, mujeres embarazadas, ciertos tipos de vegetarianos, ancianos, habitantes de zonas rurales...

Como ya se comentó con anterioridad, los lácteos son el grupo de alimentos que contribuye de una manera más relevante a la ingesta dietética de riboflavina. A este respecto, se ha encontrado que aquellos jóvenes con ingestas más elevadas de este tipo de alimentos (≥ 1 ración/d), presentan también ingestas significativamente superiores de esta vitamina. Por otro lado, si dividimos al colectivo en función de que su consumo de lácteos sea menor a 1 ración/día, o bien mayor o igual a este valor, se observa que el valor de α -EGR es superior en los primeros, con respecto a los segundos, aunque no se llegó a alcanzar la significación estadística entre ambos grupos (tabla IV). Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores²⁵, que han encontrado una relación estadísticamente significativa entre la frecuencia de la ingesta de leche y el estatus en riboflavina, por lo que recomiendan un consumo adecuado de alimentos ricos en esta vitamina, como los lácteos, en cantidad suficiente y de manera regular, para mantener niveles satisfacto-

rios de vitamina B₂ en sangre y evitar la aparición de deficiencias.

Conclusiones

La situación media en riboflavina de los jóvenes estudiados es aceptable, pero mejorable, dado que un 46,9% tienen ingestas inferiores a las recomendadas, y un 13,6% tienen niveles de α -EGR superiores o iguales a 1,2, por lo que aumentar el consumo de lácteos, principal fuente dietética de esta vitamina hasta los niveles aconsejados (2-3 raciones/día), puede ayudar a conseguir una mejora de su situación, tanto a nivel dietético como bioquímico.

Referencias

1. Tolonen M: Riboflavina. En: *Vitaminas y minerales en la salud y la nutrición*. Ediciones Acribia. Zaragoza, 1995: 159-162.
2. Eades MD: Vitaminas, nutrientes y minerales. En: *Vitaminas y minerales. Guía médica completa sobre el uso terapéutico de vitaminas y minerales*. Ediciones Bellaterra. Barcelona, 1996: 107-108.
3. Fernández MT, Ruiz-López MD, Artacho R y cols.: Ingesta alimentaria en un grupo de alumnos de la Universidad de Cádiz. *Nutr Clin*, 1997, 16(2):32-36.
4. Kohlmeier I, Mensink GBM y Hernández-Kunz E: Effects of lifestyle on nutrient requirements. En: Pietzik K (ed.): *Modern lifestyles, lower energy intake and micronutrient status*. Springer-Verlag, Londres, 1991: 3-18.
5. Varela G, Moreiras O y Blázquez MJ: Urbanization, nutritive status and food habits in the Spanish population. *Bibl Nutr Dieta*, 1985, 36:55-71.
6. OMS: FAO-Unicef-WHO. Methodology of nutritional surveillance. Technical Report serie 53. Ginebra, WHO, 1976: 20.
7. Instituto de Nutrición: Tablas de composición de alimentos, Instituto de Nutrición. Madrid, 1994.
8. Departamento de Nutrición: Ingestas de energía y nutrientes recomendadas para la población española. Departamento de Nutrición. Madrid, 1994.
9. OMS: FAO/WHO/UNU Expert Consultation Report: Energy and Protein Requirements. Technical Report Series 724. Ginebra, 1985.
10. Ortega RM, Requejo AM, Sánchez-Muniz FJ y cols.: Concern about nutrition and its relation to the food habits of a group of young university students from Madrid (Spain). *Z Ernährungswiss*, 1997, 36:16-22.
11. Johansson L, Solvoll K, Bjorneboe GEA y Drevon CA: Under and overreporting of energy intake related to weight status and lifestyle in a nationwide sample. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68:266-274.
12. Ariño A, Pérez C, Lázaro R y Herrera A: Estudio preliminar de los hábitos alimentarios y el estado nutricional en una muestra de la población aragonesa. *Alim Nutri Salud*, 1998, 5:25-29.
13. Carbajal A, Núñez C y Moreiras O: Energy intake as a determinant factor of vitamin status in healthy young women. *Internat J Vit Nutr Res*, 1996, 66:227-231.
14. Fernández MT, Ruiz-López MD, Artacho R y cols.: Ingesta alimentaria en un grupo de alumnos de la Universidad de Cádiz. *Nutr Clin*, 1997, 16:32-36.
15. Costa de Carvalho MJ, Guillard JC, Moreau D, Boggio V y Fuchs F: Vitamin status of healthy subjects in Burgundy (France). *Ann Nutr Metab*, 1996, 40:24-51.
16. Löwik MRH, Brussard JH, Huishof KFAM y cols.: Ade-

- quancy of the diet in the Netherlands in 1987-1988 (Dutch nutrition surveillance system). *Int J Food Sci Nutr*, 1994; 45(suppl. 1):S1-S61.
17. Salas J, Font I, Cannals J, Fernández J y Marti-Henneberg C: Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus: VI. Riesgo de malnutrición de micronutrientes. *Med Clin (Barc)*, 1987, 88:405-410.
 18. Bates CJ: Riboflavin. *Internat J Vit Nutr Res*, 1993, 63:274-277.
 19. Fischbach FT: Manual de pruebas diagnósticas. 5.ª edición. McGraw-Hill. Interamericana. Méjico, D.F., 1996.
 20. Sauberlich HE, Dowdy RP y Skala JP: Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1974.
 21. Aebi H, Blumenthal A, Bohren-Hoerni M y cols.: Zweiter Schweizerischer Ernährungsbericht Huber, Bern, 1986.
 22. Ernährungsbericht: Deutsche Gesellschaft für Ernährung EV, Frankfurt, 1984.
 23. Esvitaf: Vitamin status in three groups of French adults. *Ann Nutr Metab*, 1986, 30, suppl. 1.
 24. Costa de Carvalho MJ, Guillard JC, Moreau D, Boggio V y Fuchs F: Vitamin status of healthy subjects in Burgundy (France). *Ann Nutr Metab*, 1996, 40:24-51.
 25. Boisvert WA, Castañeda C, Mendoza I y cols.: Prevalence of riboflavin deficiency among Guatemalan elderly people and its relationship to milk intake. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58:85-90.

Original

Evaluación del riesgo nutricional en pacientes ancianos ambulatorios

C. Casimiro*, A. García de Lorenzo**, L. Usán* y el Grupo de Estudio Cooperativo Geriátrico

* Abbott Laboratories, Dpto. Médico. ** H. Universitario La Paz (Madrid), Servicio de Medicina Intensiva. España.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo nutricional en ancianos ambulatorios (≥ 65 años) y determinar los factores influyentes.

Métodos: Se realizó un estudio transversal, en un solo día, consistente en la administración de un cuestionario diseñado *ad hoc* a 400 farmacéuticos españoles para conseguir datos nutricionales sobre ancianos ambulatorios de ambos sexos. Se recogió información referente a: edad, sexo, índice de masa corporal, evaluación nutricional y ambiental mediante el panel Nutrition Screening Initiative (NSI), evaluación nutricional subjetiva, y terapia nutricional. Se utilizaron el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba de Mann-Whitney para las comparaciones entre grupos, análisis de correlación, y análisis de regresión logística para calcular la asociación con los factores de riesgo.

Resultados: Se recogió información de 1.320 ancianos (60,0% mujeres, media \pm DE, edad = $75,6 \pm 7,4$). Un riesgo nutricional moderado a elevado estaba presente en el 79,1% de la muestra, sin diferencias por sexo, y un 18,6% estaba sometido a terapia nutricional, de los que el 93% consumía dieta enteral complementaria. Se detectaron los siguientes factores de riesgo nutricional (Odds ratio, -intervalo de confianza del 95% -): en hombres beber 3 o más vasos de cerveza o vino cada día (10,70, -6,11 a 18,70-), y en las mujeres comer sola la mayoría de las veces (1,96, -1,52 a 2,52-) y no encontrarse en condiciones físicas para cocinar, hacer compras o alimentarse (1,7, -1,34 a 2,16-).

La evaluación del status nutricional con el panel NSI mostró una débil correlación lineal significativa con la edad (ρ de Spearman = 0,09, $p < 0,01$). La concordancia entre la evaluación subjetiva y objetiva del estado nutricional fue débil aunque significativa ($\kappa = 0,0822$, $p < 0,001$). El hábitat no fue un factor relacionado con el estado nutricional, mientras que las mujeres mostraron una peor valoración nutricional subjetiva que los hom-

NUTRITIONAL RISK ASSESSMENT IN AMBULATORY ELDERLY PEOPLE

Abstract

Objective: The purpose of this study was to evaluate the nutritional risk in ambulatory elderly people (≥ 65 years old) and determine influential factors.

Methods: A questionnaire was provided to 400 Spanish pharmacists to gather data from ambulatory elderly people in a one-visit prospective study. Data collected included: age, gender, body mass index, environment and nutritional assessment using the Nutrition Screening Initiative panel, a subjective nutritional evaluation and nutritional therapy. ANOVA and Mann-Whitney tests were used to evaluate differences and correlations. Logistic regression analysis was used to calculate association with risk factors.

Results: Data were collected from 1320 elderly subjects (60.0% female, mean \pm SD, age = 75.6 ± 7.4). Moderate to high nutritional risk was present in 79.1%, without gender differences, and 18.6% were undergoing nutritional therapy of whom 93% consumed a complementary enteral diet. The following nutritional risk factors were identified (Odds ratio -95% confidence interval-): having three or more glasses of beer or wine in men (10.70, -6.11 to 18.70-), eating usually alone for women (1.96, -1.52 to 2.52-) and physical weakness for cooking, shopping or feeding in women (1.7, -1.34 to 2.16-).

The assessment of nutritional status with the Nutrition Screening Initiative panel showed a linear significant correlation with age ($p < 0.01$). There was poor correlation between the objective (panel) and subjective evaluations (κ index, 0.0822). The environment was not associated with nutritional status, but women showed a poorer subjective nutritional valuation than men ($p < 0.001$). Although chronic diseases and drug therapy are usually the most frequent risk factors, in our subjects, alcohol consumption was the most frequent risk factor. Poor fitness showed a very close association with a moderate to high nutritional risk. There is a high rate of elderly people at risk and a very low percentage of subjects undergoing nutritional therapy.

Correspondencia: C. Casimiro.
Abbott Laboratories, Dpto. Médico.
Josefa Valcárcel, 48.
28048 Madrid.

Recibido: 30-II-2001.
Aceptado: 20/IV/2001.

bres ($p < 0,001$) aunque no objetiva por la encuesta NSI. Aunque las enfermedades crónicas y el tratamiento farmacológico son los factores de riesgo más frecuentes, en nuestros pacientes el consumo de alcohol fue el factor de riesgo más intensamente asociado. Una pobre condición física se asoció con riesgo nutricional moderado a alto. Existe una elevada tasa de ancianos en riesgo y, por el contrario, un reducido porcentaje de individuos sometidos a terapia nutricional.

Conclusiones: Se observó una tasa de riesgo nutricional moderado a alto mayor de lo esperado en población anciana ambulatoria en España. Tanto los aspectos sociales como los físicos influyen el status nutricional. La concienciación de la elevada tasa de riesgo nutricional debería llevar a la consideración de establecer una rápida y apropiada terapia preventiva de malnutrición y deterioro de la calidad de vida de la población anciana ambulatoria.

(Nutr Hosp 2001, 16:97-103)

Palabras clave: *Ambulatorio. Ancianos. Estado nutricional. Riesgo nutricional.*

Introducción

La desnutrición es el estado patológico que resulta del consumo inadecuado de uno o más nutrientes esenciales. Se manifiesta clínicamente por pruebas bioquímicas de laboratorio y antropométricas, y afecta de forma adversa a la respuesta del paciente a su enfermedad y a la terapia establecida¹⁻³. La desnutrición aparece como de significativa relevancia en nuestro medio, en donde se supone que las deficiencias nutricionales son propias de países del tercer mundo o de la infancia, más que de un país desarrollado como el nuestro. Distintos estudios han evidenciado la presencia de malnutrición proteico-energética en los ancianos de los países industrializados, principalmente entre los que están institucionalizados⁴⁻⁶.

La malnutrición comporta la pérdida de masa grasa corporal asociada a una cierta pérdida de masa magra y constituye uno de los problemas nutricionales más importantes en la vejez. La malnutrición se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad secundario a la disminución de la resistencia a la infección, agravamiento de la enfermedad de base, retardo en la cicatrización de heridas o aparición de úlceras por hipertensión^{7,8}. Es importante destacar que pérdidas superiores al 10% del peso en un período de tiempo entre 4 a 6 meses se asocian con un deterioro importante de las funciones orgánicas, y cuando esas pérdidas son superiores al 40% del peso corporal sobreviene la muerte.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, todos los individuos, independientemente de su edad, que sufran una enfermedad de evolución crónica son candidatos a una valoración del estado nutricional, lo que, de realizarse de forma rutinaria, permitiría identificar precozmente aquellos pacientes que presentan alguna alteración del estado nutricional y, por tanto, poder iniciar un adecuado soporte nutricional como parte complementaria

Conclusions: The moderate to high nutritional risk rate in ambulatory Spanish elderly persons is higher than expected. Both physical and social issues influence nutritional status. Awareness of the high rate of nutritional risk, should prompt consideration of early, appropriate therapy to prevent malnutrition and deteriorating quality of life.

(Nutr Hosp 2001, 16:97-103)

Key words: *Ambulatory. Elderly people. Nutritional status. Nutritional risk.*

de su tratamiento. No obstante, existen una serie de grupos poblacionales, que por su especial situación o características muestran un mayor riesgo de desarrollar problemas nutricionales⁹, por lo que la vigilancia de estos grupos parece obligada desde un punto de vista sanitario y clínico. Entre estos grupos cabe señalar los que se muestran en la tabla I, y particularmente la población anciana mayor de 65 años.

Por otra parte, el grupo poblacional que más demanda asistencia sanitaria, principalmente en atención primaria, corresponde a los ancianos. En los países industrializados, la prevalencia de malnutrición en la población anciana no institucionalizada oscila entre el 3% y el 7%¹⁰⁻¹². En nuestro ámbito se sitúa sobre el 3%¹³, aunque en algunos países europeos es superior al 10%¹⁴. Por tanto, parece importante conocer el estado nutricional de este segmento de la población, la composición corporal, los factores que afectan al estado nutricional como los socioeconómicos, culturales, fisiológicos, carencias nutricionales o defectos en la alimentación. La valoración apropiada de estos factores y su evaluación de forma permanente en este sector de la población debería acompañarse de una reducción de la prevalencia de malnutrición en nuestro medio, y como consecuencia mejorar la calidad de vida de los ancianos, reducir las necesidades de hospitalización o institucionalización, a la vez que aumentar su longevidad.

El objetivo de este estudio ha sido, por tanto, valorar el riesgo nutricional de pacientes ancianos ambulatorios mediante la realización de una encuesta de corte transversal en oficinas de Farmacia de todo el territorio nacional.

Material y métodos

Para valorar el riesgo nutricional de pacientes ancianos ambulatorios se ha diseñado un estudio trans-

Tabla I
Grupos de riesgo nutricional según condición clínica

Condición	Grupo
Grupos de edad	Primera infancia
	Adolescencia
	Vejez
	Preescolar
	Embarazo
Nivel socioeconómico	Pobreza
	Inmigración
Hábitos alimenticios	Servicios, restauración
	Alimentos preparados
Hospitalización Estado de salud	Alcoholismo
	Neoplasia tubo digestivo
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Enteritis postirradiación
	Diabetes
	Cirugía mayor
	EPOC
	Traumatismos/quemaduras
	Obesidad
	Fístula enterocutánea
	Hepatopatía
	Síndrome del intestino corto
	Pancreatitis
	Sepsis
Insuficiencia renal	

versal, multicéntrico, observacional, mediante la administración de un cuestionario de recogida de datos en oficinas de Farmacia distribuidas por todo el territorio nacional.

El cuestionario ha sido administrado en una única visita por farmacéuticos de oficinas de Farmacia a pacientes ancianos, ambulatorios domiciliarios, de ambos sexos, mayores de 65 años que dieron su consentimiento para participar en el estudio. El cuestionario recogía, además de la identificación del paciente, variables sociodemográficas como la edad, sexo y fecha de nacimiento, características antropométricas; peso, talla e índice de masa corporal, historia de enfermedades actuales, hábitat (rural o urbano) y la valoración del estado nutricional, así como la posible existencia de terapia nutricional. La valoración nutricional de los pacientes consistió en una valoración subjetiva global del estado nutricional del paciente y una valoración objetiva mediante la puntuación obtenida en la encuesta "DETERMINE su riesgo nutricional" desarrollada por el NSI*, Nutritional Screening Initiative (en adelante NSI). Finalmente se recogió información sobre la tera-

* NSI, 2626 Pennsylvania Avenue, N.N., Suite 301, Washington D.C., 20037. Telephone 202 625 1662

pia nutricional seguida por el paciente (oral o enteral).

La metodología estadística incluyó análisis descriptivo de las variables de la muestra calculando los estadísticos de tendencia central y dispersión en las variables cuantitativas, y la proporción y el intervalo de confianza del 95% en las cualitativas. Se realizó análisis de homogeneidad para el sexo mediante las pruebas χ^2 ó exacta de Fisher para variables categóricas, y mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las cuantitativas. Se utilizaron el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba de Mann-Whitney para las comparaciones entre grupos, análisis de correlación, y análisis de regresión logística para calcular la asociación de los factores de riesgo con la valoración nutricional subjetiva y objetiva. Todas las pruebas han sido bilaterales y se aceptó como significativo un error $\alpha < 0,05$.

Resultados

Se ha recogido información de un total de 1.320 pacientes ancianos de más de 65 años que dieron su consentimiento a participar en la encuesta. En la tabla II se observan las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes distribuidos por sexo. La edad media fue de $75,6 \pm 7,4$ años (media \pm DE); en hombres $74,2 \pm 6,8$ años, siendo significativamente mayor la edad en las mujeres; $76,6 \pm 7,6$ años ($p < 0,001$). La proporción de mujeres era claramente superior que la de hombres en la muestra evaluada; 523 varones (40,0%) frente a 784 mujeres (60,0%). La proporción de pacientes de hábitat urbano fue igualmente superior que la de hábitat rural; 76,8% frente a 23,2%, siendo significativamente mayor la proporción de mujeres de medio urbano que la de hombres con este hábitat; 79,0% frente a 73,0% ($\chi^2 = 5,95$, $p < 0,05$). El índice de masa corporal fue semejante en varones que en mujeres, no observándose tampoco diferencias significativas entre varones y mujeres en la proporción de pacientes con sobrepeso u obesos.

En la tabla III se observa la distribución por sexo de la muestra del estudio según la valoración nutricional

Tabla II
Características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio distribuidos según sexo. Valores expresados como media \pm DE o en %, p = nivel de significación

Variable	Hombres (n = 523)	Mujeres (n = 784)	p
Edad (años)	74,2 \pm 6,8	76,6 \pm 7,6	<0,001
Hábitat rural (%) ...	73,0%	79,0%	<0,05
Peso (kg) ¹	71,3 \pm 12,7	65,3 \pm 12,8	-
Talla (cm) ¹	165,4 \pm 8,4	156,4 \pm 7,6	-
IMC (kg/m ²)	26,0 \pm 4,3	26,8 \pm 5,3	ns

IMC = Índice de Masa Corporal; ns: no significativo.

¹ El peso y la talla medios no se comparan sin ajustar por sexo.

Tabla III

Valoración nutricional global subjetiva y objetiva (según la escala NSI) de los pacientes incluidos en el estudio distribuidos según sexo. Distribución de los pacientes en proporción (% en su intervalo de confianza del 95%) según categoría, p = nivel de significación, ns = no significativo

	Hombres (n = 523)	Mujeres (n = 784)	p
<i>Valoración nutricional global subjetiva</i>			
Bueno.....	60,3% (55,9-64,5%)	50,3% (46,6-53,9%)	< 0,001
Regular.....	28,1% (24,2-32,2%)	40,2% (36,7-43,8%)	
Malo.....	11,7% (9,1-14,9%)	9,5% (7,8-11,9%)	
No bueno ¹	39,7% (35,5-44,2%)	49,7% (46,1-53,4%)	< 0,001
<i>Valoración nutricional objetiva (NSI)</i>			
Sin riesgo.....	23,7% (20,0-27,6%)	19,1% (16,4-22,1%)	ns
Riesgo moderado.....	33,1% (29,1-37,4%)	34,8% (31,4-38,3%)	
Alto riesgo.....	43,2% (38,9-47,6%)	46,2% (42,6-49,8%)	
Con riesgo ²	76,3% (72,3-79,8%)	80,9% (77,9-83,6%)	0,055

¹ Valores agrupados correspondientes a valoración regular + valoración malo.

² Valores agrupados correspondientes a valoración riesgo moderado + riesgo alto.

global subjetiva y la valoración objetiva por la escala NSI. La valoración nutricional subjetiva mostró diferencias estadísticamente significativas según sexo, presentando las mujeres un mayor porcentaje de pacientes con estado nutricional considerado no bueno (regular o malo), 49,7%, que los hombres, 39,7%, $p < 0,001$. Por el contrario, la valoración objetiva mostró diferencias casi significativas en la proporción de pacientes con riesgo (moderado o alto) en varones, 76,3%, frente a las mujeres, 80,9%, $p = 0,055$. La concordancia del estado nutricional observado entre la valoración subjetiva y la objetivada por la puntuación NSI fue estadísticamente significativa pero muy débil (índice kappa = 0,08, $p < 0,01$, figura 1). No obstante, cuando se agrupan los pacientes en estado bueno y no bueno (regular + malo) y la escala NSI en sin riesgo (< 6 puntos) y con riesgo nutricional alto (≥ 6 puntos) la proporción de concordancias aumenta considerablemente; 54,2% con estado nutricional bueno frente a 55,2% con puntuación NSI considerada sin riesgo, y 45,8% con situación nutricional subjetiva no buena frente a 44,8% con riesgo nutricional

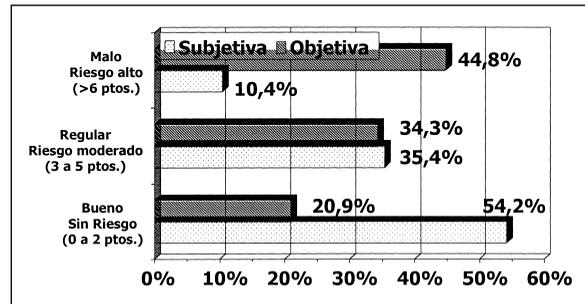


Fig. 1.—Concordancia del estado nutricional según valoración global subjetiva (categorías: bueno, regular y malo) y objetiva por la escala NSI (sin riesgo, riesgo moderado y riesgo alto) en la muestra global de ancianos > 65 años (n = 1.320). Índice kappa = 0,08, $p < 0,001$.

según escala NSI.

La puntuación media en la escala NSI ($5,5 \pm 3,5$ puntos en la muestra global) no mostró diferencias estadísticamente significativas según sexo. Los varones mostraron una mediana de 5 (rango intercuartil; 3-8) y en las mujeres este valor fue también 5 (rango intercuartil 3-8). La evaluación del status nutricional con el panel NSI mostró una débil correlación lineal significativa con la edad (ρ de Spearman = 0,09, $p < 0,01$).

En la tabla IV se observa la distribución por hábitat rural o urbano de la muestra del estudio según la valoración nutricional global subjetiva y la valoración objetiva por la escala NSI. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la valoración nutricional tanto subjetiva como objetiva según el hábitat de pertenencia de los pacientes.

Un total de 246 individuos, 18,6% (IC 95%; 16,6% a 20,9%) seguían una dieta enteral complementaria a su alimentación tradicional. De éstos, en 229 (93,1%), esta dieta se administraba oralmente, mientras que en los restantes 17 sujetos (6,9%) era administrada mediante sonda. La duración media, en días, de administración de dieta enteral complementaria fue de $174,4 \pm 262,8$ días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes recibiendo dieta enteral complementaria según el sexo; 16,8% en varones frente a 19,9% en mujeres ($p = 0,179$), ni tampoco se observaron diferencias en la vía de administración; la administración oral se observó en el 94,3% de los varones y en el 92,9% de las mujeres ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,884$).

En la tabla V se observa la asociación entre los diferentes factores de riesgo objetivos (escala NSI) y el sexo de los pacientes. Los factores de riesgo identificados en la encuesta nutricional asociados al sexo fueron el consumo de bebidas alcohólicas en los varones (más de 3 vasos diarios de cerveza o vino) con una razón de predominio (odds ratio) de 10,70 (10,50 a 10,82) a favor de los varones, mientras que en las mujeres los factores de riesgo fueron comer sola con un valor de odds ratio de 2,30 (1,72 a 2,89) y no encon-

Tabla IV

Valoración nutricional global subjetiva y objetiva (según la escala NSI) de los pacientes incluidos en el estudio distribuidos según el nivel de hábitat (rural, urbano). Distribución de los pacientes en proporción (% con su intervalo de confianza del 95%) según categoría, p = nivel de significación, ns = no significativo

	Rural (n = 293)	Urbano (n = 963)	p
<i>Valoración nutricional global subjetiva</i>			
Bueno.....	55,6% (49,7-61,4%)	53,9% (50,7-57,1%)	ns
Regular.....	32,1% (26,8-37,8%)	36,3% (33,3-39,5%)	
Malo.....	12,3% (8,9-16,7%)	9,8% (8,0-11,9%)	
No bueno ¹	44,3% (38,6-50,3%)	46,3% (43,1-49,5%)	ns
<i>Valoración nutricional objetiva (NSI)</i>			
Sin riesgo.....	20,9% (16,5-26,0%)	20,5% (18,1-23,2%)	ns
Riesgo moderado.....	31,3% (26,2-37,0%)	35,3% (32,3-38,4%)	
Alto riesgo.....	47,8% (42,0-53,7%)	44,2% (41,1-47,4%)	
Con riesgo ²	78,8% (73,6-83,2%)	79,5% (76,8-82,0%)	ns

¹ Valores agrupados correspondientes a valoración regular + valoración malo.

² Valores agrupados correspondientes a valoración de riesgo moderado + riesgo alto.

trarse en condiciones físicas para cocinar, hacer la compra o alimentarse con una razón de predominio de 1,68 (1,34 a 2,16).

Discusión

Los ensayos clínicos, aun siendo los procedimientos de investigación que proporcionan información científica de mayor validez y rigurosidad, carecen, por el contrario, de la perspectiva clínica diaria o del "mundo real". Es por eso necesario la realización de estudios pragmáticos o naturalísticos encaminados a recoger información clínica sucediendo en condiciones de práctica habitual como el presente proyecto de investigación^{15, 16}. Los estudios de prevalencia vienen a ser una fotografía de cuál es la situación del problema estudiado en un momento y lugar determinado. Dado que los estudios de incidencia son mucho más costosos, los de prevalencia sirven para tener información puntual y ver su evolución en el tiempo para detectar desviaciones que puedan corregirse. Por otra parte, los farmacéuticos de oficinas de Farmacia constituyen un grupo profesional con una participación re-

Tabla V

Intensidad de la asociación de los factores de riesgo nutricional según la escala NSI y el sexo expresado según el valor del odds ratio obtenido en el análisis de regresión logística. Valores expresados como odds ratio o razón de predominio medio según el sexo con el intervalo de confianza (IC) del 95%

Factor de riesgo (NSI)	Odds ratio	IC 95%
Padecer una enfermedad.....	0,86	0,66-1,06
Consumo < 2 comidas diarias.....	0,93	0,53-1,32
Consumo pocas frutas, verduras.....	1,21	0,61-1,81
Consumo 3 o más vasos de ¹	10,70	10,50-10,82
Tengo problemas dentales o.....	0,79	0,59-1,01
No siempre dispongo del dinero.....	0,75	0,31-1,19
Como solo, la mayoría de las veces ² .	2,30	1,72-2,89
Consumo 3 o más medicamentos.....	0,88	0,71-1,06
Sin habérmelo propuesto, he perdido No siempre me encuentro en condiciones ²	0,92	0,78-1,06
	1,68	1,34-2,16

¹ A favor de los varones. ² A favor de las mujeres.

levante en la promoción de la salud y en la administración de cuidados o recomendaciones que impactan en el grado de salud de la población.

En nuestro estudio, realizado en pacientes ambulatorios ancianos y mayores de 65 años, hemos encontrado que la valoración nutricional de estos individuos es independiente del hábitat de procedencia, no habiéndose detectado diferencias en la valoración nutricional, tanto de forma subjetiva como la objetiva de la encuesta NSI, entre los sujetos con residencia rural o urbana. Sin embargo, el sexo sí es un factor que ha mostrado cierta dependencia con la valoración nutricional. Así, las mujeres han mostrado una mayor proporción de estado nutricional calificado subjetivamente como no bueno (regular o malo) que los varones, principalmente a expensas de un mayor número de mujeres que hombres que presentan una calificación subjetiva nutricional regular. La valoración nutricional objetiva, aunque las diferencias observadas no han llegado a ser estadísticamente significativas, han mostrado una cierta concordancia con la valoración subjetiva al detectar una mayor proporción de mujeres con una puntuación de riesgo (alto o moderado) casi significativamente mayor que en los hombres. Estas diferencias en la puntuación de riesgo entre hombres y mujeres se han debido principalmente a que el riesgo nutricional en los hombres está más asociado al consumo de alcohol que en las mujeres, mientras que en éstas la presencia de riesgo nutricional se asocia a factores de aislamiento a la hora de comer o a limitaciones en la condición física del individuo para realizar tareas rutinarias (compra, cocinar, etc.) que presentaron una mayor intensidad de asociación en las mujeres que en los hombres.

La valoración nutricional subjetiva es independiente de la observada de forma objetiva mediante un

cuestionario, ya que la débil concordancia observada en este estudio, aunque estadísticamente significativa, no permite albergar la posibilidad de que una valoración sustituya a la otra. No obstante, cuando se agrupan las respuestas en las escalas de valoración como valoración subjetiva “no buena” (regular o mala) y “buena”, y la valoración objetiva se agrupa en con riesgo alto (≥ 6 puntos) o sin riesgo alto (< 6 puntos), el grado de concordancia es bastante elevado. Es decir, una valoración subjetiva nutricional como “no buena” se correspondería con una valoración nutricional objetiva de alto riesgo.

En nuestro estudio, e independientemente del tipo de valoración nutricional, se ha observado que tanto en varones como en mujeres la proporción de sujetos con un estado nutricional deteriorado o con algún grado de riesgo es bastante elevado. Este último factor, aparece como de significativa relevancia en nuestro medio, en donde se supone que las deficiencias nutricionales son propias de países del tercer mundo o de la infancia, más que de un país desarrollado como el nuestro. Distintos estudios han evidenciado la presencia de malnutrición proteico-energética en los ancianos de los países industrializados, principalmente entre los institucionalizados^{4, 17, 18}. En este estudio, se ha demostrado que también entre los ancianos ambulatorios el grado de malnutrición es elevado y, por tanto, preocupante, aunque los marcadores utilizados en nuestra investigación hayan sido de índole subjetiva y a través de un cuestionario estructurado como la escala NSI, y no utilizando como en otros estudios marcadores bioquímicos o antropométricos^{4, 19, 20}.

En resumen, en nuestro estudio hemos encontrado poca concordancia entre la valoración subjetiva nutricional y la objetiva utilizando la encuesta NSI. En varones, el factor de riesgo nutricional más destacado es el consumo de más de 3 vasos diarios de alcohol, y en las mujeres comer sola la mayoría de las veces o no encontrarse en condiciones físicas para hacer tareas rutinarias, mientras que el hábitat rural o urbano es independiente de la valoración nutricional. Tanto los aspectos sociales como los físicos influyen el status nutricional. La concienciación de la elevada tasa de riesgo nutricional debería llevar a la consideración de establecer una rápida y apropiada terapia preventiva de malnutrición y deterioro de la calidad de vida de la población anciana ambulatoria.

Agradecimientos (Grupo de Estudio Cooperativo Geriátrico)

D. D. Pena Anca (El Ferrol/A Coruña); D. P. Piñeiro Caparrós (Almería); D. C. Maruhenda López (Elche/Alicante); D. M. Folgado Fernández y Dña. E. Carmona Robles (Badajoz); D. E. Clapes Serentill, Dña. R. M. Gabarros Ballesteros, Dña. A. M. Colón Noguera, D. R. Gelabert Camprubi y D. A. Soria (Barcelona); Dña. R. Pal Boix, D. A. Pascual Pich, Dña. M. P. Via Elipe, Dña. R. M. Casals i Castro, D.

J. Rodas Lopenera y Dña. M. D. Xirau Verges (Badalona/Barcelona); Dña. I. Mallesen (Castelldefels/Barcelona); D. V. Grau Orti (Cornellá/Barcelona); D. F. J. Gimeno (Esplugas/Barcelona); Dña. M. Aguilo Ortiz (Gavá/Barcelona); Dña. C. Jubirana Corona (Mataró/Barcelona); D. L. Mola Aldavo y Dña. P. Comas Bondia (Prat del Llobregat / Barcelona); Dña. A. Fabregat Muesa (S. Adrián de Besos/Barcelona); D. A. Oorbitg Gelet y D. P. Raventos (S. Boi de Llobregat/Barcelona); D. R. Morcillo Pérez y Dña. A. Puigcarbo Rafel (S. Coloma de Gramanet/Barcelona), Dña. P. Colino Roldán, D. J. L. Díez Rojo, Dña. E. Herrero Corchero, Dña. I. Herrero Zulueta (Bilbao/Vizcaya); D. G. Ibarrola Ganzabal (Amurrio/Vizcaya); D. I. Jauregui Sainz, Dña. M. J. Blázquez Mateos y Dña. B. Echave Herrero (Portugalete/Vizcaya); D. M. N. Blanco Pernas y D. A. Quintana (Santurce/Vizcaya); D. F. Bueno Becerra, D. A. J. Galan Martín, D. B. Terrón Manrique, D. A. Lejarraga Camacho, D. J. C. Pérez Pablos, D. J. F. García de Casasola (Cáceres); D. M. Mateos Romero, Dña. P. Girón (Plasencia/Cáceres); D. S. González Méndez, D. B. Mena Sánchez, D. D. Velázquez Núñez, D. J. Martín Díaz, D. J. M. Cerván Jiménez, D. J. Ortega Panes, D. J. Cabeza de Vaca y D. J. E. Rosso (Cádiz); D. P. Moreno Arroyo, D. F. Reyes, D. A. Notario Lopera, D. A. Porcel Madueño, D. A. Fabios Rodríguez, D. J. M. Gómez Gutiérrez y D. J. Castro Carrasquilla (Córdoba); D. J. M. González López, D. F. Muñoz Rodríguez, D. M. Corral Fernández y D. T. Sansano Bernad (Elche/Alicante); D. F. Fernández Jiménez, D. J. L. González Sánchez, D. A. Puertas Ortega, D. M. A. Martínez Muñoz, D. J. M. Santos, D. J. García Avilés, Dña. M. Callejón Garzón, D. M. López Garrido, D. J. López Cáceres y D. F. Fernández Jiménez (Granada); Dña. S. Ortega González (Azuqueca/Guadalajara); D. M. Hontoria García, D. P. V. Cano Aparicio, D. F. Alarcón Bergillos, Dña. A. Madrid Almagro, D. F. Olivares Martínez (Jaén); Dña. M. Ávila Escribano, D. J. Manso Tejerina, Dña. A. I. Álvarez García, D. A. Fernández de la Vega, Dña. M. I. Castrillo Canseco, Dña. M. Marcos González y D. C. V. Carande Alonso (León); D. J. Treceño (Lleida); D. L. I. Martínez García, Dña. C. Boronat Hernández, Dña. M. C. Fernández Ángel, Dña. A. Osacar Gil, Dña. M. J. Ferreres Ferreres, Dña. D. Vergara Ogando, D. J. Saez López, Dña. B. Sánchez Vázquez, Dña. M. E. Dean Montero, Dña. A. I. Alameda Fernández, Dña. D. Gundía Barba, Dña. C. Bustillo Bassols, Dña. C. Toripio Cruz, Dña. M. J. Casado Abajo, D. C. Fernández, Dña. T. La Peña García, Dña. A. Martín Domínguez, Dña. R. Rodríguez Martínez, Dña. R. M. Tirado García, Dña. C. Sánchez Elola, Dña. B. Sáez Mora, Dña. E. M. Martín García, Dña. L. del Prado del Prado, Dña. M. V. Corbero Gómez, Dña. B. Saavedra Ureña, Dña. I. Camarmo Hernán, Dña. S. Cobos Cárdenas, Dña. M. Montero Sánchez, Dña. L. Herrero Merino, Dña. I. Villalobos González, D. M. del Hombre Bueno, D. J. Gil Rodríguez, Dña. C. Már-

quez de Prado, Dña. M. B. Rey, Dña. D. Ruiz Moreno, Dña. M. V. Díaz Millán, Dña. J. Ledesma Flores, Dña. I. Gutiérrez Bertol, Dña. A. M. García Ruiz, D. D. Ruiz Caballero, D. M. López Guerra, D. S. Gracia Gracia, Dña. J. García Guardiola Y D. F. Mayoral Martín (Madrid); Dña. C. Díez Bart, Dña. B. Díez Bart, D. J. M. Martínez Sanz, D. J. A. de Pablo y D. F. Cantalapiedra (Alcalá de Henares/Madrid); Dña. M. T. Granados Gallego (Arganda del Rey/Madrid); Dña. C. Miguel Fernández, Dña. R. M. García Fuentes, D. E. León León, Dña. M. Barba Zaldívar, Dña. G. Sánchez, Dña. A. López Domínguez, Dña. P. Díez Rodríguez, Dña. A. Zambrano Fuentes, Dña. E. Martín Hita, Dña. I. Zarza Bernal y Dña. L. Pérez Fernández (Fuenlabrada/Madrid); Dña. M. Gutiérrez Aparacio (Leganés/Madrid); Dña. C. Jiménez Mangas, Dña. E. Guillen, D. J. M. Fonseca, Dña. M. J. Cuesta Vadillo y Dña. P. Ortego Núñez (Móstoles/Madrid); D. L. Ramos Muñoz y Dña. P. Pinazo Osuna (Pozuelo/Madrid); D. B. Cachinero Lucena, D. J. Tudela y D. F. Cintrano Vera (Málaga); D. F. Martínez García, D. F. Reyes Menaguer, Dña. R. Sánchez Martínez, D. J. R. Faura Carrasco, D. F. Mora Álvarez, D. C. Toledo Romero, Dña. M. M. Moreno Ramos, D. R. Jiménez Cánovas, D. J. González Costa, Dña. P. Mateos y D. J. M. Llamas Lázaro (Murcia); Dña. E. Outeiriño García (Ourense); Dña. M. J. Morenza Fernández (Maceda/Ourense); D. J. R. Puente Rodríguez (Palencia); D. F. Carrillo Lema y Dña. M. T. Estevez Lamas (Pontevedra); D. I. Ormazabal (Pasajes/Guipúzcoa); D. A. Álvarez Mohedano (Pasajes Antxo/Guipúzcoa); Dña. N. Gavino García, D. M. Giménez Ponce, Dña. A. M. Ruiz Arias, D. J. Delgado Díaz, D. F. J. Gamero Moreno, D. P. Reyes Gutiérrez, Dña. T. Álvarez Sánchez, Dña. M. D. Ruiz Millán, Dña. G. Andra Cabezas, Dña. M. M. Andra Cabezas, Dña. M. D. Murillo Fernández, Dña. B. Murillo Fernández, Dña. M. D. Navarro Jiménez, Dña. S. Saldaña Muelas, Dña. T. Payán García y Dña. M. A. Romero (Sevilla); Dña. J. Palacios Flores, D. V. R. Andrés Guasp, D. E. León Pérez, Dña. A. López Escrivá, D. A. Díaz Pérez, D. J. Escrivá Bonomad, D. G. Bañuls Bolta, Dña. A. Victoria Soler, Dña. M. I. Cayuela Moya, Dña. A. Sánchez Polo, Dña. M. R. Ruiz Arnal, Dña. J. Velert Vila, D. J. L. Martínez Vila, Dña. M. R. Ferrer Sáenz, Dña. G. Sorli Doblas, Dña. F. Mínguez Ibáñez y D. J. M. Martínez Molino (Valencia); D. R. Martínez Olmedo, D. A. Urueña Leal, D. D. Reyes Tirado, Dña. M. Reina de la Torre, Dña. C. Alaguero Marban, Dña. M. I. García Nieto, D. C. Pérez Fernández, Dña. I. Crespo Alonso, Dña. M. P. Tobalina Santamaría, D. A. G. Nogueiras, Dña. A. Arnaiz Esteban, D. J. A. Mesón Garrido, D. P. Colina Rivera, D. D. Bores Laso y Dña. M. P. del Rey Pedraz (Valladolid) Dña. M. Gutiérrez Borrega (Victoria), Dña. M. Azaldegui Urkiola (Zarauz/Victoria), Dña. M. C. Garabato Fernández, D. J. L. Charro Temes, Dña. B. Ripplinger Morenza, Dña. M. C. Areses Vidal y Dña. A. Díez Blanco (Vi-

go); D. A. Cividanes (Donas - Gondomar/Vigo); Dña. P. Laborda Torrubia (Zaragoza).

Referencias

- Jaurrieta E: Valoración del estado de nutrición en clínica. *Med Clin (Barc)*, 1983, 81:584-588.
- Santi MJ, Barba A y Zamora E: Valoración del estado nutricional del anciano. *Med Clin (Barc)*, 1991, 96:350-355.
- Rudman D y Feller AG: Protein-calorie undernutrition in the nursing home. *J Am Geriatr Soc*, 1989, 37:173-183.
- Esteban M, Fernández-Ballart J y Salas-Salvado J: Estado nutricional de la población anciana en función del régimen de institucionalización. *Nutr Hosp*, 2000, 3:64-72.
- Smith JL, Wickiser M, Korth LL, Grandjean AC and Schaefer AE: Nutritional status of an institutionalised aged population. *J Am Coll Nutr*, 1984; 3:13-25.
- Morgan DB, Newton HMV, Schorah CJ, Jewitt MA, Hancock MR y Hullin RP: Abnormal indexes of nutrition of the elderly: a study of different clinical groups. *Age Aging*, 1986, 15:65-76.
- Pinchcofsky-Devin GD y Kaminski MV: Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc*, 1986, 34:435-440.
- Mowé M, Bohmer T y Kindt E: Reduced nutritional status in a elderly population (> 70y) is probable disease and possibly contributes to the development of disease. *Am J Clin Nutr*, 1994; 59:317-324.
- Goodwin JS: Social, psychological and physical factors affecting the nutritional status of elderly subjects: separating cause and effect. *Am J Clin Nutr*, 1989; 50:1201-1209.
- Dept. of Health and Social Security: A nutrition survey of the elderly. Reports on health and social subjects. London, Her Majesty's stationery office, 1972; 166.
- Dept. of Health and Social Security: Nutrition and health in old age. Reports on health and social subjects. London, Her Majesty's stationery office, 1979; 209.
- Lowenstein FW: Nutritional status of the elderly in the United States of America 1971-1974. *J Am Coll Nutr*, 1982; 1:165-177.
- Carbaljal A, Varela-Moreiras G y Ruíz-Roso B: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España (3). Estado nutricional: Antropometría, hematología, lípidos y vitaminas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 1993; 28:230-242.
- De Groot CP, Sette S y Zajkas G: Euronut-SENECA study on nutrition and the elderly. Nutritional status: anthropometry. *Eur J Clin Nutr*, 1991, 45:31-42.
- Martín Zurro A: Investigación en Atención Primaria en Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria. Editores: JM Argimón Pallás y J Jiménez Villa. Mosby/Doyma, 1994: 1-16.
- Newman T, Browner W, Cummings S y cols.: Diseño de un nuevo estudio: II. Estudios transversales y estudios de casos controles. Editores: S.B. Hulley & S.R. Cummings. *Doyma*, 1993: 83-95.
- Smith JL, Wickiser M, Korth LL, Grandjean AC y Schaefer AE: Nutritional status of an institutionalised aged population. *J Am Coll Nutr*, 1984; 3:13-25.
- Morgan DB, Newton HMV, Schorah CJ, Jewitt MA, Hancock MR y Hullin RP: Abnormal indexes of nutrition of the elderly: a study of different clinical groups. *Age Aging*, 1986, 15:65-76.
- Manciet G, Galley P y Emeriau JP: La dénutrition protéino-énergétique chez les patients agés: enquête prospective dans un service de médecine interne, a propos de 400 observations. *Rev Franç Endocrinol Clin*, 1983, 24:225-236.
- Lemonnier D, Acher S y Boukaïba N: Discrepancy between anthropometry and biochemistry in the assessment of the nutritional status of the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 1991, 45:281-286.

Original

Estado nutricional y metabólico y valoración dietética en pacientes ancianos, institucionalizados, con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)

C. Casimiro*, A. García de Lorenzo**, L. Usán* y el Grupo de Estudio Cooperativo Geriátrico

* Abbott Laboratories, Dpto. Médico. ** Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Resumen

Objetivo: Evaluar el estado nutricional y el nivel glucémico según el tipo de dieta recibido en pacientes ancianos (> 65 años de edad) institucionalizados con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID).

Métodos: Se diseñó un estudio transversal de un día de duración, en el que se administró un cuestionario de recogida de datos a personal sanitario de 80 centros geriátricos españoles. El cuestionario recogía información referente a la edad, sexo, evolución histórica del control glucémico, tratamiento antidiabético recibido, índice de masa corporal (IMC), índice de riesgo nutricional (IRN), tipo de dieta seguida y preferencia del paciente, evaluación del estado nutricional y parámetros bioquímicos.

Resultados: Se incluyeron un total de 486 ancianos institucionalizados (66,5% mujeres) con una edad media de $80,8 \pm 7,5$ años. El 93,3% de los pacientes recibía dieta de diabético sin diferencias por sexo. Un 55,7% recibía antidiabéticos orales (53,9% mujeres y 58,9% hombres, ns) y un 24,7% insulino terapia (24,5% mujeres y 26,4% hombres, ns). El 86% de los sujetos realizaban una cierta actividad física sin diferencias por sexo. El ejercicio físico era realizado por sujetos más jóvenes, $78,8 \pm 7,9$ años, frente a caminar, $80,4 \pm 7,6$ años, o reposo, $82,1 \pm 7,3$ años, $p < 0,05$. Los 2 índices nutricionales evaluados (IMC y IRN) fueron equivalentes en hombres y en mujeres; $28,5 \pm 10,7$ frente a $28,1 \pm 7,6$ y $103,5 \pm 12,9$ frente a $104,1 \pm 11,4$, respectivamente. La historia de control glucémico fue buena en el 68,8% de los sujetos de la muestra, con diferencias casi significativas por sexo (62,7% hombres, 71,7% mujeres, $p = 0,07$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de dieta seguida (70,7% diabética frente a 37,0% libre, $p = 0,0006$). El nivel de apetito y finalización de las comidas fue semejante en varones y en mujeres, y en pa-

NUTRITIONAL AND METABOLIC STATUS AND DIET VALUATION IN INSTITUTIONALIZED SPANISH ELDERLY PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Abstract

Objective: To evaluate nutritional status and blood glucose level according to type of diet followed by elderly (> 65 years old) institutionalised patients with non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

Methods: A data collection questionnaire was administered to the staff of 80 Spanish geriatric facilities participating in this one-day cross-sectional study. Data collected included: age, gender, history of previous glucose control, type of antidiabetic treatment, body mass index (BMI), nutritional risk index (NRI), type of diet with patient's preference, nutritional status evaluation and biochemical parameters.

Results: Data from a total of 486 institutionalised elderly people (66,5% female) were collected with a mean \pm SD age of $80,8 \pm 7,5$. Had a diabetic diet 93,3% of patients with no gender differences 55,7% were on oral antidiabetic treatment (53,9% females and 58,9% males, ns) and 24,7% on insulin therapy (24,5% females and 26,4% males, ns). Physical activity was presented in 86% of people with no gender differences. Exercise was practiced by people younger, $78,8 \pm 7,9$ years, versus walking, $80,4 \pm 7,6$ years or resting $82,1 \pm 7,3$ years, $p < 0,05$. Both nutritional indexes, BMI and NRI, were equivalent in men and in women; $28,5 \pm 10,7$ vs $28,1 \pm 7,6$ and $103,5 \pm 12,9$ vs $104,1 \pm 11,4$, respectively. History glucose control was good in 68,8% of the sample with a trend towards significance between sex (62,7% males, 71,7% females, $p = 0,07$) and significant differences according to type of diet; 70,7% diabetic versus 37,0% free diet, $p = 0,0006$. Eating behaviors (appetite and meal completeness) were similar in both males and females and in diabetic or free diet groups. Also, no differences were observed in patient preferences about diet according to type of diet (71% of diabetic patients always or almost always liked their food versus 82% of free diet patients) and either nutritional status (9,3% vs 15,6% in status I, 10,9% vs 12,5% in level II and 79,9%

Correspondencia: C. Casimiro.
 Abbott Laboratories, Dpto. Médico.
 Josefa Valcárcel, 48.
 28048 Madrid.

Recibido: 10-11-2000.
 Aceptado: 3-2-2001.

cientes con dieta diabética que libre. El grado de aceptación de la dieta recibida fue semejante en los que recibían dieta diabética y en los que era libre (71% de los pacientes con dieta diabética declararon que siempre o casi siempre les gustaba la dieta frente a 82% de los pacientes recibiendo dieta libre) y tampoco se observaron diferencias de acuerdo al estado nutricional de los pacientes (9,3% frente a 15,6% en status I, 10,9% frente a 12,5% en status II y 79,9% frente a 71,9% en status III, respectivamente). Dentro del grupo de ancianos con suplementos en la dieta, tanto el IRN como los niveles de colesterol total, albúmina y triglicéridos fueron significativamente más altos en aquellos que recibían suplemento de alto contenido en grasas que en los que recibían otros suplementos.

Conclusiones: La proporción de pacientes ancianos institucionalizados con DMNID que reciben dieta diabética es muy elevada, y es independiente del sexo. La presencia de dieta diabética se asocia a un mejor control histórico de la glucemia. La dieta diabética es igual de aceptada por estos pacientes que una dieta libre. La dieta con suplemento conlleva un mejor control del riesgo nutricional.

(Nutr Hosp 2001, 16:104-111)

Palabras clave: *Ancianos. Diabetes mellitus no insulino dependiente. Dieta. Estado nutricional. Institucionalizado.*

Introducción

La desnutrición es el estado patológico que resulta del consumo inadecuado de uno o más nutrientes esenciales. Se manifiesta clínicamente por pruebas bioquímicas de laboratorio y antropométricas, y afecta de forma adversa a la respuesta del paciente a su enfermedad y a la terapia establecida¹⁻³. La desnutrición y malnutrición aparecen como de significativa relevancia en nuestro medio, en donde se supone que las deficiencias nutricionales son propias de países del tercer mundo o de la infancia, más que de un país desarrollado como el nuestro. Distintos estudios han evidenciado la presencia de malnutrición proteicoenergética en los ancianos de los países industrializados, principalmente entre los institucionalizados⁴⁻⁶.

La malnutrición comporta la pérdida de masa grasa corporal asociada a una cierta pérdida de masa magra y constituye uno de los problemas nutricionales más importantes en la vejez. La malnutrición se asocia a un aumento de la morbilidad secundaria a la disminución de la resistencia a la infección, agravamiento de la enfermedad de base, retardo en la cicatrización de heridas o aparición de úlceras por hiperpresión^{7,8}.

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) en el paciente geriátrico plantea serios problemas al asociarse a la malnutrición. Esta situación suele ser frecuente en el sujeto interno en las residencias de ancianos y requiere una nutrición suplementaria

vs 71,9% in status III, respectively). The NRI, cholesterol, albumin and triglycerid levels were significantly higher in patients with high fat rate supplemented dietary intake than other supplemented diets.

Conclusions: A high proportion of patients on a diabetic diet was observed in this study with no gender differences. Elderly NIDDM institutionalised patients on a diabetic diet showed a greater good history glucose control than patients on a free diet. Diabetic diet preference by these subjects is similar than free diet. A better nutritional risk control was shown in patients with high fat rate supplemented diet.

(Nutr Hosp 2001, 16:104-111)

Key words: *Elderly people. Non insulin dependent diabetes mellitus. Diet. Nutritional status. Institutionalized.*

que, dependiendo del tipo de suplemento, aumenta la glucemia y fuerza el inicio o aumento de la terapia insulínica⁹. La mayoría de los ancianos institucionalizados en residencias reciben dietas diabéticas restrictivas en carbohidratos y grasas con o sin suplementos, siguiendo las recomendaciones clásicas de la American Diabetes Association (Sociedad Americana de Diabetes)¹⁰. En la actualidad, y dado que se considera más importante modificar la medicación que recibe el paciente que restringir los alimentos que constituyen su dieta, esta misma sociedad está recomendando una dieta liberalizada en pacientes ancianos diabéticos y, únicamente, aconseja que la dieta de estos individuos presente un contenido coherente de carbohidratos en las comidas y aperitivos, con un suplemento nutricional según las necesidades de cada individuo^{11,12}.

Se ha señalado que el paciente anciano diabético institucionalizado presenta una mayor aceptación de la dieta cuando ésta no es restrictiva como lo era clásicamente, lo que debería redundar en un aumento de la calidad de vida y de la satisfacción del paciente, una mejoría del estado nutricional y una disminución de la sensación de aislamiento del anciano institucionalizado. No obstante estas nuevas recomendaciones, se supone actualmente que coexisten todos los posibles grupos de dietas: pacientes que reciben dieta diabética suplementada o no y aquellos que siguen una dieta libre con o sin suplemento.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, aquellos individuos ancianos institucionalizados que sufren

una enfermedad de evolución crónica como la diabetes mellitus, son candidatos a una valoración del estado nutricional y metabólico, así como el tipo de dieta seguida por los mismos, lo que, de realizarse de forma rutinaria, permitiría identificar precozmente aquellos pacientes que presentan alguna alteración del estado nutricional y, por tanto, poder iniciar un adecuado soporte nutricional como parte complementaria de su tratamiento.

El objetivo de este estudio ha sido, por tanto, recoger el estado nutricional y el nivel glucémico en pacientes con DMNID institucionalizados y su correlación con el tipo de dieta seguida por el paciente mediante la realización de un estudio de corte transversal en unidades de la tercera edad de todo el territorio nacional.

Material y métodos

Se ha diseñado un estudio de corte transversal, multicéntrico, observacional, mediante la administración de un cuestionario de recogida de datos elaborado "ad hoc" en centros de residencia (institucionalización) de la tercera edad de todo el territorio nacional. El cuestionario ha sido administrado en una única visita por personal facultativo a pacientes ancianos, residentes en el centro con diabetes tipo II, de ambos sexos, mayores de 65 años, que recibían dieta de bandeja y que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con historia de cetosis, diabetes inestable, nefropatía avanzada, enfermedad cardiovascular grave sin incluir hipertensión, dislipemias requiriendo tratamiento con hipolipemiantes, alcoholismo, pancreatitis, demencia senil y accidente cerebro vascular con secuelas incapacitantes.

El cuestionario recogía, además de la identificación del paciente, variables sociodemográficas como la edad, fecha de nacimiento, fecha de ingreso y nivel cultural, características antropométricas; peso, talla e índice de masa corporal, historia de la enfermedad diabética; fecha de diagnóstico, tipo de tratamiento y control histórico de la glucemia, patología de base y medicación concomitante, y parámetros bioquímicos (glucemia, albúmina, triglicéridos, colesterol total y colesterol-HDL) y de orina. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) según la fórmula: peso (kilogramos)/talla² (metros), y el índice de riesgo nutricional (IRN): $(15,9 \times \text{albúmina}) + [(\text{peso}_{\text{actual}} \times \text{Peso}_{\text{usual}}) \times 100]$. Además, el cuestionario recogía información sobre el nivel de actividad física del paciente (reposo en cama, deambula/camina, algún tipo de ejercicio).

La encuesta dietética exploró el tipo de dieta seguida por el paciente, la adición de suplementos y la actitud de cada participante hacia la comida. Se recogió el nivel de satisfacción del paciente con su dieta y suplementos y, asimismo, se constató la opinión del facultativo sobre la nutrición recibida por el paciente en el momento del estudio.

La metodología estadística incluyó análisis descriptivo de las variables de la muestra calculando los estadísticos de tendencia central y dispersión en las variables cuantitativas, y la proporción y el intervalo de confianza del 95% en las cualitativas. Las comparaciones entre grupos independientes según sexo y tipo de dieta se han realizado mediante las pruebas χ^2 o exacta de Fisher para variables categóricas, y mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las cuantitativas según se ajustaran o no a distribución normal. Se utilizaron el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía para las comparaciones entre grupos de edad. Todas las pruebas han sido bilaterales y se aceptó como significativo un error $\alpha < 0,05$.

Resultados

Se ha recogido información inicial de un total de 550 pacientes ancianos de más de 65 años que dieron su consentimiento a participar en la encuesta. De la muestra inicial fueron eliminados 64 (11,6%) por no reunir los criterios de inclusión-exclusión por lo que el análisis final se realiza sobre un total de 486 que se ajustaban a los requerimientos del protocolo del estudio. En la tabla I se exponen el número y causas de exclusión del análisis.

TABLA I
Número y causas de exclusión de pacientes del análisis del estudio

N.º de pacientes recibidos	550
Evaluables	486 (88,4%)
Varones	163 (33,5%)
Mujeres.....	323 (66,5%)
No evaluables	64 (11,6%)
Diabetes inestable.....	50
Dislipemia tratada	10
Ausencia de datos.....	4

En la tabla II se pueden observar las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes evaluados distribuidos por sexo. La edad media fue de $80,8 \pm 7,5$ años (media \pm DE); en hombres $78,4 \pm 7,5$ años, siendo significativamente mayor la edad en las mujeres; $81,9 \pm 7,3$ años ($p < 0,001$). La proporción de mujeres era claramente superior que la de hombres en la muestra evaluada; 163 varones (33,5%) frente a 323 mujeres (66,6%). La edad de ingreso en la residencia fue también significativamente menor en hombres que en mujeres; $75,4 \pm 7,3$ años en varones frente a $80,0 \pm 7,8$ años en mujeres ($p < 0,001$), con una estancia media de los sujetos en la residencia mayor en los hombres, 3 años, que en las mujeres, 2 años. No se han observado diferencias por razón del sexo en el IMC ni en el IRN. Tampoco se han observado diferencias significativas entre varones y mujeres en la proporción de pacientes con sobrepeso u obesos; un

TABLA II

Características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio distribuidos según sexo. Valores expresados como media ± DE o en %, p: nivel de significación

Variable	Hombres (n = 163)	Mujeres (n = 323)	p
Edad (años).....	78,4 ± 7,5	81,9 ± 7,3	< 0,001
Edad de ingreso (años)		75,4 ± 7,3	80,0 ± 7,8 < 0,001
Peso (kg) ¹	72,8 ± 14,2	63,7 ± 13,7	-
Talla (cm) ¹	165,0 ± 7,8	152,7 ± 8,2	-
IMC (kg/m ²).....	28,5 ± 10,7	28,1 ± 7,6	ns
IRN.....	103,5 ± 12,9	104,1 ± 11,5	ns
Nivel de estudios.....			< 0,001
Sin alfabetización.	10,9%	8,2%	
Sin estudios.....	23,2%	40,9%	
E. primarios.....	47,1%	46,3%	
E. secundarios.....	13,5%	3,5%	
E. universitarios....	5,2%	1,0%	

IMC: índice de masa corporal, IRN: índice de riesgo nutricional, ns: no significativo. ¹ El peso y la talla medios no se comparan sin ajustar por sexo.

25% de la muestra incluida en el estudio, tanto en varones como en mujeres, presentaban obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²); en las mujeres el percentil 75 del IMC era 31,2 y en los hombres 30,0.

La proporción de pacientes con nivel de estudios superiores fue significativamente mayor en varones que en mujeres, y en éstas fue significativamente superior la proporción de sujetos sin estudios o analfabetas que en aquellos (ver tabla II).

El 81,1% de los sujetos institucionalizados evaluados en este estudio estaba recibiendo dieta de diabético, sin diferencias por razón del sexo; 82,8% de los hombres y 80,2% de las mujeres. En la tabla III se observa la distribución por sexo del tipo de tratamiento

TABLA III

Tipo de tratamiento antidiabético recibido por los pacientes diabéticos ancianos institucionalizados incluidos en el estudio. Distribución de los pacientes en proporción (% con su intervalo de confianza del 95%) según categoría, p: nivel de significación

Variable	Hombres (n = 163)	Mujeres (n = 323)	p
Dieta diabética.....	82,8% (75,9-88,1%)	80,2% (75,3-84,3%)	0,563
Antidiabéticos orales	58,9% (50,9-66,5%)	53,9% (48,3-59,4%)	0,339
Insulina.....	26,4% (19,9-33,9%)	24,5% (19,9-29,6%)	0,726

antidiabético que estaban recibiendo los pacientes incluidos en el estudio. El control histórico de la glucemia fue bueno en el 68,8% de los pacientes; 62,7% en varones y 71,7% en mujeres con diferencias casi significativas ($\chi^2 = 3,25$, $p = 0,07$). Por tipo de dieta, el 70,7% de los que recibía dieta de diabético presentaba un control histórico de la glucemia bueno, frente a un 37,0% de los que recibía dieta libre ($\chi^2 = 11,887$, $p = 0,0006$).

El tipo de actividad física practicado por los sujetos del estudio presentó una distribución por tipo y sexo semejantes: 13,8% estaba en cama (16,0% de los varones y 12,7% de las mujeres), 25,8% podía deambular (21,6% y 27,9%, respectivamente), un 48,2% caminaba con regularidad (46,9% y 48,9%) y, finalmente, un 12,2% (15,4% y 10,5%, respectivamente) practicaba algún tipo de ejercicio físico. El tipo de actividad física mostró una asociación estadísticamente significativa con la edad del paciente ($F = 3,15$, $p = 0,025$), reduciéndose significativamente la edad media de los pacientes de acuerdo a la intensidad de la actividad física (fig. 1).

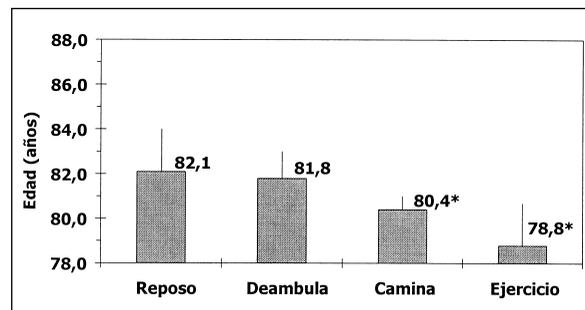


Fig. 1.—Distribución de la edad media de los pacientes de acuerdo al nivel de actividad física regular (reposo en cama, deambulación, camina y ejercicio físico). Edad media en años + 2 EEM. ANOVA ($F = 3,15$; $p = 0,025$). EEM = error estándar de la media, * $p < 0,05$.

En la tabla IV se observa la distribución por sexo y tipo de dieta recibida de la actitud de los pacientes hacia la comida y la valoración que los mismos hacen de la dieta recibida. Ni el sexo, ni el tipo de dieta recibida presentaron asociación significativa con la actitud del paciente hacia la comida o la satisfacción con la dieta. Un 68,0% de los sujetos come todo con apetito (70,8% en los hombres y 66,7% en las mujeres, y un 67,3% de los que reciben dieta diabética y un 75,8% de los que siguen dieta libre). Un 69,2% de los que siguen dieta diabética declara que siempre o casi siempre les gusta la dieta (tabla V), frente a un 81,8% de los que siguen dieta libre que muestra esta misma respuesta ($p = 0,103$). Un 13,8% del total de sujetos reciben suplementos en la dieta, y el 57,4% declara que le gustan siempre o casi siempre.

No se han observado diferencias significativas se-

TABLA IV

Valoración dietética de los pacientes incluidos en el estudio según actitud hacia la comida de acuerdo al tipo de dieta recibida. Valores expresados en frecuencia relativa (%), *p*: nivel de significación

	Hombres (n = 163)	Mujeres (n = 323)	<i>p</i>
Come todo			
con apetito.....	66,7%	70,8%	0,349
Come todo sin apetito	13,1%	11,8%	
Come parte.....	19,3%	16,8%	
Come casi nada.....	0,9%	0,6%	
	Dieta Diabético (n = 394)	Dieta Libre (n = 92)	<i>p</i>
Como todo			
con apetito.....	67,3%	75,6%	0,306
Como todo sin apetito	12,7%	12,1%	
Come parte.....	19,3%	9,1%	
Come casi nada.....	0,7%	3,0%	

TABLA V

Opinión del paciente de la dieta actual que está recibiendo. Valores expresados en frecuencia relativa (%), *p*: nivel de significación

¿Le gusta?	Dieta diabético (n = 394)	Dieta libre (n = 92)	<i>p</i>
No.....	2,4%	3,0%	0,156
Raramente	6,6%	0%	
Ocasionalmente.....	21,7%	15,1%	
Frecuentemente	47,1%	54,5%	
Siempre	22,1%	27,3%	
Frecuentemente + siempre.....	69,2%	81,8%	0,103

gún el tipo de dieta recibida, ni tampoco por sexo, en la valoración del estado nutricional de los pacientes por los facultativos participantes en el estudio (tabla VI). Un 79,7% de la muestra presentó un nivel III de valoración del estado nutricional por parte de los facultativos participantes que equivale a una situación de paciente bien nutrido y con hiperglucemia no significativa o sin hiperglucemia.

Los parámetros bioquímicos determinados en el momento de la realización del estudio no mostraron diferencias significativas según el sexo de los pacientes (fig. 2). Sin embargo, dentro del subgrupo de pacientes que recibían suplemento en la dieta, los que ingerían un suplemento específico para diabéticos, pero siempre dentro de un rango normal, mostraron unos valores de colesterol total, triglicéridos y albúmina significativamente superiores a los que recibían otros suplementos (fig. 3). Los pacientes que recibían

TABLA VI

Valoración del estado nutricional del paciente realizada por el facultativo de acuerdo al tipo de dieta recibida por el paciente y según sexo. Nivel I: paciente malnutrido o con hiperglucemia importante; nivel II: paciente bien nutrido o con hiperglucemia notable, y nivel III: paciente bien nutrido o con hiperglucemia no significativa o sin hiperglucemia. Valores expresados en frecuencia relativa (%), *p*: nivel de significación

	Hombres (n = 163)	Mujeres (n = 323)	<i>p</i>
Nivel I.....	8,4%	10,6%	0,669
Nivel II	13,5%	8,9%	
Nivel III.....	78,1%	80,5%	
	Dieta diabético (n = 394)	Dieta libre (n = 92)	<i>p</i>
Nivel I.....	9,3%	15,6%	0,254
Nivel II.....	10,9%	12,5%	
Nivel III	79,9%	71,9%	

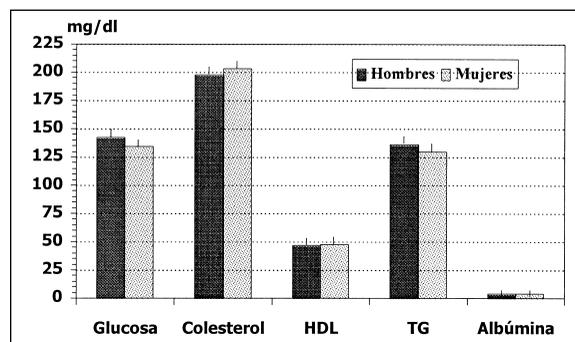


Fig. 2.—Distribución (media + 2 EEM) de los parámetros bioquímicos evaluados en el estudio según el sexo de los pacientes. Valores expresados en mg/dl. TG = triglicéridos. Diferencias no significativas. EEM = error estándar de la media.

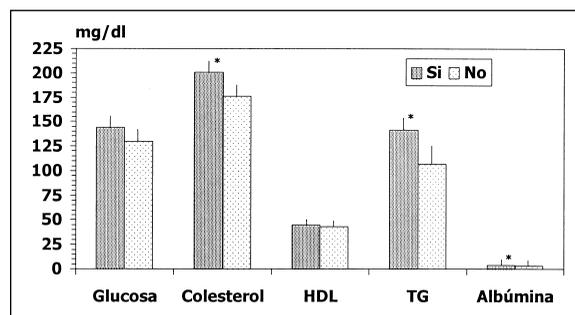


Fig. 3.—Distribución (media + 2 EEM) de los parámetros bioquímicos evaluados en el estudio según que los pacientes recibieran o no suplementos en la dieta. Valores expresados en mg/dl. TG = triglicéridos. EEM = error estándar de la media. * *p* < 0,05.

suplemento específico para diabéticos de alto contenido en grasas mostraron unos niveles de colesterol total de $201,3 \pm 44,3$ mg/dl (media \pm DE) frente a un nivel medio de $176,4 \pm 46,9$ mg/dl en los que recibían otro suplemento ($p = 0,023$), siendo muy similares, sin embargo, los valores de HDL en ambos grupos ($44,9 \pm 11,0$ mg/dl y $43,0 \pm 15,6$ mg/dl, respectivamente). Asimismo, los niveles de triglicéridos fueron significativamente más altos ($p = 0,017$) en los que recibían suplemento de alto contenido en grasas ($141,6 \pm 78,9$ mg/dl) que en los que no lo recibían ($107,3 \pm 44,8$ mg/dl). Los niveles de albúmina fueron también significativamente más elevados ($p = 0,039$) en los receptores de suplementos en la dieta de alto contenido en grasas ($3,7 \pm 0,5$ mg/dl frente a $3,2 \pm 1,0$ mg/dl). Además, tanto el IMC como el IRN fueron superiores en los pacientes que tomaban suplementos en la dieta de alto contenido en grasas que en los que no lo hacían ($26,8 \pm 4,6$ kg/m² frente a $24,9 \pm 4,5$ kg/m² y $99,5 \pm 8,5\%$ frente a $91,5 \pm 15,9\%$, respectivamente), aunque en el caso del IMC las diferencias fueron sólo casi significativas ($p = 0,095$ y $p = 0,031$, respectivamente). Finalmente, si bien de forma no significativa, el nivel medio de glucemia en los pacientes con suplemento de alto contenido en grasas se situó por encima de los de aquellos que recibían otros suplementos diferentes ($144,5 \pm 65,6$ mg/dl frente a $129,6 \pm 45,6$ mg/dl, respectivamente).

Discusión

Los estudios transversales vienen a ser una fotografía de cuál es la situación del problema estudiado en un momento y lugar determinado, y aunque no permiten establecer una relación de causa-efecto, al menos permiten orientar hipótesis de trabajo sobre factores o causas de riesgo que pueden estar relacionadas con la aparición o el agravamiento de una patología en concreto^{13, 14}.

En nuestro estudio transversal, realizado en pacientes ancianos, mayores de 65 años, institucionalizados con diabetes tipo II, hemos encontrado pequeñas diferencias esperadas entre hombres y mujeres, como la edad media o la edad de institucionalización. Asimismo, se ha constatado que la actividad física se deteriora o desaparece conforme aumenta la edad del sujeto. No obstante, en nuestro trabajo hemos encontrado que los índices nutricionales, como el índice de masa corporal o el índice de riesgo nutricional, se elevan significativamente cuando se aportan suplementos específicos, de alto contenido en grasas, a la dieta de estos individuos, lo cual se traduce en una mejoría de algunos parámetros bioquímicos como han sido los niveles plasmáticos de albúmina, colesterol total y triglicéridos. Además, esta mejora de la situación nutricional es independiente del sexo del paciente. Estos hallazgos parecen estar en consonancia con la literatura en la que se señala que una proporción muy baja de pacientes diabéticos realiza una aportación

equilibrada diaria de nutrientes, lo que se traduce en que este tipo de sujetos presenta un riesgo elevado de malnutrición cuando no se le somete a un control de sus aportes dietéticos diarios¹⁵. Por otra parte, los niveles de proteínas séricas pueden disminuir en los ancianos con enfermedades asociadas, lo cual implica que, en aquellos casos tratados con fármacos hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas, las cuales se unen fundamentalmente a la albúmina, pueden presentar niveles farmacológicos más elevados de los requeridos. El aporte de suplementos dietéticos de alto contenido en grasas parece contribuir a la prevención de este riesgo.

Hemos podido comprobar en este estudio que ni el sexo de los pacientes ni el tipo de dieta, diabética o libre, se asocia a una mejor valoración del estado nutricional por parte del facultativo, ni tampoco a una mayor aceptación de la dieta por parte de los pacientes, lo que es llamativo que en sujetos de edad avanzada, con dificultades a la hora de seguir una dieta por razones de su misma edad y patologías concomitantes, muestren un mismo nivel de aceptación de una dieta libre que de una dieta como la diabética, en teoría, menos flexible y variada. Además, hemos observado que los pacientes que siguen dieta de diabético presentan en mayor proporción un control histórico bueno de la glucemia, lo que debería redundar en una mayor supervivencia de los mismos, y que es independiente de la edad y, por tanto, del nivel de actividad física practicada por el paciente, lo que puede llamar la atención dado que se ha señalado una relación estrecha entre ejercicio y buen control metabólico en pacientes con DMNID¹⁶. Cabría, por tanto, teorizar sobre si la administración de una dieta de diabético contrarrestaría en alguna medida la falta del ejercicio necesario para un buen control glucémico del paciente que, por otra parte, representa una situación bastante común en la población anciana institucionalizada. Si bien es obvia la importancia tan fundamental que tiene el ejercicio en la preservación de la salud, incluida la población anciana, lo cierto es que este colectivo, por razones muy variadas, y particularmente el residente en instituciones de la tercera edad, presenta serias limitaciones a la práctica regular de algún tipo de actividad física. Por tanto, parece razonable explorar la idea de recomendar dieta de diabético en población anciana institucionalizada diabética, sobre todo si muestras limitaciones a la práctica regular de algún tipo de actividad física, y dado que la aceptación de aquella es similar a una dieta libre y ha demostrado estar asociado a un mejor control metabólico del paciente¹⁷⁻¹⁹. Dentro de dicho control, dado el riesgo que la hipoglucemia conlleva en el anciano, es conveniente controlar estrechamente los niveles de glucemia y, en todo caso, mantenerlos en cifras de alrededor de 130 mg/dl¹⁸.

Distintos estudios han evidenciado la presencia de malnutrición proteico-energética en los ancianos de los países industrializados, principalmente entre los

institucionalizados²⁰⁻²⁶. En nuestro estudio, aunque la muestra incluida pueda parecer pequeña como para establecer conclusiones definitivas, se ha observado un estado nutricional y metabólico aceptable que pensamos que se debe al elevado porcentaje de pacientes que recibían dieta de diabético, así como al efecto de recibir suplementos específicos, en la dieta por parte de un grupo de sujetos de la muestra. Esto último nos lleva a recomendar una vigilancia estrecha de la nutrición del paciente diabético anciano interno en residencias de la tercera edad, y la incorporación a la dieta del paciente de dieta de diabético con aporte de suplementos de alto contenido en grasas, como medida para obtener un aceptable estado de nutrición. De conseguirlo, debería mejorar la calidad de vida de estos pacientes y, necesariamente, su supervivencia.

Agradecimientos (Grupo de Estudio Cooperativo Geriátrico)

Dra. A. Rodeja Roca (G. Puig d' en Roca/Girona); Dr. J. Campos Hervás (R. L' Estada/Llavanere-Barcelona); Dra. A. Pujol Xicoi (Fundación Sociosanitaria/Barcelona); Dra. M. Barba (C. Socio Sanitari Segui/Barcelona); Dra. F. Gutiérrez (C. Salut Mental Sagrat Cor/Martorel); Dra. M. Capo (H. S. Lazaro/Tarrasa); Dra. L. Veciana Baisebe (C.S. Sanitari Mare de Deut/Tarragona); Dra. C. Charlez Marin (C.S. Sanitari Ciutat Reus/Tarragona); Dr. F. Ballester (G. El Verdader/Alicante); Dra. R. Horta González (Adesma/Lleida); Dr. S. Santamaría Mas (R. Les Roquetes/Lleida); Dr. E. Valero Pamblanco (R. San Sebastián/Valencia); Dra. M.^a D. Martínez Vicent y Dra. L. Pérez Canduelas (R. M.^a Auxiliadora/Valencia); Dra. R. Ferri Aguar (R. 3.^a Edad Culler/Valencia); Dr. M. Pallares Lacalle (Camp del Turia/Valencia); Dr. A. Latorre Sánchez (R. El Carmen/Valencia); Dra. A. Muñoz Moreno (G. Cumbres de Calicanto/Valencia); Dr. J. Martín Fernández (Barrika Barri/Vizcaya); Dr. J. Goicoetxea Boyero (Casa Misericordia/Bilbao); Dr. F. Gainza (H. Leza/Vitoria); Dr. J. Echevarrieta Arana (H. El Vergel/Pamplona); Dr. C. Fernández y Dr. N. Peña (R. 3.^a Edad/Santander); Dra. A. Gonzalo Salinas (R. Laredo/Santander); Dra. M.^a J. Almuñía Choren (R. Geriatria/Lugo); Dr. C. Rodríguez Pascual (H. Meixoeiro/Vigo); Dr. V. Casitas (R. Alba/Toledo); Dra. L. Barroso (R. Castilla la Mancha/Toledo); Dra. GM. de Meneses (R. San Juan de Dios/Toledo); Dra. E. Alonso (R. San José/Toledo); Dra. E. Galisteo (R. Colmenar de Oreja/Madrid); Dr. J. Manzarbeitia (H. Getafe/Madrid); Dra. M. Anguera (R. Reina Victoria/Madrid); Dra. S. Zarza Jacinto (R. Cubas de la Sagra/Madrid); Dr. S. Ruiz Grima y Dr. E. Álvarez Sanz (R. Colmenar Viejo/Madrid); Dr. J. L. León Aguado (R. Virgen del Pilar/Madrid); Dra. C. Navarro Ceballos (Urb. De Mayores/Madrid); Dra. C. de la Peña Liñán, Dr. S. Martín García Dr. R. Pagoda Sáenz y Dr. R. Sánchez Borgnis (R. Plata y Casta-

ñar/Madrid); Dra. C. Moreno, Dra. A. Fernández Suárez, Dr. J.L. Tarabuela y Dr. J. Luna (R. Parque de los Frailes/Madrid); Dr. J. A. Cabeza Ramis (R. Luis Gonzaga/Madrid); Dr. M. Rotta (R. Abedul/Madrid); Dr. E. Arteaga González (R. Ancianos Ciudad Social/Madrid); Dr. F. J. Salamanca (R. Ancianos La Torre/Madrid); Dra. R. Rodríguez Méndez (R. S. Camilo/Madrid); Dra. P. Bañuelos Irusta (R. Arganda del Rey/Madrid); Dra. A. Prieto Castillejo, Dra. R. Trinidad Trinidad y Dr. M. Sánchez Laso (R. Parque Coimbra/Madrid); Dr. J. E. Delgado Ferreiros y Dra. S. Valido Salas (R. El Castillo/ Madrid); Dr. C. Pedreira Copin (R.PP MM CAM/Navalcarnero/Madrid); Dra. M. Hierro (R. Vista Alegre/Madrid); Dra. G. Zancada Martínez (R. Torrelaguna/Madrid); Dra. R. Neira (R. Los Madroños/Madrid); Dra. M. Camarero Camacho (R.S. Martín Valdeiglesias/Madrid); Dr. J. A. Luna Porta (R. Ntra. Sra. del Carmen/Madrid); Dr. M. López Martínez (R. Mixta Vallecas/Madrid); Dr. J. López López (R. Isdabe/Málaga); Dr. J. M.^a Martínez Sánchez-Morales (Sagrado Corazón/Málaga); Dr. J. C. Rando (R. 3.^a Edad Castilla/Málaga); Dra. M.^a A. Martín (H. Militar/Sevilla); Dr. J. H. Irlles Rocamora (H. Valme/Sevilla); Dr. J. J. Linares Linares (Cl. La Salud/Granada); Dr. J. B. Molina Soria (S. Agustín/Linares/Jaén); Dr. Fco. J. Valera (H. Misericordia/Cádiz); Dr. J. M. Hernández García (R. Pensionistas/Sta. Cruz Palma); Dr. L. Enríquez Acosta (Ntra. Sra. Montaña/Cáceres).

Referencias

- Jaurrieta E: Valoración del estado de nutrición en clínica. *Med Clin (Barc)*, 1983; 81:584-588.
- Santi MJ, Barba A y Zamora E: Valoración del estado nutricional del anciano. *Med Clin (Barc)*, 1991, 96:350-355.
- Rudman D y Feller AG: Protein-calorie undernutrition in the nursing home. *J Am Geriatr Soc*, 1989, 37:173-183.
- Esteban M, Fernández-Ballart J y Salas-Salvado J: Estado nutricional de la población anciana en función del régimen de institucionalización. *Nutr Hosp*, 2000, 3:64-72.
- Smith JL, Wickiser M, Korth LL, Grandjean AC y Schaefer AE: Nutritional status of an institutionalized aged population. *J Am Coll Nutr*, 1984, 3:13-25.
- Morgan DB, Newton HMV, Schorah CJ, Jewitt MA, Hancock MR y Hullin RP: Abnormal indexes of nutrition of the elderly: a study of different clinical groups. *Age Aging*, 1986, 15:65-76.
- Pinchcofsky-Devin GD y Kaminski MV: Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc*, 1986, 34:435-440.
- Mowé M, Bohmer T y Kindt E: Reduced nutritional status in an elderly population (> 70y) is probable disease and possibly contributes to the development of disease. *Am J Clin Nutr*, 1994, 59:317-324.
- Sanz-Paris A, Calvo L, Guallard A y cols.: High-fat versus high carbohydrate enteral formulae: effect on blood glucose, c. peptide and ketones in patients with type II diabetes treated with insulin or sulphonylurea. *Nutrition*, 1998, 14:11-12.
- ADA: Report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care*, 1997, 20(7):1183.
- ADA: Translation of the diabetes nutrition recommendations for health care institutions (position statement). *Diabetes Care*, 1998; 21 (suppl 1):S66-S68.

12. ADA: Nutrition Recommendations and principles for people with Diabetes Mellitus (position statement). *Diabetes Care*, 1998, 21 (suppl 1):S32-S35.
13. Martín Zurro A: Investigación en atención primaria en métodos de investigación aplicados a la atención primaria. Argimón Pallás JM y Jiménez Villa J (eds.). Mosby/Doyma, 1994: 1-16.
14. Newman T, Browner W, Cummings S y cols.: Diseño de un nuevo estudio: II. Estudios transversales y estudios de casos controles. Hulley SB y Cummings SR (eds.). Doyma, 1993: 83-95.
15. Close EJ, Wiles PG, Lockton JA y cols.: Diabetic diet and nutritional recommendations: What happens in real life? *Diabetic Medicine*, 1992, 9(2):181-188.
16. Zinker BA: Nutrition and exercise in individuals with diabetes. *Clinics in Sports Medicine*, 1999, 18(3):585-606.
17. Templeton CL: Nutrition education: the older adult with diabetes. *Diabetes Educator*, 1991, 17(5):355-356.
18. López-Gabaldón E, Lesaga Llopis J, Andía Melero V y cols.: Diabetes mellitus en el anciano. *Geriatrka*, 1989, 5(2):57-67.
19. Aranceta Bartrina J: Pautas dietéticas y nutricionales para la vejez. *Nutrición Clínica*, 1988, VIII(6):34-40.
20. Goodwin JS: Social, psychological and physical factors affecting the nutritional status of elderly subjects: separating cause and effect. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50:1201-1209.
21. Dept. of Health and Social Security: A nutrition survey of the elderly. Reports on health and social subjects. London, Her Majesty's stationery office, 1972: 166.
22. Dept. of Health and Social Security: Nutrition and health in old age. Reports on health and social subjects. London, Her Majesty's stationery office, 1979: 209.
23. Lowenstein FW: Nutritional status of the elderly in the United States of America 1971-1974. *J Am Coll Nutr*, 1982, 1:165-177.
24. Carbajal A, Varela-Moreiras G y Ruiz-Roso B: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España (3). Estado nutricional: Antropometría, hematología, lípidos y vitaminas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 1993, 28:230-242.
25. De Groot CP, Sette S y Zajkas G: Euronut-SENECA study on nutrition and the elderly. Nutritional status: anthropometry. *Eur J Clin Nutr*, 1991, 45:31-42.
26. Smith JL, Wickiser M, Korth LL, Grandjean AC y Schaefer AE: Nutritional status of an institutionalized aged population. *J Am Coll Nutr*, 1984, 3:13-25.