

## Editorial

# Visibilidad de revistas científicas e iniciativas para incrementar la difusión de las publicaciones españolas

J. Veiga de Cabo

*Director de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

### Resumen

Se analiza el cambio conceptual que se ha producido en el sistema de transmisión del conocimiento científico-técnico en la comunidad investigadora.

Se enumeran los sistemas nacionales e internacionales que se están desarrollando para la organización, almacenamiento y recuperación de la producción científica, entre los que se destacan bases de datos referenciales como Medline, PubMed, LIteratura LATinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y el Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS).

Se detallan las características más destacadas de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) —iniciativa desarrollada por BIREME/OPS/OMS— así como uno de sus principales componentes; el modelo de publicación electrónica SciELO (Scientific Electronic Library Online), que recoge colecciones de publicaciones científicas de calidad a texto completo.

*(Nutr Hosp 2003, 18:177-180)*

Nuestra capacidad de sumergirnos en lo antiguo para descubrir lo nuevo se basa en la forma en que hacemos públicos nuestros resultados. Así describe el trazado evolutivo de la ciencia Harold Varmus, Premio Nobel por su descubrimiento de los orígenes celulares del oncogene.

Quizá podamos pensar que el sistema de transmisión del conocimiento, desde su primera concepción empírica hasta el más purista de los métodos científicos actuales, haya permanecido prácticamente invariable hasta hace relativamente pocos años, al menos en lo que se refiere al documento escrito como base de comunicación entre eruditos.

Así, desde las primeras descripciones escritas sobre tratamientos médicos encontradas en el Papiro de

### VISIBILITY OF SCIENTIFIC JOURNALS AND INITIATIVES TO IMPROVE THE DIFFUSION OF SPANISH PUBLICATIONS

#### Abstract

The conceptual change which has been produced in the transmission of technology knowledge among the scientific community is examined.

The international and national systems to organize, store and retrieve the scientific production as referential data bases like Medline, PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) and Spanish Health Sciences Bibliographic Index (IBECS) are listed.

The initiative called the Virtual Health Library (VHL) developed by BIREME/PAHO/WHO, especially SciELO (Scientific Electronic Library Online) the electronic publication model, that gather collections of scientific publications —full text—, which high quality is detailed.

*(Nutr Hosp 2003, 18:177-180)*

Ebers en 1550 a.C. hasta nuestros días, el papel ha constituido la principal forma de transmisión, difusión y almacenamiento del conocimiento científico que hoy entendemos como consolidado. El gran fenómeno de explosión cuantitativa de la difusión del conocimiento se produce con la invención de la imprenta por Gutenberg, que a su vez dejó las puertas abiertas a otros avances que contribuyeron a mejorar características relacionadas con el proceso de edición y su distribución.

Si nos centramos en el campo de las publicaciones biomédicas, en 1665 es cuando se produce uno de los cambios conceptuales más importantes y decisivos que han contribuido a diseñar el modelo en el que se desenvuelve el actual sistema de publicación científica. En esa fecha, la *Royal Society* de Londres decide incorporar el proceso de revisión por expertos en la edición de *Philosophical Transactions*, lo que podríamos considerar como el origen de la revisión por pares.

Este cambio conceptual supuso que, a partir de entonces, el reconocimiento del prestigio científico se

---

**Correspondencia:** Jorge Veiga de Cabo  
Director de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud  
Instituto de Salud Carlos III. Sinesio Delgado 8-10, Madrid  
jveiga@isciii.es

Recibido: 6-VI-2003.  
Aceptado: 10-VI-2003.

alcanzaría mediante el volumen de trabajos que cada investigador fuese capaz de publicar en revistas acreditadas mediante sistemas formales de revisión por expertos, lo que llevó a los científicos a ceder a los editores los resultados de sus investigaciones con el único fin de que sus artículos fueran publicados en revistas de prestigio.

Si la invención de la imprenta supuso una escalada sin precedentes en la difusión del conocimiento y la multiplicación de ediciones y publicaciones de todo tipo, de la que también se benefició el mundo científico, este escenario dominado por la batalla por alcanzar un nivel de excelencia reconocido en la publicación científica escrita, desencadenó un nuevo fenómeno de expansión del número de revistas científicas con capacidad reconocida de garantizar la calidad de sus contenidos.

A partir de la II Guerra Mundial, se produce otro acontecimiento que repercute de nuevo sobre el incremento expansivo de la producción científica. En la época de la postguerra se pretender encontrar aplicaciones en investigación científica a las infraestructuras que durante el período bélico habían constituido el soporte de investigación tecnológica armamentística. La producción científica se multiplicó a tal ritmo que en la década de los 60, los responsables de los Programas de Investigación Nacionales de los países más activos en investigación, liderados por EE.UU., se encontraron ante la necesidad de establecer planes generales de investigación que les permitiesen organizar las prioridades de la misma. Aparece así el primer núcleo estructurado en red de información y documentación científica liderado por la National Library of Medicine (NLM) en EE.UU. Una consecuencia inmediata de este intento por producir investigación de forma ordenada y de adoptar la primera medida enfocada a alcanzar una producción en función de las prioridades, fue organizar y estructurar los sistemas de acceso a la información mediante bases de datos bibliográficas biomédicas indizadas de forma que permitiesen localizar la información que se generaba dentro de esa densa nube de producción científica.

Al poco tiempo, aunque por razones distintas y al objeto de facilitar el acceso a la información y documentación científica a la Red de Bibliotecas y Centros de Documentación de los países de Latinoamérica, la Organización Panamericana de la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), liderada por la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), actualmente Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, desarrolla una red de similares características a partir de un sistema de acceso y difusión compatibles con la red de EE.UU.

Durante prácticamente el resto del siglo XX se mantuvo la tónica creciente de la producción biomédica con fuertes repercusiones sobre la oferta editorial de literatura científica escrita, hasta que a mediados de los 80, la Agencia de Proyectos Avanzados de Investigación de la Defensa de EE.UU. pone a disposi-

ción pública el uso de Internet, hasta entonces restringido para operaciones internas. A partir de este momento surge otra revolución de los sistemas de acceso y difusión de la producción científica que también repercute sobre los sistemas de edición. La sociedad comienza a modificar alguno de los parámetros que hasta el momento se concebían como sistemas clásicos de transmisión del conocimiento. Así, el sistema de edición electrónica como una alternativa innovadora que permite mayor rapidez en el acceso a las fuentes de información y reduce costes de edición, comienza por calar en la sociedad como un nuevo concepto que posiblemente en pocos años acabe por instaurarse el sistema predominante que caracterice esta nueva era.

Las ventajas que Internet ofrece, han sido determinantes a la hora de que el papel deje de ser tan necesario como sistema de soporte de la transmisión del conocimiento, a la vez que presenta nuevas ventajas en la edición electrónica, especialmente relacionadas con la utilización de sistemas multimedia. Se marca así el inicio de una era caracterizada por el impulso de corrientes que surgen dentro de la propia comunidad científica, en el sentido de tener un mayor control sobre la autogestión del conocimiento que ella misma genera, y entre las que se encuentran dos de las principales alternativas dirigidas a facilitar el libre acceso y la difusión a la literatura científica, el "autoarchivo" (*self-archiving*) y las "revistas con acceso abierto" (*open access*).

En el primero, autoarchivo, los científicos depositan sus artículos en depósitos especializados o archivos electrónicos abiertos, incluso aquellos que todavía no han pasado por un proceso de evaluación por pares (*peer-reviewing*) como es el caso de los "e-prints" (borrador en formato electrónico que se publica en Internet antes de que los comités editoriales hayan evaluado su calidad). En el segundo, revistas de acceso abierto, se trata de publicaciones que han pasado por mecanismos evaluativos y que se encuentran publicadas electrónicamente permitiendo un acceso directo y abierto.

Dentro de estas iniciativas que actualmente se encuentran en marcha, podemos resaltar "The Budapest Open Access Initiative" (BOAI), "Open Archives Initiative", "Public Library of Science" y "Scholarly Publishing and Academic Resources Coalition" (SPARC).

Entre los proyectos que se encuentran plenamente consolidados podríamos citar "Los Alamos Preprint Archive (arXiv)", "PubMed Central" de la National Library of Medicine, "BioMed Central" y "Scientific Electronic Library Online (SciELO) del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud de la Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud (BIREME/OPS/OMS) y SciELO España, desarrollado por la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud (BNCS) del Instituto de Salud Carlos III (tabla I).

**Tabla I**

<i>Nombre</i>	<i>Iniciativas acceso abierto ("OPEN ARCHIVES")</i>	<i>URL</i>
BOAI	Autoarchivo y revistas en acceso abierto	<a href="http://www.soros.org/openaccess">http://www.soros.org/openaccess</a>
OAI	Autoarchivo	<a href="http://www.openarchives.org">http://www.openarchives.org</a>
PLoS	Depósito de documentos/revistas electrónicas	<a href="http://www.publiclibraryofscience.org">http://www.publiclibraryofscience.org</a>
SPARC	Depósito de documentos/revistas electrónicas	<a href="http://www.arl.org/sparc/">http://www.arl.org/sparc/</a>
PMC	Depósito de documentos/revistas electrónicas	<a href="http://www.pubmedcentral.org/">http://www.pubmedcentral.org/</a>
BMC	Depósito de documentos/revistas electrónicas	<a href="http://www.biomedcentral.com">http://www.biomedcentral.com</a>
ARXIV	Autoarchivo	<a href="http://www.arxiv.org">http://www.arxiv.org</a>
SciELO	Depósito de documentos/revistas electrónicas	<a href="http://www.scielo.org">http://www.scielo.org</a>
SciELO-España		<a href="http://scielo.isciii.es:90">http://scielo.isciii.es:90</a>

Estas alternativas constituyen ejemplos de diferentes modelos de respuesta al proceso de adaptación al que se han de enfrentar las principales publicaciones científicas ante las ventajas que ofrecen los modelos de publicación electrónica y su difusión a través de Internet.

Si analizamos este proceso evolutivo desde un entorno más cercano y su repercusión sobre nuestras revistas, las publicaciones españolas no se han desenvuelto dentro de un panorama que les permitiese cómodamente incorporarse al movimiento de difusión internacional. Esto si ha ocurrido con las publicaciones anglosajonas a partir de la decisión de la Royal Society de Londres, que condujo a impulsar grupos editores anglosajones por dos razones fundamentales, el predominio de la actividad científica e investigadora se concentraba en equipos de profesionales del ámbito anglosajón, principalmente estadounidenses, y por la escasa representación investigadora que en aquel momento tenía la sociedad científica española.

El nuevo escenario descrito en torno a Internet, permite que nos podamos adherir a importantes iniciativas nacionales e internacionales encaminadas a incrementar la visibilidad de las publicaciones, como es el caso del Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS), de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO), proyectos que tienen como objetivo incrementar el acceso y la difusión de las publicaciones de habla hispana.

El Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) es una base de datos bibliográfica desarrollada bajo la misma metodología y tesauros que utilizan Medline y Lilacs, haciéndola compatible con ellas. Recoge publicaciones de ciencias de la salud españolas que han pasado criterios de calidad en cuanto a normas internacionales previamente establecidas. Incluye revistas de diferentes áreas de Ciencias de la Salud, tales como Medicina (incluyendo Salud Pública, Administración Sanitaria y Especialidades), Farmacia, Odontología, Psicología, Veterinaria, Enfermería y Fisioterapia. Actualmente cuenta con 145 revistas que han superado los niveles de calidad de editorial y de contenido y se encuentra disponible a

través de la BVS-España de forma gratuita (<http://www.isciii.es/bvs>).

Otras iniciativas de la BNCS para potenciar la presencia universal de las publicaciones de calidad editadas en nuestro país es el desarrollo de SciELO España, herramienta de especial importancia para el acceso y difusión de revistas científicas a texto completo y que facilita la exportación de sus contenidos hacia otra iniciativa internacional que persigue objetivos similares, PubMed Central de la National Library of Medicine de EEUU (<http://www.pubmedcentral.nih.gov>).

SciELO constituye un modelo de publicación electrónica de revistas científicas en Internet, que, además de contar con un riguroso sistema de control de garantía de calidad de su contenido, utiliza una metodología estructurada para facilitar el acceso al texto completo de los artículos, tanto en formato html como en pdf, cuando este último se encuentre disponible, posibilitando la consulta a la colección completa de revistas, así como recuperar la búsqueda mediante distintos índices (alfabéticos, autores, títulos, materias, etc.) y de formularios normalizados que amplían las posibilidades de acceso.

Otra de sus características, es que permite la edición de los artículos operando mediante un sistema en red que interconecta con el resto de sitios SciELO, bien sean geográficos por países (Brasil, Chile, Cuba, España, etc.) o temáticos por áreas (SciELO Salud Pública).

La tercera ventaja que presenta el modelo SciELO es que desde las referencias bibliográfica de cada artículo, permite la conexión directa con las principales bases de datos bibliográficas internacionales, Medline, PubMed, LILACS y al Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS) si el artículo se encuentra referenciado en ellas. También permite la conexión con la publicación a texto completo si este ha sido editado en números anteriores de SciELO.

Entre otros valores añadidos, además de los referidos, merece resaltar que en aquellos artículos en los que el autor o autores han facilitado los datos de su trayectoria profesional, se puede acceder a la línea investigadora de los autores con información sobre tra-

bajos y publicaciones relacionados con el tema del artículo, el sistema también es capaz de generar indicadores de uso y de impacto de la literatura científica, lo que se constituye como un importante componente de la metodología utilizada por SciELO (<http://www.scielo.org>).

Durante este breve repaso por el escenario nacional e internacional, hemos intentado reflexionar sobre diferentes ventajas y desventajas en las que se encuentran las publicaciones españolas en relación al marco de la producción científica internacional, y con mayor o menor acierto, aproximarnos a los aspectos más importantes sobre los que pensamos que deberíamos centrar nuestros esfuerzos en pro de incrementar la calidad, visibilidad, prestigio e impacto de nuestras publicaciones. Posiblemente, si en estos momentos podemos utilizar nuestra capacidad de reacción y logramos desarrollar mecanismos correctores y compensatorios aprovechando las iniciativas en marcha además de las ventajas que nos ofrece el escenario Internet, podremos incorporar las publicaciones españolas de calidad en el escaparate internacional de la edición electrónica de excelencia, lugar del que muchas de ellas son sin duda merecedoras.

En este sentido, me gustaría señalar que la revista *Nutrición Hospitalaria* constituye un claro ejemplo de adaptación y evolución a los ritmos y exigencias que han venido marcados por la comunidad científica y las tendencias de los procesos editoriales sufridas a lo largo de los últimos años.

Así, desde 1979, año en que nace como un modesto Boletín de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral hasta el modelo actual que presenta la publicación, la revista *Nutrición Hospitalaria* ha mostrado su capacidad para adaptarse progresivamente a las necesidades que le ha ido imponiendo el complejo y escasamente favorable dintel de exigencia imperante en el marco internacional para las publicaciones que no pertenecían al ámbito anglosajón.

En 1991 es incluida en Index Medicus y Medline, bases de datos bibliográficas editadas por la National Library of Medicine de EEUU y que hoy día constituyen uno de los pilares básicos de cualquier consulta bibliográfica sobre literatura médica. A partir de este momento emprende una nueva etapa en la escalada para incrementar la visibilidad y difusión de la revista. En 1995 inicia otra difícil batalla por hacerse espacio en el Current Contents del Institute for Scientific Information (ISI). Después de realizar un estudio sobre la normativa y su adaptación<sup>1-5</sup>, lo que supone un

importante avance en cuanto a mejorar los sistemas de medición y control de parámetros de calidad de la revista, la publicación inicia un nuevo proyecto enfocado a estudiar sus contenidos, lo que actualmente le permite encontrarse en fase final para el análisis de la inclusión de la revista en la referida base de datos.

En paralelo a estos esfuerzos por conquistar su espacio en bases de datos internacionales tan importantes como las citadas, a partir de 2001, *Nutrición Hospitalaria* es incluida en IBECS y actualmente, debido a su nivel de excelencia, se encuentra propuesta para incorporarse a SciELO España.

Por ello, quisiera expresar mi enhorabuena a todos aquellos que durante este tiempo se han esforzado y han hecho posible que *Nutrición Hospitalaria* haya alcanzado el nivel de calidad que en la actualidad presenta y que le permite encontrarse entre las publicaciones del más elevado reconocimiento nacional e internacional.

Permítanme que finalice citando el último párrafo del Editorial del primer número del Boletín de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral de 1979<sup>6</sup>, que como se mencionó anteriormente, supuso el nacimiento de la actual revista de *Nutrición Hospitalaria*. Con ello quisiera rendir homenaje y agradecer los esfuerzos de su autor y actual director de la revista en su empeño por elevar la calidad de la publicación.

“...¡Ojalá que este boletín de *Nutrición Parenteral*, que hoy aparece tímidamente, sin compromiso de números posteriores, se convierta a la vuelta de pocos años en un vehículo científico que haya merecido la pena hacer andar!”. Jesús M. Culebras Fernández.

## BIBLIOGRAFIA

1. Iglesias Vázquez E, Culebras JM y García de Lorenzo A: Evolución normativa de la Revista *Nutrición Hospitalaria*. *Nutr Hosp*. 2000, XV (4): 125-139.
2. Iglesias Vázquez E, Culebras JM y García de Lorenzo A: Evolución de la Revista *Nutrición Hospitalaria* (I): autores, instituciones, artículos. *Nutr Hosp* 2001, XVI (4): 126-132.
3. Iglesias Vázquez E, Culebras JM y García de Lorenzo A: Evolución de la Revista *Nutrición Hospitalaria* (II): Productividad y colaboración. *Nutr Hosp* 2001, XVI (6): 268-279.
4. Iglesias Vázquez E, Culebras JM y García de Lorenzo A: Evolución de la Revista *Nutrición Hospitalaria* (III): Tiempos de demora, materias y citación. *Nutr Hosp* 2002, XVII (1): 34-42.
5. Iglesias Vázquez E, Culebras JM y García de Lorenzo A: Evolución de la Revista *Nutrición Hospitalaria* (IV): Difusión y visibilidad. *Nutr Hosp* 2002, XVII (2): 72-74.
6. Culebras JM: Editorial, Boletín de SENPE, 1979: 1-3.

## Revisión

# Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico

A. Marti del Moral, M.<sup>a</sup> J. Moreno-Aliaga y J. Alfredo Martínez Hernández

*Dpto. de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. España.*

### Resumen

Los prebióticos se definieron en 1995 como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de manera beneficiosa al hospedador estimulando el crecimiento o la actividad de una o varias bacterias del colon, y por tanto mejoran la salud. Se ha mostrado que la proliferación de bacterias determinadas mediante la fermentación de hidratos de carbono no digeribles, puede inhibir la colonización del intestino por patógenos, ejerciendo un efecto protector hacia los desordenes intestinales agudos o crónicos. La fermentación de los prebióticos puede promover algunas funciones fisiológicas específicas a través de la liberación de metabolitos de las bacterias en especial los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato, lactato, etc.) al lumen intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta pueden actuar directa o indirectamente (mediante la modificación del pH) sobre las células intestinales y pueden participar en el control de varios procesos como la proliferación mucosal, la inflamación, la carcinogénesis colorrectal, la absorción de minerales y la eliminación de compuestos nitrogenados.

Curiosamente, numerosos trabajos también apuntan la posibilidad de que los prebióticos puedan ejercer efectos fisiológicos sistémicos que están relacionados con efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:181-188)

Palabras clave: *Ácidos grasos de cadena corta. Cáncer. Colesterol. Prebióticos.*

### EFFECT OF PREBIOTICS ON LIPID METABOLISM

#### Abstract

Prebiotics were defined in 1995 as non-digestible food ingredients beneficially affecting the host by stimulating the growth and/or activity of one or more bacteria in the colon, thus improving health. The proliferation of certain bacteria by fermentation of non-digestible carbohydrates has been shown to be able to inhibit the colonization of the intestine by pathogens, thus giving a protective effect vis-à-vis acute or chronic intestinal disorders. The fermentation of prebiotics may promote some specific physiological functions through the release of metabolites from the bacteria, especially short chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate, lactate, etc.) into the lumen of the intestine. Short chain fatty acids may act directly or indirectly (by modifying the pH) on intestinal cells and may be involved in the control of various processes such as the proliferation of mucosa, inflammation, colorectal carcinogenesis, mineral absorption and the elimination of nitrogenated compounds.

Curiously, numerous papers have hinted at the possibility that prebiotics may have systemic physiological effects that are related to beneficial effects on lipid metabolism and various cardiovascular risk factors.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:181-188)

Keywords: *Cancer. Cholesterol. Prebiotics. Short chain fatty acids.*

**Correspondencia:** Prof. Dr. J. Alfredo Martínez.

Dpto. de Fisiología y Nutrición.

Irunlarrea, s/n.

Universidad de Navarra.

31080 Pamplona - Navarra (España).

Tel.: 34 948 42 56 00 ext. 64 24.

Fax 34 948 42 56 49.

<http://www.unav.es/fyn>

Correo electrónico: [jalfmtz@unav.es](mailto:jalfmtz@unav.es)

Recibido: 19-IX-2002.

Aceptado: 9-I-2003.

### Introducción

La modificación de la microbiota (aproximadamente  $10^{14}$  bacterias) del tracto gastrointestinal (TGI) a través de componentes de los alimentos (prebióticos, probióticos) se empieza a considerar como una estrategia de importancia en el mantenimiento de la salud humana. Los prebióticos se definieron en 1995 como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de manera beneficiosa al hospedador estimulando el cre-

cimiento la actividad de una o varias bacterias del colon, y por tanto contribuyen a la salud.

En este sentido, se ha mostrado que la proliferación de determinadas bacterias mediante la fermentación de hidratos de carbono no digeribles (efecto bifidogénico de fructanos parecidos a la inulina) pueden inhibir la colonización del intestino por patógenos, ejerciendo un efecto protector frente a diversas alteraciones intestinales (agudas o crónicas). La fermentación de los prebióticos puede promover algunas funciones fisiológicas específicas a través de la liberación de metabolitos por las bacterias, en especial los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato, lactato, etc.) al lumen intestinal<sup>1-4</sup>. Los ácidos grasos de cadena corta pueden actuar directa o indirectamente (mediante la modificación del pH) sobre las células intestinales y pueden participar en el control de varios procesos como la proliferación mucosal, la inflamación, la carcinogénesis colorectal, la absorción de minerales y la eliminación de compuestos nitrogenados<sup>5-10</sup>.

Curiosamente, numerosos trabajos también apuntan la posibilidad de que los prebióticos puedan ejercer acciones fisiológicas a nivel sistémico relacionadas con efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>11-12</sup>. La primera pregunta que puede formularse es: ¿existe alguna relación entre los acontecimientos del colon (efecto prebiótico) y el perfil de lípidos del hígado, del suero, o la presión arterial? La segunda: ¿hay estudios experimentales sobre el posible papel de los prebióticos en la regulación del metabolismo lipídico en animales/humanos? A lo largo de la presente revisión se tratará de responder a estas preguntas, recogiendo los hallazgos más recientes de la bibliografía.

### **Selección de componentes de la dieta con efecto prebiótico**

El concepto de prebiótico se ha acuñado a partir de dos observaciones: 1) algunas bacterias, como cualquier organismo viviente, tienen requerimientos nutritivos específicos, y 2) ciertos hidratos de carbono complejos atraviesan el TGI sin ser atacados por las enzimas digestivas y en el colon son utilizados como substratos por las bacterias residentes. En 1995 Gibson y Roberfroid definieron un prebiótico como un ingrediente alimentario no digerible que estimula selectivamente el crecimiento de algunas bacterias del colon<sup>13</sup>.

Los prebióticos más que proporcionar bacterias exógenas como los probióticos, se dirigen a favorecer a las bacterias ya presentes en el colon. La atención se ha centrado en incrementar la presencia de bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* como los dos grupos principales de bacterias "amigas". Así, el término "prebiótico" se utiliza para denominar a los productos, principalmente los hidratos de carbono, que

fomentan el crecimiento de microorganismos beneficiosos. En la tabla I se presentan posibles agentes prebióticos que cumplan dos criterios: 1) deben escapar de la digestión por las hidrolasas provenientes de las secreciones pancreáticas e intestinales, y por tanto, se dice que son resistentes, y 2) son fermentados (selectivamente o no) por las bacterias sacarolíticas de la microflora colónica.

En sentido estricto, sólo los fructanos tipo inulina, que están presentes de forma natural en algunas plantas (raíces de ajos, cebollas, achicoria, entre otras), o son usados por la industria alimentaria por sus propiedades tecnológicas y nutricionales (como sustitutivos de grasas, o azúcar, o como fibra dietética) se deben considerar suficientemente estudiados en humanos para poder ser reconocidos como prebióticos. Estos hidratos de carbono no digeribles son bifidogénicos<sup>4</sup> incluso cuando se ingieren a dosis bajas (5 g/día) por periodos de tiempo relativamente cortos (11 días). La relación de prebióticos incluye tanto hidratos de carbono no digeribles/fermentables como otros compuestos menos definibles químicamente que se mencionan como fibras solubles de la dieta. Los continuos avances en biología molecular, a partir de los análisis de especies de bacterias en muestras biológicas, ayudarán a confirmar o identificar nuevos prebióticos entre nutrientes no digeribles en el futuro<sup>14</sup>.

La utilización de los prebióticos por las bacterias colónicas conlleva en numerosos casos la producción de ácidos grasos de cadena corta<sup>15</sup> (SCFA, fig. 1). Estos agentes poseen un gran impacto sobre el ambiente del intestino grueso, el metabolismo de macronutrientes y en la prevención de enfermedades. Los SCFA se absorben rápidamente y pueden utilizarse como fuente de energía entre comidas. Contribuyen al pH de las heces e influyen de manera importante la función colónica, de manera que pueden incluso disminuir el riesgo de cáncer. Se han propuesto además efectos beneficiosos de los galacto-oligosacáridos sobre los estados de estreñimiento, aunque los resultados no son concluyentes.

La combinación en alimentos de bacterias vivas (probióticos) y determinados productos (generalmente azúcares de los que atraviesan intactos el TGI) que puedan ser usados por esas bacterias se conoce con el nombre de *alimentos simbióticos*. Productos que contienen tanto prebióticos como probióticos. La combinación más popular hasta la fecha contiene *Bifidobacterium* y fructo-oligosacáridos, pero también son posibles otras combinaciones.

### **Microbiología del TGI**

La microflora humana es compleja, difícil de estudiar y está sometida a múltiples influencias. El examen de los microorganismos que habitan en el TGI está limitado por el hecho de que la toma de muestras es poco frecuente, las variaciones entre personas son grandes y no hay modelos animales adecuados, por lo

**Tabla I**  
Selección de prebióticos añadidos o presentes en dieta

Clase de compuesto		Efecto	Efecto sobre flora colónica	Efecto sobre SFCA/pH	Duración, dosis del tratamiento	Referencias
<i>Oligosacáridos</i>						
Fructanos	Inulina de la raíz de achicoria	+++	+ Bifidobacteria, Lactobacilli	Sí	4-40 g/día,	6, 10-13
	Oligofructuosa, fructano sintético		- Bacteroides, clostridia			1-5 semanas
Galacto-oligosacáridos (GOS)	Trans GOS, natural GOS de leche humana	++(+)	+ Bididobacteria, Lactobacilli	Sí	3-10 g/día	6, 10, 11, 14
Oligosacáridos de glucosa	Dextranos y oligodextranos	++	+ Bifidobacteria, Lactobacilli	Sí	—	
	Polidextrosa	++(+)	+ Bifidobacteria, Lactobacilli	Sí	4-12 g/día	6, 17
	Isomalto-oligosacáridos	++(+)	+ Bifidobacteria	Sí	13,5 g/día, 2 semanas	10
<i>Xilo-oligosacáridos</i>						
Oligosacáridos de soja		++	+ bifidobacteria	Sí	—	10
	Rafinosa, estaquiosa	++(+)	+ Bofodobacteroa Bacteroides/eubacteria (dosis pequeña) - Clostridia	Sí	3-10 g/día	10, 11, 18
<i>Otros oligosacáridos</i>						
Otros	Arabinosilanos (grano de trigo, cebada; harina)	+	?	Sí (lento)	?	19, 20
Almidón resistente	Tipo 2 y 3; de judías, patatas, plátano, otros	+	+ Bididobacteria (cerdos)	Sí	?	18, 19, 21, 22
	$\beta$ -glucanos De grano de avena	+	?	Sí	?	19
Polímeros de galactomanosa	De goma de guar	+(+)	+ Bibidobacteria, Lactobacilli	Sí	7 g/día, 2 semanas	19

Criterio para clasificar los nutrientes como prebióticos: (1) escapan de digestión por hidrolasas; (2) son fermentados por bacterias colónicas, (2a) estimulación selectiva de proliferación bacteriana, (2b) producción de ácidos grasos de cadena corta, disminución del pH del ciego-colon. + cumple criterio 1 y 2a o 2b, demostrado *in vitro*; ++, cumple 1 y 2a y 2b, estudios *in vivo*; +++, cumple todos los criterios, ampliamente demostrado *in vitro* e *in vivo*. Tomado de la cita bibliográfica n.º 11.

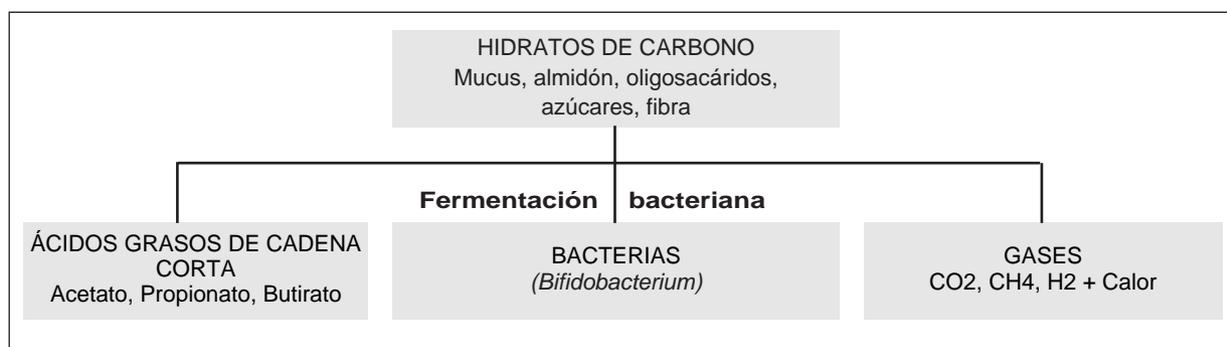


Fig. 1.—Esquema de la fermentación de los hidratos de carbono por las bacterias del colon.

que la investigación es cara, requiere tiempo y depende de los avances en microbiología<sup>14</sup>. Incluso cuestiones sencillas como la cantidad y el tipo de bacterias importantes del TGI humano, no son fáciles de responder y no se encuentra un cierto consenso en la literatura científica. De hecho, algún autor ha señalado que debido a las dificultades en la obtención de mues-

tras apropiadas, la precisión de los métodos utilizados para el recuento de los distintos tipos de bacterias y la corta duración de la mayor parte de los estudios de intervención dietética, se conoce poco sobre la microflora humana y los factores que la influyen. Hasta la fecha, la mayoría de nuestros conocimientos derivan del análisis de heces, lo que puede estar impidiendo

do una correcta información sobre el contenido y el microambiente del intestino. Hay un cierto consenso sobre los cambios que experimenta la microflora intestinal en las etapas de lactancia, infancia hasta la edad adulta. Los niños recién nacidos poseen un TGI casi estéril, que pronto comienza a ser colonizado por un número importante de bacterias como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* a través de la leche materna o por *Bacterioides* sp. y *Escherichia coli* en el caso de bebés alimentados con fórmulas lácteas. *Bifidobacterium* se considera un agente deseable y se ha intentado incorporar prebióticos a las fórmulas lácteas para favorecer el crecimiento de esta bacteria. En el adulto hay más de 400 especies diferentes en la flora intestinal (tabla II), aunque sólo las más abundantes han sido bien identificadas. Las bacterias residentes se distribuyen por la cavidad oral y a lo largo del TGI. El estómago y la parte inicial del intestino delgado tienen unas  $10^5$  unidades formadoras de colonias (CFU), el íleon  $10^7$  y el colon entre  $10^{11}$  y  $10^{12}$ . La relación bacterias anaeróbicas y aeróbicas es de 1.000 a 1.

Las bacterias residentes tienen efectos beneficiosos y perjudiciales sobre el hospedador. La producción de vitaminas, SCFA, algunas proteínas, el papel en los procesos de digestión y absorción de nutrientes, la producción de bacteriocinas protectoras, y la estimulación del sistema inmune son efectos positivos. Entre los efectos perjudiciales se piensa que en el metabolismo, las bacterias intestinales pueden favorecer los procesos de mutagénesis y carcinogénesis, o producir enzimas que conviertan los restos digeridos en agentes carcinogénicos o mutagénicos. Algunos productos de fermentación tales como el amoníaco, las aminas, o fenoles pueden ser dañinos y algunas bacterias son patogénicas<sup>12</sup>.

Debido a la dificultad que entraña la identificación y el examen de cada una de las bacterias que habitan en el TGI, algunos autores sugieren que un método más eficaz es medir los efectos derivados de las actividades metabólicas de la flora intestinal así como su potencial implicación en las enfermedades. Carman y cols. usan el término características asociadas a la microflora (MAC, ver tabla III) y señalan que los cambios en MAC llevados a cabo por las intervenciones dietéticas (alimentos prebióticos o no) son los mejores indicadores de los cambios en la flora intestinal y el modo más apropiado de conocer las consecuencias de dichos cambios<sup>2</sup>.

**Tabla II**  
*Bacterias encontradas en el intestino/heces humanas*

Bacteroidaceae	Eubacteria
Peptococcaceae	Bifidobacteria
Streptococci	Enterobacteriaceae
Lactobacilli	Vellonella
Clostridium perfringens	Clostridia
Magasphaera	Fusobacteria

Tomado de la cita bibliográfica número 15.

**Tabla III**  
*Características indicadoras de cambios en la microflora intestinal*

Perfiles de ácidos grasos de las bacterias presentes en heces o en el ciego  
Cociente entre sales biliares primarias y secundarias  
Cociente entre esteroides primarios y secundarios  
Cociente del contenido molar en ácidos grasos de cadena única (SCFA)

Tomado de Carman y cols.: *Vet Hum Toxicol*, 1993, 35 (Suppl 1):11-14.

### Productos prebióticos

Los efectos beneficiosos de la presencia de bifidobacterias en el tracto gastrointestinal dependen de su viabilidad y actividad metabólica, fomentadas por los hidratos de carbono complejos y otros factores bifidogénicos. Para que la eficacia de los productos que contienen *bifidus* sea máxima, a menudo se incluyen los factores bifidogénicos en el propio producto. Una revisión reciente recoge una relación de varios tipos de oligosacáridos y otros factores bifidogénicos incluyendo algunos de origen láctico (tabla IV)<sup>15</sup>. En los últimos años la lactosa ha sido uno de los substratos utilizados para la producción de factores bifidogénicos como la lactulosa, el lactilol, o la lactosacarosa. También se encuentran factores bifidogénicos en múltiples fuentes naturales, incluyendo la achicoria, la aguaturma, la cebolla, los puerros y otras plantas. Uno de estos factores, la inulina, un oligosacárido de cadena corta (3-10 unidades de monosacárido) con propiedades funcionales especiales, ya que no es fácilmente digerido por los ácidos del estómago y al parecer estimula el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, aumenta la biodisponibilidad para el calcio y magnesio e impide algunas fases de la carcinogénesis.

En Japón se han reconocido las propiedades beneficiosas para la salud de los oligosacáridos y desde principios de los años 90 se han desarrollado muchos

**Tabla IV**  
*Oligosacáridos comunes y algunos productos bifidogénicos comerciales*

Fuente	Producto	Producción anual (t)
Lactosa (leche)	Lactulosa	20.000
	Lactosucrosa	1.600
	Lactitol	—
Achicoria, aguaturma	Fructo-oligosacáridos*	12.000
Almidón	Malto e isomalto-oligosacáridos	21.000
	Rafinosa, estaquiosa	2.000
Soja		

\* Contienen fructo-oligosacáridos los siguientes alimentos: puerros, cebollas, espárragos, ajos, alcachofas, tomates, plátanos, etc. Tomado de la cita bibliográfica número 2.

productos, especialmente bebidas, que se están comercializando por su contenido de oligosacáridos. Se venden ya en Europa productos simbióticos como el yogur SymBalmace (*Lac. reuteri*, *Lac. acidophilus*, *Lac. casei*, bifidobacterias e inulina) producido por Tonilait en Suiza y el producto holandés Fysiq (*Lac. acidophilus* + Raftiline, un prebiótico registrado como marca comercial).

En Norteamérica no se empezó a popularizar el yogur hasta los años 70 y principios de los 80, período en el que se produjo gran crecimiento del mercado del yogur. A finales de los años 80 y principios de los 90, Europa ha tomado la iniciativa en el desarrollo de un nuevo grupo de productos probióticos. En países como Francia, donde se ha permitido anunciar el carácter beneficioso para la salud de productos bifidogénicos, el porcentaje de la población que conoce los productos con *bifidus* y acidófilus ha aumentado hasta el 80% y en 1994 los productos probióticos representaban el 9% del mercado. Este aumento del consumo de nuevos productos lácteos probióticos y simbióticos producidos por empresas nacionales e internacionales indica que la industria láctea continuará fomentando este segmento del mercado de los alimentos funcionales<sup>2</sup>.

### Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico

Debido a que muchos prebióticos comparten las propiedades fisiológicas de la fibra de la dieta, los estudios se han destinado a analizar su posible influencia sobre el metabolismo lipídico, primero en animales y después en humanos<sup>16</sup>.

#### Estudios en animales de experimentación

Las evidencias más recientes apuntan a que no sólo el colesterol total sino que también los triacilglicéridos se deben considerar como factores de riesgo cardiovascular. Algunos prebióticos parecen tener un efecto sobre el metabolismo de los triacilglicéridos, con consecuencias sobre los niveles hepáticos o séricos de triacilglicéridos, las cuales varían en función del modelo experimental.

En ratas o hámster alimentados con dietas ricas en hidratos de carbono se observa una disminución de los triacilglicéridos hepáticos y séricos cuando fructanos tipo inulina, almidón de arroz resistente a fermentación, almidón de patata, o de maíz, rico en amilosa se añaden a la dieta durante varias semanas<sup>16</sup>. En animales, la disminución de la triacilgliceridemia suele ir unida a una menor lipogénesis *de novo* en hígado pero no en células del tejido adiposo<sup>16</sup>.

La reducción de los niveles de expresión de enzimas (mRNA) clave de la lipogénesis hepática, como la sintasa de ácidos grasos, parece estar relacionada con la disminución de la capacidad lipogénica de los fructanos o suplementos de almidón resistentes<sup>11</sup>. En

ratas alimentadas con una dieta rica en lípidos con un 10% de fructanos, también se observa una menor triacilgliceridemia sin cambios a nivel hepático (lipogénesis o contenido de triacilglicéridos) lo que sugiere un efecto periférico. Sin embargo, en ratas obesas tipo Zucker, la suplementación con fructanos decrece la esteatosis hepática, mientras que no modifica los niveles de triacilglicéridos pospandriales<sup>17</sup>. Este efecto quizás se debe a una menor disponibilidad de ácidos grasos no esterificados provenientes del tejido adiposo, ya que tanto la masa grasa como el peso corporal descienden durante el tratamiento.

En general, parece ser que la acción de los prebióticos sobre el contenido lipídico sérico, hepático o corporal no es única, sino que los efectos dependen de los estados nutricionales y fisiopatológicos. Esto podría ayudar a entender porque en humanos, en los que tales condiciones no son fácilmente controlables, los resultados de los efectos de los prebióticos sobre los lípidos circulantes son muy variables.

Un estudio reciente señala que el almidón resistente tipo 2 (rico en amilosa, 200 g/kg de dieta) decrece la concentración de triacilglicéridos hepáticos (-50%) y séricos (-20%) en ratas, lo que va acompañado de contenidos inferiores de colesterol en suero y en lipoproteínas ricas en triacilglicéridos<sup>18</sup>. Este dato concuerda con la menor absorción de colesterol encontrada en ratas alimentadas con arabinosilanos solubles de maíz o almidón fermentable. Un contenido inferior de mRNA del receptor hepático de LDL también podría contribuir a la disminución del colesterol total sérico lo que sucede en ratas que recibieron almidón resistente de habas (*Phaseolus vulgaris*) durante 4 semanas<sup>19</sup>. Otras fibras solubles fermentables como las pectinas, la goma de guar de baja viscosidad y los  $\beta$ -glucanos de avena, también provocaron una disminución de los niveles de colesterol séricos en ratas<sup>20</sup>.

#### Estudios en humanos

Pocos estudios se han dedicado a la relación entre la ingesta de prebióticos tipo fructanos y los lípidos séricos en humanos. Parece, sin embargo, que los efectos de los prebióticos sobre los lípidos en humanos son inconsistentes, con resultados positivos y negativos obtenidos a partir de un pequeño número de estudios bien diseñados<sup>10, 11, 20</sup>.

Once trabajos de la bibliografía (tabla V) investigan la influencia de la suplementación con fructanos en humanos sobre los lípidos de la sangre (normalmente colesterol total, colesterol-LDL y triacilglicéridos). Cuatro no señalan efecto alguno de la inulina o fructanos de cadena corta sobre los niveles de colesterol o triacilglicéridos y en tres se ha obtenido una reducción significativa en el contenido de triacilglicéridos, mientras que cinco muestran una ligera disminución en el colesterol total y colesterol-LDL. Los estudios se han realizado en sujetos normolipidémicos o moderadamente hiperlipidémicos. Parece ser

**Tabla V**  
*Efectos de los prebióticos tipo fructanos sobre los lípidos circulantes en sujetos humanos sanos*

Autores	Sujetos	Dosis de fructano (g/día)	Diseño	Duración (semanas)	Vehículo	Cambios en glucosa, lípidos e insulina	
Yamashita y cols. (1984)	8 V y 10 M; NIDDM	8	Doble ciego, paralelo	2	Café, mermelada de café	↓ TC ↓ LDL-C	↓ Glu- cosa
Hidaka y cols. (1991)	37 (V y M); hiperlipidémicos	8	Doble ciego, paralelo	5	Dulces, bollería	↓ TC	N/A
Luo y cols. (1996)	12 V; normolipidémicos	20	Doble ciego, cruzado	4	100 g galletas	↓ NS	NS
Hellegard y cols. (1997)	12 ileostomic	17	Doble ciego, cruzado	3 × 3 días	Polvo	↓ TC	N/A
Pedersen y cols. (1997)	66 M; normolipidémicos	14	Doble ciego, cruzado	4	40 g margarina	NS	N/A
Davidson y cols. (1998)	21 V y M; hiperlipidémicos	18	Doble ciego, cruzado	6	Chocolatina/dulces de crema o café Dulces	↓ LDL-C ↓ TC	N/A
Jackson y cols. (1999)	54 (V y M); colesterol moderadamente alto	10	Doble ciego, cruzado	8	Polvo añadido a bebida o comida	↓ TAG	↓ Insu- lina
Brighenti y cols. (1999)	12 V; normolipidémicos	9	Secuencial	4	Cereal desayuno	↓ LDL-C ↓ TAG	NS
Allae y cols. (1999)	20 V y M; NIDDM	15	Doble ciego, cruzado	3	Polvo con yogur	NS	NS
Causey y cols. (2000)	Hiperlipidémicos	18	Doble ciego, cruzado	3	Helado	↓ TAG	NS
Luo y cols. (2000)	10 V y M; NIDDM	20	Doble ciego, cruzado	4	Polvo	NS	NS

V: varones; M: mujeres; LDL-C: colesterol LDL; TC: colesterol total; TAG: triglicéridos; NS: no significativo; N/A: no medido; ↓ significativamente reducido. Tomado de la cita bibliográfica número 11.

que no hay aparentes diferencias entre el tipo de oligosacárido usado, la dosis o la duración en los efectos observados.

Otros estudios recientes indican que la suplementación de la dieta con 15 o 20 g/día de fructo-oligosacáridos durante 4 semanas no tienen efecto sobre el colesterol sérico o los niveles de triacilglicéridos en pacientes con diabetes tipo 2<sup>21</sup>, mientras que se han encontrado efectos beneficiosos en trabajos realizados con pacientes moderadamente hiperlipidémicos. En varones con hipercolesterolemia, la ingesta de 20 g/día de inulina reduce significativamente los triacilglicéridos en 40 mg/dl, como se había observado previamente en pacientes moderadamente hiperlipidémicos que recibieron 9 g/día de inulina<sup>22</sup>. Los sujetos con niveles de colesterol por encima de 250 mg/dl tuvieron una importante disminución del colesterol tras la suplementación con inulina. En la actualidad se están analizando los efectos de la suplementación con inulina sobre la esteatosis hepática y la lipogénesis en pacientes obesos y con esteatosis no alcohólica.

El efecto de los almidones resistentes sobre la homeostasis lipídica en sujetos humanos es controvertido. Una revisión reciente señala que los almidones resistentes tipo 2 y 3 no tienen efecto sobre la insulina, los lípidos circulantes (LDL-colesterol, HDL-colesterol, triacilglicéridos) u otros factores de riesgo asociados a enfermedades cardiovasculares (diabetes, factores de coagulación, etc.)<sup>23</sup>. El almidón resistente tipo 1 se ha relacionado, sin embargo, con la disminución de los niveles postprandiales de insulina y el aumento del HDL-colesterol, aunque estos efectos se deben atribuir a la cinética de liberación de glucosa en el intesti-

no delgado más que a un efecto relacionado con una posible fermentación. Además, recientemente se ha señalado el efecto nulo del β-glucano a dosis bajas (3 g/día durante 8 semanas) sobre el colesterol total, LDL-colesterol y la trigliceridemia en sujetos con hiperlipidemia moderada o aguda. Este resultado negativo contrasta con otros trabajos anteriores que emplearon dosis más altas de β-glucano<sup>11</sup>. El hecho de que se requieran dosis mayores de β-glucano para conseguir un efecto sobre la hiperlipidemia, está avalado por un estudio de ciego cruzado cuyo resultado fue una disminución del colesterol-LDL (-9%) en personas hiperlipidémicas, que tomaron 7 g de β-glucanos de avena incorporados a varios alimentos durante tres semanas<sup>24</sup>.

### **Posible mecanismo implicado en el efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico**

Debido a que los prebióticos modulan el crecimiento de las bacterias endógenas, ¿se pueden atribuir estos efectos a las bacterias propiamente? ¿Podría ser que el efecto estuviera mediado por los cambios en la microflora intestinal? ¿Cuál es el papel de los ácidos grasos de cadena corta en la modificación del metabolismo lipídico por los prebióticos? ¿Hay otros posibles mecanismos? Las investigaciones de los últimos años tratan de responder a estas preguntas y aquí se recoge un resumen de la bibliografía.

La mayoría de los prebióticos estimulan el crecimiento de bacterias productoras de ácido láctico. La posibilidad de que la microflora intestinal pueda tener efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico se

apoya en estudios con bacterias productoras de ácido láctico (microorganismos vivos en productos alimenticios como los productos obtenidos por fermentación láctica)<sup>25-27</sup>. En animales, el efecto hipocolesterolemiante de algunos productos lácticos apunta a que el contenido de bacterias o más específicamente la combinación de algunos tipos de bacterias como *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* y *Bifidobacterium bifidum* sea responsable del efecto reductor de los niveles de colesterol. La proliferación de bifidobacterias no parece ser la causa del efecto hipocolesterolemiante, ya que el levano  $\beta$ -2-6 que no es bifidogénico también disminuye los niveles séricos de colesterol en ratas<sup>26</sup>. Sin embargo, el aumento de la deconjugación y excreción fecal de sales biliares podría estar implicado en la reducción de los niveles de colesterol causada por probióticos y prebióticos.

Aunque hay datos convincentes sobre las propiedades hipocolesterolemiantes de los distintos productos obtenidos por fermentación láctica en animales, los estudios en humanos realizados desde los años 70 han arrojado resultados contradictorios. En un estudio cruzado con placebo realizado en 78 sujetos sanos, el consumo de yogur enriquecido con *Lactobacillus acidophilus* a la dosis de  $10^{10}$  unidades formadoras de colonias por día no se obtuvo efecto sobre el colesterol o los TAG<sup>28</sup>. El grado de colonización del intestino por los probióticos, que a su vez depende de la especie, parece desempeñar un papel decisivo en el efecto hipocolesterolemiante<sup>29</sup>. Esto podría explicar por qué una combinación de probióticos (*Lactobacillus*) y prebióticos (fructanos) consigue reducir la colesterolemia en  $-0,23$  mol/l en personas sanas<sup>30</sup>. Efectos positivos sobre la microbiota intestinal también se han descrito cuando no hubo suplementación con probióticos, como en un estudio cruzado de cuatro fases randomizado en sujetos sanos a los que se les suplementaba con almidón resistente y en el que los niveles altos de colesterol-HDL y bajos de colesterol-LDL se correlacionaron con menor excreción fecal de fusobacterias y bacteroides<sup>31</sup>.

La degradación de los prebióticos en el intestino conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta en cantidades importantes principalmente acetato, propionato y butirato, los cuales son absorbidos totalmente en el tracto intestinal. Mientras que el butirato es metabolizado por los enterocitos, el acetato y el propionato alcanzan intactos el hígado a través de la vena porta. Una vez que el acetato entra en el hepatocito se activa la enzima acetil-coenzima A sintetasa 2 citosólica y queda incorporado a los procesos de colesterogénesis y lipogénesis. Este hecho se ha propuesto como la base del efecto hipercolesterolemiante de algunos hidratos de carbono no digeribles, como la lactulosa, cuya fermentación en el colon resulta en un aumento de la producción de acetato, pero no de propionato. De forma contraria, el propionato es un inhibidor competitivo de la proteína que se encarga de la entrada del acetato a la célula hepática, un fenómeno

que contribuye a la disminución de la lipogénesis y colesterogénesis, al menos *in vitro* en hepatocitos de rata<sup>11</sup>. La producción de altas concentraciones de propionato, mediante fermentación, se ha propuesto como un mecanismo que explicaría la disminución de los niveles séricos y hepáticos de colesterol en ratas alimentadas con almidones resistentes o fructanos<sup>16</sup>.

Por tanto, parece que el proceso de fermentación de los prebióticos, principalmente el cociente acetato-propionato que alcance el hígado, es un marcador intermedio, que puede ser usado como predictor de las propiedades hipolipemiantes de los prebióticos y de los hidratos de carbono no digeribles fermentables. Sin embargo, todavía no existen datos experimentales en humanos que nos permitan establecer las contribuciones cuantitativas del acetato y del propionato a la síntesis y regulación de los lípidos *in vivo*.

La mayor parte de los datos experimentales sobre los posibles mecanismos implicados en el efecto hipolipemiante de los prebióticos —aparte del anteriormente señalado, efecto de los ácidos grasos de cadena corta sobre el eje colónico-hepático— proceden de estudios en animales<sup>16-20</sup>. La disminución en la trigliceridemia asociada a los hidratos de carbono fermentables, principalmente fructanos y almidones resistentes, se ha relacionado con una menor lipogénesis hepática y se ha intentado explicar: por el posible retraso del vaciamiento gástrico y por tanto de la liberación de glucosa e insulina, por cambios en los niveles de polipéptido insulino-trófico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido parecidos al glucagon 1 (GLP1) que podrían alterar el metabolismo lipídico; e incluso por un efecto sobre la masa grasa y la sensibilidad a la insulina. Estos hipotéticos mecanismos han recibido poca atención en los estudios en humanos, aunque datos recientes indican que la disminución de la glucosa plasmática después de una comida que contenía  $\beta$ -glucanos no se asociaba a una menor lipogénesis *de novo*<sup>32</sup>.

Con respecto al efecto hipocolesterolemiante de los prebióticos, se han propuesto algunas hipótesis, con frecuencia relacionadas con cambios en el metabolismo de las sales biliares, aunque otras propiedades como la capacidad de unión de esteroides parecen ser independientes de la fermentación de los prebióticos en el intestino grueso.

## Conclusiones

Las recomendaciones apuntan a que al menos un 20% (en volumen) de la ingesta total de lácteos sea de “productos colónicos”, principalmente debido a sus efectos positivos sobre la función gastrointestinal<sup>33</sup>. Además, si los efectos de algunos de esos alimentos sobre la homeostasis lipídica se confirma en humanos, entonces esto es una razón adicional para considerarlos nutrientes funcionales, ya que mejorarían la protección frente a las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los estudios sobre los efectos sistémicos

micos de los prebióticos están aun en su infancia y los mecanismos de acción son hipotéticos. Es necesario conducir estudios serios capaces de elucidar los acontecimientos bioquímicos y fisiológicos que les permiten a los prebióticos realizar sus efectos sistémicos (homeostasis de lípidos y de glucosa, secreción y acción hormonal, saciedad), así como las causas de las variaciones en la respuesta individual de los sujetos humanos. A partir de ahí se podrá determinar si la microflora intestinal participa en las funciones generales del organismo. También se conocerán los mecanismos por los que otros hidratos de carbono no digeribles ejercen un efecto hipolipemiente en humanos, en combinación con otros factores nutricionales<sup>34, 35</sup>.

## Referencias

- Cummings JH, Macfarlane GT y Englyst HN: Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (2 Suppl):415S-420S.
- Martí del Moral A, Moreno-Aliaga A y Martínez JA: Alimentos probióticos, prebióticos y simbióticos. En: Martínez JA, Lasheras B (eds.): Avances en Ciencias de la Salud. Ed. New book, vol IV. Pamplona, Navarra, 2002: 61-77.
- Roberfroid M y Slavin J: Nondigestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2000, 40:461-480.
- Rao VA: The prebiotic properties of oligofructose at low intake levels. *Nutr Res*, 2001, 21:843-848.
- Olano-Martín E, Mountzouris KC, Gibson GR y Rastall RA: *In vitro* fermentability of dextran, oligodextran and maltodextrin by human gut bacteria. *Br J Nutr*, 2000, 83:247-255.
- Jie Z, Bang-Yao L, Ming-Jie X, Hai-Wei L, Zu-Kang Z, Ting-Song W y Craig SA: Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72:1503-1509.
- Murphy O: Non-polyol low-digestible carbohydrates: food applications and functional benefits. *Br J Nutr*, 2001, 85 Suppl 1:S47-53.
- Karppinen S, Liukkonen K, Aura AMM y cols.: In vitro fermentation of polysaccharides of rye, wheat, and oat brans and inulin by human fecal bacteria. *J Soc Food Agric*, 2000, 80:1469-1476.
- Jenkins DJ y Kendall CW: Resistant starches. *Curr Opin Gastroenterol*, 2000, 16:178-183.
- Williams CM, Williams CM y Jackson KG: Inulin and oligofructose: effects on lipid metabolism from human studies. *Br J Nutr*, 2002, 87 Suppl 2:261-264.
- Delzenne NM y Williams CM: Prebiotics and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13:61-67.
- Elmer GW: Probiotics: "living drugs". *Am J Health-Syst Pharm*, 2001, 58:1101-1109.
- Gibson GR y Roberfroid MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 1995, 125:1401-1412.
- O'Sullivan DJ: Methods for analysis of the intestinal microflora. *Curr Issues Intest Microbiol*, 2000, 1:39-50.
- Farmworth ER: Probiotics and prebiotics. Wildhman REC (ed.): *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. CRC Press LLC, Florida, 2001: 407-418.
- Delzenne NM y Kok N: Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (2 Suppl):456S-458S.
- Daubioul CA, Taper HS, De Wispelaere LD y Delzenne NM: Dietary oligofructose lessens hepatic steatosis, but does not prevent hypertriglyceridemia in obese Zucker rats. *J Nutr*, 2000, 130:1314-1319.
- López HW, Levrat-Verny MA, Coudray C, Besson C, Krespine V, Messager A, Demigne C y Remesy C: Class 2 resistant starches lower plasma and liver lipids and improve mineral retention in rats. *J Nutr*, 2000, 131:1283-1286.
- Fukushima M, Ohashi T, Kojima M, Ohba K, Shimizu H, Sonoyama K y Nakano M: Low density lipoprotein receptor mRNA in rat liver is affected by resistant starch of beans. *Lipids*, 2001, 36:129-134.
- Delzenne N y Williams C: Actions of non-digestible carbohydrates on blood lipids in humans and animals. En: Gibson G, Roberfroid M (ed.): *Colonic microbiota, nutrition and health*. Kluwer Academic Publisher, The Netherlands, 1999: 213-232.
- Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL y Hautvast GA: Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69:64-69.
- Jackson KG, Taylor GR, Clohessy AM y Williams CM: The effect of the daily intake of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentrations in middle-aged men and women. *Br J Nutr*, 1999, 82:23-30.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M, Augustin LS y Vuksan V: Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*, 2000, 11:49-56.
- Pomeroy S, Tupper R, Cehun-Aders M y Nestel P: Oat  $\beta$ -glucan lowers total and LDL-cholesterol. *Aust J Nutr Diet*, 2001, 58:51-55.
- Andersson H, Asp N-G, Bruce A y cols.: Health effects of probiotics and prebiotics. A literature review on human studies. *Scand J Nutr*, 2001, 45:48-75.
- Yamamoto Y, Takahashi Y, Kawano M y cols.: In vitro digestibility and fermentability of levan and its hypocholesterolemic effects in rats. *J Nutr Biochem*, 1999, 10:13-18.
- St-Onge MP, Farnworth ER y Jones PJ: Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71:674-681.
- De Roos NM y Katan MB: Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71:405-411.
- Usman y Hosono A: Hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus gasseri* SBT0270 in rats fed a cholesterol-enriched diet. *J Dairy Res*, 2001, 68:617-624.
- Schaafsma G, Meuling WJ, van Dokkum W y Bouley C: Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr*, 1998, 52:436-440.
- Jenkins DJ, Vuksan V, Rao AV, Vidgen E, Kendall CW, Tariq N, Wursch P, Koellreutter B, Shiwnarain N y Jeffcoat R: Colonic bacterial activity and serum lipid risk factors for cardiovascular disease. *Metabolism*, 1999, 48:264-268.
- Battilana P, Ornstein K, Minehira K, Schwarz JM, Acheson K, Schneiter P, Burri J, Jequier E y Tappy L: Mechanisms of action of beta-glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. *Eur J Clin Nutr*, 2001, 55:327-333.
- Bengmark S: Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 (1 Suppl):S5-S7.
- Saltzman E, Das SK, Lichtenstein AH, Dallal GE, Corrales A, Schaefer EJ, Greenberg AS y Roberts SB: An oat-containing hypocaloric diet reduces systolic blood pressure and improves lipid profile beyond effects of weight loss in men and women. *J Nutr*, 2001, 131:1465-1470.
- Kolida S, Kolida S, Tuohy K y Gibson GR: Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*, 2002; (87 Suppl 2):193-197.

## Original

# Repercusión nutricional de la cirugía bariátrica según técnica de Scopinaro: análisis de 40 casos

C. Vázquez\*, E. Morejón\*, C. Muñoz\*, Y. López\*, J. Balsa\*, M. A. Koning\*, A. Maldonado\*, G. García\*, R. Peromingo\*\* y V. Fresneda\*\*

\* Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. \*\* Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

## Resumen

**Objetivos:** Analizar la repercusión de la cirugía bariátrica sobre los valores de antropometría absoluta y relativa, parámetros bioquímicos y niveles vitamínicos tras un año de seguimiento y estudiar la posible influencia del sexo, la longitud del canal común y el grado de esteatorrea en estos pacientes.

**Material y métodos:** Se estudiaron retrospectivamente 40 pacientes (28 mujeres y 12 varones) de edad media de  $38 \pm 12$  años (18-62) a los que se les practicó derivación biliopancreática según técnica de Scopinaro dejando 70-120 cm de canal común y seguidos durante el año posterior a la realización de esta cirugía.

Se procedió a control de parámetros antropométricos: índice de masa corporal (IMC), circunferencia cintura cadera (CC); parámetros bioquímicos: glucosa, ácido úrico, lípidos plasmáticos, proteínas de vida media corta, transaminasas y hemograma; niveles de vitaminas A, E, D, B<sub>12</sub>, C y ácido fólico y el grado de esteatorrea, que se realizaron antes y un año después de la cirugía.

**Resultados:** Se logró una pérdida de peso del  $29,7\% \pm 2,9$  sin diferencia entre ambos sexos. En cuanto a los parámetros bioquímicos se constató una reducción estadísticamente significativa en las cifras de colesterol total, triglicéridos, ácido úrico y transaminasas ( $p < 0,005$ ). Asimismo, se logró la corrección de las alteraciones del metabolismo hidrocárbónico en todos los pacientes. Todos los pacientes presentaron esteatorrea, lo que se correlacionó con déficit de vitamina D ( $p < 0,005$ ) y A ( $p = 0,07$ ). También se objetivaron descenso en los niveles zinc, magnesio y fósforo.

**Conclusiones:** Con nuestra técnica la pérdida porcentual esperada de peso al año es de un 30% sin influencia del sexo ni la edad, lo que se acompaña de una mejoría metabólica significativa. La longitud del canal común influye en la esteatorrea y la pérdida absoluta de peso, condicionando un importante descenso de los niveles de zinc plasmáticos. El porcentaje de pacientes que presentan niveles deficitarios de vitaminas liposolubles es muy elevado, sugiriendo la necesidad de tratamiento suplementario desde el inicio. Esta precaución debería ser mayor en los pacientes que presentan un mayor grado de esteatorrea.

(Nutr Hosp 2003, 18:189-193)

Palabras clave: Cirugía bariátrica. Déficit vitamínico. Hipozincquemia. Scopinaro complicaciones. Valoración antropométrica.

**Correspondencia:** Clotilde Vázquez Martínez.  
cvazquez@hrc.insalud.es.  
Recibido: 14-I-2003.  
Aceptado: 30-III-2003.

## NUTRITIONAL EFFECT OF BARIATRIC SURGERY WITH SCOPINARO OPERATION: ANALYSIS OF 40 CASES

### Abstract

**Objectives:** To analyze the influence of bariatric surgery over nutritional status in patients with morbid obesity after 1 year of following. To know the influence of specific factors as age, sex and common channel's length.

**Design:** Retrospective study from 1998-2001.

**Subject:** All patients suffering from morbid obesity that had been operated during this period of time, 40 subjects: 28 women and 12 men with a mean age of  $38 \pm 12$  years old. Were studied.

**Methods:** We analyzed the variations of weight and other anthropometric measures, biochemical parameters and the micronutrient (vitamins A, D, E, B<sub>12</sub>, folate, C, zinc, Calcium, Magnesium) status during 1 year of following after surgery.

**Results:** Percentage weight loss was  $29.7 \pm 2.9\%$  without sex differences. A significant ( $p < 0.005$ ) descent of serum cholesterol, triglycerides, and uric acid level as well as liver function markers was observed. All the hyperglycemic disturbances were reverted. 97% and 48% of the patients developed hypovitaminosis A and D respectively, that was correlated to steatorrhea. Vitamin E deficiency was found in 72% of the patients, and zinc deficiency in 68%.

**Conclusions:** Our expected weight loss 1 year after bariatric surgery is 30%, irrespective of sex and age. This loss is accompanied by a significant improvement in metabolic parameters, but the high prevalence of micronutrients deficiency that was found makes an early supplementation and close follow-in of these patients very advisable.

(Nutr Hosp 2003, 18:189-193)

Keywords: Bariatric surgery. Vitamin deficiency. Hipozincquemia. Scopinaro complications. Anthropometric evaluation.

## Introducción

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente en el mundo occidental, afectando al 10-25% de la población en los países industrializados<sup>1</sup> y al 14,5% de la población española<sup>2</sup>. Debido a la mayor morbi-mortalidad existente en pacientes obesos su tratamiento se ha convertido en un importante problema de salud pública.

Sólo el 10% de los pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) responden suficientemente al tratamiento médico, por lo que las técnicas quirúrgicas son empleadas cada vez con mayor frecuencia en este tipo de pacientes y también en aquellos con obesidad grado II (IMC > 35/kg/m<sup>2</sup>) con comorbilidades asociadas<sup>3</sup>.

En el tratamiento quirúrgico de la obesidad se han empleado distintos tipos de técnicas. Las restrictivas intentan lograr una saciedad precoz mediante la reducción de la cámara gástrica, las malaabsortivas distorsionan la anatomía intestinal para reducir la superficie absorbente y las mixtas asocian características de ambas. Estas últimas son las más empleadas en la actualidad, principalmente la técnica de Scopinaro<sup>4,5</sup>, que consiste en realizar una reducción gástrica asociada a una derivación biliopancreática donde se divide el intestino delgado en dos ramas, una entérica que transporta el alimento y una biliopancreática que transporta las secreciones. Ambas confluyen en un canal común a unos 50 cm de la válvula íleo-cecal, donde tiene lugar la digestión y absorción de alimentos.

Con esta técnica se consiguen excelentes resultados, con reducciones del exceso de peso inicial de hasta el 75% en algunas series<sup>5</sup>. Sin embargo hay que vigilar la aparición de efectos adversos, secundarios a la alteración del proceso digestivo.

La anemia tiene una incidencia global del 35%<sup>4</sup> y suele deberse a ferropenia secundaria a sangrado crónico, en ocasiones es megaloblástica por déficit de ácido fólico y más raramente por déficit de B<sub>12</sub>. La suplementación periódica con el factor deficitario reduce la incidencia a menos del 5%.

Se ha descrito con frecuencia el desarrollo de desnutrición proteica<sup>6</sup>, principalmente durante el primer año tras la realización de la cirugía. Cuando persiste tras este primer año, se debe a una excesiva eficacia de la técnica malaabsortiva y puede ser necesario revertir el procedimiento<sup>7</sup>. También son frecuentes los déficit vitamínicos, principalmente de vitaminas liposolubles en las técnicas malaabsortivas y las deficiencias de algunos minerales y oligoelementos. La deficiencia de zinc es frecuente en este tipo de pacientes, se correlaciona con el grado de esteatorrea y debe ser suplementada de forma precoz<sup>8</sup>.

La vitamina D, pese a que la mayor parte de los requerimientos se obtienen a partir de la síntesis cutánea, es deficitaria en estos pacientes, lo que se refleja en una elevación de los valores de PTH<sup>9-11</sup>. Esto es debido a que los obesos mórbidos tienen una menor exposición solar respecto a la población general, por lo que es necesario su suplementación oral.

## Objetivos

Analizar la repercusión de la cirugía bariátrica sobre la antropometría absoluta y relativa, los parámetros bioquímicos y el estatus vitamínico de los pacientes tras un año de seguimiento.

Estudiar la influencia de factores como edad, sexo y longitud del canal común sobre la repercusión de la cirugía bariátrica en los parámetros previamente estudiados.

## Material y métodos

Realizamos un estudio de revisión retrospectivo en el que se analizó una muestra constituida por todos los pacientes que fueron intervenidos en el Hospital Ramón y Cajal entre los años 1998-2001 (inicio de la técnica) de cirugía bariátrica y que fueron seguidos durante al menos 12 meses. Se excluyeron aquellos pacientes con un tiempo de seguimiento inferior a un año y aquellos que no acudieron a las revisiones. La muestra final quedó constituida por 40 pacientes, 28 mujeres y 12 varones de 38 ± 12 años<sup>18-62</sup> que presentaban un IMC inicial de 52,5 ± 1,34.

Estos pacientes fueron sometidos a cirugía bariátrica mediante técnica de Scopinaro, que consiste en crear un segmento entérico por donde se transporta el alimento y una rama biliopancreática que drena las secreciones pancreáticas y biliares a un canal común localizado a 70-120 cm de la válvula íleo-cecal. En este canal tiene lugar la digestión y absorción de nutrientes. Los pacientes fueron evaluados trimestralmente pero no se realizó suplementación vitamínica ni mineral, hasta que se tuvo constancia analítica del déficit.

## Instrumentos

Se recogieron los datos antropométricos y analíticos de los pacientes en la revisión previa a la cirugía y en 3 revisiones posteriores a la intervención realizadas en el primer año de seguimiento (tabla I). Los pacientes fueron tallados empleando un estadiómetro de pared, con una sensibilidad de 1 cm. La toma del peso se realizó con los pacientes descalzos y con ropa ligera en una báscula romana. Los datos bioquímicos y el hemograma fueron realizados por autoanalizador. La determinación de vitaminas se realizó por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). La cuantificación de grasa en heces se valoró mediante el test de Van de Kamer (normal hasta 6 g/24 horas). La medición del canal común fue realizada de forma intraoperatoria por el cirujano mediante el empleo de una cinta métrica de material no elástico.

## Estudio estadístico

Con todas las variables estudiadas se realizó un análisis descriptivo. La comparación de medias se realizó mediante el test de la t de Student para valores

pareados, fijando el nivel de significación estadística en  $p < 0,05$ . La posible influencia del sexo se analizó mediante ANOVA. El estudio de las posibles asociaciones entre las variables se realizó mediante análisis de regresión simple. El estudio de la influencia ajustada de las variables sobre la pérdida de peso se realizó mediante regresión múltiple mediante un modelo estimativo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 10.

## Resultados

Los valores iniciales y finales de las variables antropométricas analizadas se muestran en la tabla II. Aunque debe señalarse que el peso absoluto inicial es "casi significativamente superior" en varones, en relación con el sexo no se encuentran diferencias significativas ni en el IMC inicial ni final, ni en el peso perdido, ni en edad, ni en diferencia absoluta de peso, ni en esteatorrea ni en prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado ni en los niveles lipídicos en plasma. El único parámetro de los estudiados que sí mostró diferencias significativas en cuanto al sexo fueron los niveles de ácido úrico inicial, significativamente más elevado en los varones. Se obtuvo una reducción media del peso en el primer año poscirugía bariátrica de  $29,2 \pm 1,3\%$ . Los parámetros bioquímicos básicos en los que se observaron diferencias significativas al final del período de seguimiento se recogen en la tabla III. El 39,5% de los pacientes ( $n = 15$ ) incluidos en este estudio presentaban hipercolesterolemia leve (colesterol total de 200-240 mg/dl) y el 18,4% ( $n = 7$ ) hipercolesterolemia franca

(colesterol  $> 240$  mg/dl) antes de la intervención. A los doce meses sólo uno de los pacientes presentaba hipercolesterolemia leve. La cifra media de triglicéridos inicial mostró diferencia significativa con la cifra media de triglicéridos a los doce meses. El ácido úrico se hallaba elevado (ácido úrico  $> 7$  mg/dl) en la evaluación inicial en el 35% de pacientes ( $n = 14$ ) a pesar de ello, ningún paciente presentó hiperuricemia a los doce meses de la cirugía. En la evaluación prequirúrgica 21 pacientes presentaban alteración del metabolismo hidrocarbonado, nueve presentaban DM (glucemia plasmática basal  $> 126$  mg/dl) y doce hiperglucemia en ayunas (glucemia plasmática basal 110-126 mg/dl). Tras doce meses sólo dos de los diabéticos presentaban hiperglucemia en ayunas habiéndose normalizado las glucemias en los demás pacientes. En el análisis global la media de glucemia inicial no presentó diferencias significativas respecto a la media de glucemia a los doce meses de seguimiento. Un elevado porcentaje de pacientes presentó déficit vitamínicos, siendo los más frecuentes los de vitaminas liposolubles (tabla IV). En el caso de la vitamina A, sus niveles eran inferiores al rango normal en el 97,5% de pacientes.

Todos los pacientes presentaron esteatorrea con una media de grasa en heces de 24 horas de  $43,6 \pm 5,5$  g (rango 16-95). El grado de esteatorrea se correlacionó con los niveles de vitamina D ( $p < 0,005$ ) y no fue positiva aunque cercana para vitamina A ( $p = 0,07$ ). El grado de esteatorrea no se correlacionó con los niveles de vitaminas hidrosolubles. La hipovitaminosis D mostró una correlación positiva con la longitud del canal común. El 68% de los pacientes presentaron hi-

**Tabla I**  
*Parámetros estudiados*

### *Parámetros antropométricos*

- Talla (cm)
- Peso (kg)
- Circunferencia de cintura (cm)
- Circunferencia de cadera (cm)

### *Otras determinaciones analizadas*

- Grasa en heces de 24 h (g/24 horas)
- Vitamina A ( $\mu\text{g/ml}$ )
- Vitamina E ( $\mu\text{g/ml}$ )
- Vitamina D (pg/ml)
- Vitamina B<sub>12</sub> (pg/ml)
- Ácido fólico (ng/ml)
- Vitamina C (mg/dl)

### *Parámetros analíticos*

- Glucosa (mg/dl)
- Urea (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)
- Ácido úrico (mg/dl)
- Colesterol total (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- Proteínas totales (g/L)
- Albúmina (g/L)
- Prealbúmina (mg/dl)
- Proteína fijadora de retinol
- Transferrina (mg/dl)
- GPT (U/L)
- GOT (U/L)
- GGT (U/L)
- Fosfatasa alcalina (U/L)
- TSH ( $\mu\text{UI/ml}$ )
- T4 libre (ng/dl)
- Hemoglobina (g/L)
- Hematocrito (%)
- VCM (fl)
- Linfocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )

pocinquemia, el 9% presentaron hipomagnesemia y el 5% hipofosfatemia. En ninguno de los pacientes estudiados se objetivaron niveles deficitarios de calcio o cobre en las evaluaciones posquirúrgicas.

El análisis de regresión muestra una relación lineal negativa entre la longitud del canal común y la pérdida absoluta de peso ( $p = 0,044$ ) y una correlación positiva con los niveles de zinc ( $p = 0,029$ ). El análisis de regresión múltiple no ofreció ningún modelo adecuado por problemas de colinealidad, al ser la longitud del canal común una variable casi constante.

## Discusión

La cirugía bariátrica es empleada con frecuencia en la actualidad para el tratamiento de pacientes con obesidad mórbida tras el fracaso de las otras modalidades terapéuticas<sup>13</sup>. Permite lograr pérdidas de pesos importantes en un intervalo reducido de tiempo. En nuestra serie a los 12 meses se había obtenido una pérdida media del 29,7% del peso inicial. En revisiones que analizan la eficacia de estas técnicas, se constata una pérdida del 50% del exceso de peso que además se mantiene a los 5 años en el 60% de los pacientes<sup>14</sup>. Esta menor velocidad de pérdida de peso en nuestros pacientes puede deberse a la mayor longitud del canal común en nuestra serie.

Con la reducción del exceso de peso se consigue una resolución de alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado<sup>13</sup>. En los pacientes de nuestra serie que presentaban cifras basales de glucemia patológicas, se logró una normalización de estas sin precisar intervención farmacológica. Asimismo se objetivó

una normalización de las cifras de colesterol de todos los pacientes con hiperlipemia previa a la cirugía. La resolución del síndrome plurimetabólico es debida a la menor insulinoresistencia<sup>15</sup> favorecida por el descenso de adiposidad.

Sin embargo la alteración anatómica producida por la intervención así como la rápida reducción ponderal puede acarrear efectos adversos que deben ser conocidos por el equipo encargado del seguimiento del paciente, para prevenir su aparición<sup>16</sup>. Desde el punto de vista nutricional existen déficit potenciales favorecidos por la alteración del proceso digestivo. La reducción de la cámara gástrica puede condicionar un cambio en los hábitos alimentarios del paciente no lográndose el aporte necesario de nutrientes. Existe además una malabsorción lograda por la derivación biliopancreática<sup>17,18</sup>, que puede causar déficit nutricionales que deben ser corregidos y tratados a tiempo.

Debido al tiempo de seguimiento empleado en nuestra serie sólo hallamos las complicaciones más precoces relacionadas con este tipo de cirugía. Todas las series coinciden en señalar que la diarrea fue el efecto adverso más uniformemente hallado<sup>14</sup>, lo que coincide con nuestros hallazgos ya que todos nuestros pacientes presentaron esteatorrea.

El déficit de vitaminas liposolubles aparece en un elevado porcentaje de pacientes por lo que se deben monitorizar los niveles de vitaminas A, E, D y suplementar de forma precoz. Es frecuente hallar en obesos mórbidos intervenidos hiperparatiroidismo secundario a hipocalcemia, debida en gran parte a la malabsorción de vitamina D. Por esta razón en la suplementación de estos pacientes debe procederse a la

**Tabla II**  
Variables antropométricas

	IMC inicial	CC inicial	IMC al año	CC al año	Dif. de peso	% peso perdido	% IMC perdido
Mujeres . . . . .	52,8 ± 1,8	126,9 ± 2,5	37,2 ± 1*	101 ± 2*	38,3 ± 2,7	28,9 ± 1,4	28,9 ± 1,4
Hombres . . . . .	51,7 ± 2	139,7 ± 7	35,7 ± 2*	110,5 ± 5*	43,5 ± 4,6	29,7 ± 2,9	30,9 ± 2,9
Total . . . . .	52,5 ± 1,34	130,7 ± 2,9	36,8 ± 1*	104,2 ± 2**	39,9 ± 2,3	29,2 ± 1,3	29,5 ± 1,3

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$ .

**Tabla III**  
Parámetros bioquímicos

	Media inicial	Media final
Colesterol total (mg/dl) . . . . .	212,72 ± 38,10	139,45 ± 29,83**
Triglicéridos (mg/dl) . . . . .	151,6 ± 93,73	112,0 ± 50,59*
Ácido úrico (mg/dl) . . . . .	6,58 ± 1,6	4,31 ± 1,4**
GPT (U/l) . . . . .	37,07 ± 32,8	27,5 ± 14,02
GGT (U/l) . . . . .	30,61 ± 22,55	25 ± 20,86**

\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

administración conjunta de calcio y vitamina D para corregir el déficit<sup>19</sup>.

Nosotros no monitorizamos los niveles de vitamina K pero otros autores recomiendan evaluarlo de forma indirecta mediante el INR y suplementar cuando éste sea superior a 1,4.

Estos pacientes también presentan riesgo de desarrollar deficiencias de ácido fólico y cobalamina. En nuestra serie el déficit de B<sub>12</sub> estaba presente en menor número de pacientes que la deficiencia de folatos. Sin embargo los datos publicados por otros autores reflejan una menor frecuencia de este último. El déficit de

**Tabla IV**  
Estatus vitamínico

	Vit. A	Vit. D	Vit. E	Vit B <sub>12</sub>	Ácido fólico	Vit. C
N.º de pacientes con déficit . . . . .	39/40	18/38	29/40	6/40	9/40	8/26
% de pacientes con déficit . . . . .	97,5	47,4	72,5	14,6	21,9	30,8

B<sub>12</sub> se produce por una alteración de la digestión gástrica de los alimentos ricos en cobalamina y por una disminución del factor intrínseco disponible<sup>16</sup>.

El ácido fólico se absorbe en el intestino delgado proximal pero la adaptación intestinal hace posible que pueda ser absorbido en todo el intestino delgado. En nuestros pacientes se evaluaron los niveles de fólico a los 3, 6 y 12 meses, por lo que probablemente no se había producido la adaptación del intestino distal, lo que justifica que hallemos una mayor prevalencia que la descrita en la bibliografía.

### Conclusiones

La pérdida media porcentual de peso al año es de un 29% (95% IC 26,9-32,2), sin que se objetiven diferencias entre los sexos. Con la reducción de peso lograda con la cirugía se consigue además una resolución de la mayor parte de las alteraciones metabólicas. La longitud del canal común influye en la esteatorrea y ésta condiciona la pérdida absoluta de peso, la malabsorción de vitaminas liposolubles y la disminución de zinc plásmatico.

El porcentaje de pacientes que presentan niveles deficitarios de vitaminas liposolubles es muy elevado, sugiriendo la necesidad del tratamiento suplementario desde el inicio.

Dada la tendencia observada, la precaución de utilizar suplementos vitamínicos desde el inicio debería ser mayor en los pacientes que presentan una mayor esteatorrea.

### Referencias

- WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity: managing and preventing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 junio 1997. Ginebra WHO, 1998.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E y Rodríguez C: Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin (Barc)*, 1994, 102:10-13.

- National Institute of Health Consensus Development Conference Panel: Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med*, 1991, 115:956-961.
- Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF y cols.: Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery*, 1996, 119:261-268.
- Scopinaro N, Adami A F, Marinari GM y cols.: Biliopancreatic diversion. *World J Surg*, 1998, 22:936-946.
- Gianetta E, Friedman D, Adami GF y cols.: Etiological factors of protein malnutrition after biliopancreatic diversion. *Gastroenterol Clin North Am*, 1987, 16:503-504.
- Friedman D, Caponetto A, Gianetta E y cols.: Protein absorption and protein malnutrition after biliopancreatic diversion. Proceedings of The Third National Symposium on Obesity Surgery, Genoa, Italy. September 20-24, 1987: 50.
- Küllerich S, Hey N, Naestoft J y Christiansen C: Hypozincaemia after jejunio-ileal bypass. *Scand J Gastroenterol*, 1979, 14(7):781-783.
- Bell NH, Epstein S, Greene A y cols.: Evidence of the alteration of the vitamin D endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*, 1985, 76:370-373.
- Liel Y, Ulmer E, Shary J y cols.: Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int*, 1998, 43:199-201.
- Bell N H, Epstein S, Greene A y cols.: Evidence of a probable role for 25-hydroxyvitamin D in the regulation of human calcium metabolism. *J Bone Miner Res*, 1988, 3:489-495.
- Worstman J, Matsuoka LY, Chen TC y cols.: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72:690-693.
- Byrne TK: complications of surgery for obesity. *Surg Clin North Am*, 2001, 81(5):1181-1193.
- Knol JA: Management of the problem patient after bariatric surgery. *Gastroenterol Clin North Am*, 1997, 23(2):345-369.
- Marceau P, Hould F, Lebel S, Marceau S y Biron S: Malabsorptive obesity surgery. *Surg Clin North Am*, 2001, 81(5):1113-1127.
- Kushner MD: Managing the obese patient after bariatric surgery: a case report of severe malnutrition and review of the literature. *JPEN*, 2000, 24:126-132.
- Marceau P, Hould FS, Potvin M, Lebel S y Biron S: Biliopancreatic diversion (duodenal switch procedure). *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11(21):99-103.
- Jaffe AT y Heymann WR: Kashiorkor/zinc deficiency overlap following partial gastrectomy. *Int J Dermatol*, 1998, 37(2):134-137.
- Chapin BL, LeMar HJ, Knodel DH y Carter PL: Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg*, 1996, 131:1048-1052.

Original

# Validation of an *in vitro* nutrition model using an enteral formula in aged neutrophils

M. Farriol, Y. Venereo, X. Orta y R. Rodríguez\*

Centro de Investigaciones Metabólicas y Biología Molecular (CIBBIM). Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona, España.

\* Especialista en Bioquímica y asesor externo.

## Abstract

The aim of the study is to validate a cell culture model appropriate for assessing the effects of standard nutritional formulas on neutrophil functionality *in vitro*. The model consists of aged cells exposed to a commercial nutritional formula containing solely LCT as lipid component. Preliminary experiments determined dosage of formula and culture interval. Neutrophils were isolated from a pool of whole blood in healthy volunteers (18-55 years old) and cultured with and without addition of a commercial enteral diet with 3.5% lipids (equivalent to 0.04, 0.08, 0.2 and 0.4 mM of intraassay LCT) for 18, 42 or 76 hours. Based on cell viability results, doses of 0.2 and 0.4 mM LCT and culture time of 18 hours were established for subsequent experiments. Neutrophil functionality was evaluated by phagocytosis (NBT test), MDA production (lipoperoxidation index) and DNA fragmentation. Optic microscopy showed higher percentages of pre-apoptotic cells and a significant increase in DNA fragmentation as compared to controls only with an LCT concentration of 0.4 mM ( $p < 0.05$ ). Interestingly, cell cultures with both 0.2 and 0.4 mM of added LCT showed significant decreases in malonyldialdehyde (MDA) release as a lipoperoxidation marker. This nutrition model of neutrophils and *in vitro* complete enteral commercial diet is relatively simply to execute and can be applied to different pathological conditions in which the aim is to study changes in neutrophil functionality.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:194-198)

Keywords: Aged. Enteral. Model. Neutrophils. Nutrition

Correspondence to: Dr. M. Farriol.  
Centro de Investigaciones Metabólicas  
y Biología Molecular (CIBBIM).  
Hospital General Vall d'Hebrón.  
Passeig Vall d'Hebrón, 119-129.  
08035 Barcelona. Spain.  
E-mail: farriol@hg.vhebron.es

Recibido: 21-IX-2002.

Aceptado: 30-I-2003.

## VALIDACIÓN DEL MODELO *IN VITRO* DE LA NUTRICIÓN USANDO UNA FÓRMULA DE ENTERAL EN NEUTRÓFILOS ENVEJECIDOS

### Resumen

El objetivo del estudio ha sido validar un modelo en cultivo celular, apropiado para valorar los efectos *in vitro* de las fórmulas estándar y completas de nutrición enteral en la funcionalidad de los neutrófilos. El modelo consiste en células envejecidas a las que se añade una fórmula comercial de nutrición enteral que contiene LCT como fuente de lípidos. En experimentos preliminares se determinó la dosis de la fórmula y el intervalo de tiempo del cultivo. Los neutrófilos se aislaron a partir de un pool de sangre procedente de sujetos voluntarios sanos (18 a 55 años) y fueron cultivados sin y con la adición de la fórmula comercial enteral que contiene un 3,5% de lípidos con una concentración intraensayo equivalente a 0,04, 0,08, 0,2 y 0,4 mM de LCT durante 18, 42 o 76 horas. En base a los resultados de viabilidad celular obtenidos se establecieron como adecuados unas concentraciones de 0,2, 0,4 mM y un tiempo de cultivo de 18 horas en posteriores experimentos. La funcionalidad de los neutrófilos se evaluó mediante la fagocitosis (test del NBT), producción de malonildialdehído (MDA) como índice de lipoperoxidación y la fragmentación del ADN. Por microscopía óptica se observó que la adición de una dosis 0,4 mM de LCT ( $p < 0,05$ ) producía porcentajes elevados de células preapoptóticas y un incremento significativo en la fragmentación del ADN al comparar con los controles sin adición. En cambio, cultivos con adición de 0,2 y 0,4 mM de LCT mostraron un descenso significativo en la producción de malonildialdehído. Este modelo de nutrición *in vitro* en neutrófilos y con una dieta comercial enteral completa es de relativamente fácil ejecución y puede aplicarse a diferentes condiciones patológicas en las que se estudien los cambios en la funcionalidad de los neutrófilos.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:194-198)

Palabras clave: Enteral. Envejecimiento. Modelo. Neutrófilos. Nutrición.

## Introduction

Neutrophils die quickly *in vitro* and experience the morphological changes typical of cells undergoing programmed cell death<sup>1</sup>. Culture of neutrophils implies a decrease in their viability within hours, making them excellent “test” particles for studies on cell aging. To determine the effects of nutrition on the changes brought about by cell aging, various nutritive elements, such as amino acids, vitamins, growth factors, lipids etc. are added to standard culture media, usually as single supplements, and their biochemical modulation of metabolic pathways is determined<sup>2</sup>.

The non-specific response of the neutrophils to infection is complex. Among the many factors implicated it is known that the components of the cell environment play a large part. The lipid composition of the medium has a recognized role in the inflammatory response, although there is no consensus regarding the degree of involvement, or the significance of fatty acid chain length or saturation in this context<sup>3</sup>. In the studies on this subject, lipids are added as isolated supplements of MCT, LCT or mixtures of these fatty acids<sup>4,5</sup>. However, to date there is no information on the metabolic changes occurring in neutrophil cell cultures after addition of commercial enteral diets with lipids and other nutrients.

The aim of this study is to validate a cell culture model appropriate for assessing the effects of standard nutritional formulas on neutrophil function *in vitro*. Specifically, we developed a model of aged cells in which a complete commercial formula containing solely LCT as the lipid component and often used in geriatric patients is evaluated.

## Material and methods

In the preliminary step, we determined the optimum length of culture and dose of diet emulsion for the study purposes by examining cell viability and morphological changes. Once these parameters were established, we examined neutrophil functionality by measuring phagocytosis, DNA fragmentation and lipoperoxidation. All experiments were performed at least three times.

### *Culture of neutrophils*

A pool of whole blood was collected after an overnight fast from healthy volunteers 18 to 55 years old and neutrophils were separated from whole blood with Polymorphrep™ (a sodium metrizoate/dextran solution,  $d = 1.113$ ) at 1/2 (v/v) by centrifugation at 1750 rpm during 30-35 minutes at room temperature. The sample was washed with an equal volume of C1Na 0.45%, and twice more with equal volumes of saline 0.9%. Red blood cells were lysed by mixing the pellet in 10 mL of cold lysis buffer (155 mM de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ; 10 mM de  $\text{KHCO}_3$ ; 0.1 mM de EDTA; pH 7.4) for 10 mi-

utes. Neutrophils were centrifuged, washed twice and seeded in RPMI-1640 culture medium with L-glutamine and FCS 10% without antibiotics. Cells with or without added diet emulsion were incubated for 18, 42 or 76 hours at 37 °C in a 5%  $\text{CO}_2$  atmosphere.

### *Diet*

We used a complete standard enteral diet (Cubitan; Nutricia Spain) containing 3.5 g of lipids per 100 mL, 14.2 g of carbohydrates and 10 g of proteins. The lipid composition was as follows: the 97.1% vegetable oil (canola and sunflower) and 2.9% milk fat resulting in 98.7% long chain triglycerides (LCT) and 1.3% medium chain triglycerides (MCT). Molarity was calculated assuming that the molecular weight of LCT was 865 daltons, as described<sup>4</sup>. The lipid concentrations used were adjusted according to the protocol and were equivalent to 0.04, 0.08, 0.2 and 0.4 mM of LCT. In some experiments only the higher doses of 0.2 and 0.4 mM LCT were added.

### *Cell viability and morphology*

Cells were stained with Trypan Blue at 0.2% in saline solution and counted by light microscopy. Additionally, cells were stained with May-Grünwald/Giemsa and morphology was studied ( $\times 100$  light microscopy). To determine cytosolic damage, the enzymatic activity of lactodehydrogenase (LDH) was measured in the supernatant by an automated spectrometry technique using pyruvate as substrate and adapted to the Hitachi 747 instrument.

### *Phagocytosis*

For this and all the following determinations, cells were first centrifuged to obtain a pellet. The quantitative NBT test was carried out on aliquots of 250  $\mu\text{L}$  ( $2.5 \times 10^5$  cells) mixed with 20  $\mu\text{L}$  phosphate buffer (PBS; pH 7.4) for the non-stimulated samples or with 20  $\mu\text{L}$  of latex bead suspension (particle diameter 1.094  $\mu\text{m}$ , Sigma: LB-11) for the stimulated samples. A 250  $\mu\text{L}$  volume of 0.1% nitroblue of tetrazolium (Sigma: N-6876) diluted in phosphate buffer (pH = 7.4) was added to all samples. After 30 min of incubation at 37 °C the reaction was stopped, tubes were centrifuged at 3000  $\times g$  during 30 min, the supernatants were discarded, and the reduced NBT was extracted with dioxan (Sigma). Optical density (OD) was measured in the supernatants at 525 nm using dioxan as a blank control, as described<sup>6</sup>.

### *Biochemical markers*

LDH activity was determined in the supernatant (within-run CV: 3.8%) and ion concentrations of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Cl}^-$  were analyzed by ion selective electrode automated methods (Hitachi 787).

### Malonyldialdehyde production

For MDA release as a lipoperoxidation marker we used aliquots of  $2 \times 10^6$  cells and the amount of protein in the sample was determined. Cells were lysed by freeze-thawing 3 times in liquid nitrogen and water bath at 37 °C. Thiobarbituric acid was added at 0.375% in 15% of TCA and 0.25N HCl and the sample was boiled for 15 min. It was then cooled on ice and MDA was extracted with butanol. The sample was read at 532 nm and calculations were performed considering a molar extinction coefficient of  $\epsilon = 1.56 \times 10^5$ , as described<sup>7,8</sup>. Results are expressed per milligram of protein (Pierce).

### Diphenylamine reaction

Oligonucleosomal DNA fragments produced in apoptosis can be separated from non-fragmented DNA by centrifugation. This is the basis of the technique modified by Wyllie<sup>9</sup> which gives a quantitative indication of the percentage of fragmented DNA in a cell population. Apoptosis was assessed in aliquots of  $12 \times 10^6$  cells. Briefly, the cell pellet was resuspended with lysis buffer (10 mM Tris, 20 mM EDTA, 0.5% Triton; pH 8.0) and after several steps including hydrolysis for 15 min at 90 °C, we added 240 mM of diphenylamine in glacial acetic acid and 0.01% (v/v) of paraldehyde were added. Samples were incubated at 30 °C overnight and measured absorbance (595 nm) was compared from a standard curve (calf thymus DNA sodium salt; Sigma D-1501).

### Statistics

Analysis of variance and the Wilcoxon test were used to analyze the data (SPSS, 8.0). Significance was set at a p level of < 0.05.

### Results

LDH enzymatic activity and cell viability were determined to establish optimum incubation time. Mean LDH activity in the culture supernatant was  $90 \pm 3$  UI/L at 18 hours and  $108 \pm 4$  at 42 hours, as compared to  $88 \pm 3$  and  $104 \pm 2$  respectively in the controls. The comparison of LDH results at 18 and

**Table I**  
Lactodehydrogenase levels in culture supernatants

LCT in diet (mM)	LDH (18 hours) (UI/L)	LDH (42 hours) (UI/L)
No diet (control) . . .	$88 \pm 3$	$104 \pm 2^*$
0.04 . . . . .	$93 \pm 2$	$110 \pm 2^*$
0.08 . . . . .	$90 \pm 2$	$108 \pm 1^*$
0.2 . . . . .	$88 \pm 3$	$108 \pm 2^*$
0.4 . . . . .	$88 \pm 3$	$109 \pm 7^*$

Data expressed as mean  $\pm$  S.D. (n = 4).  
\* Statistically significant differences vs. 18 hours (p < 0.05).

42 hours showed statistically significant increases (ANOVA; p < 0.05). The fact that there was no increase in enzymatic activity at 18 hours with the various initial diet concentrations confirms the excellent viability obtained. The LDH data from all groups are shown in table I.

Mean cell viability was  $98.2 \pm 1.6\%$  at 18 hours,  $78.3 \pm 6.6\%$  at 42 hours and  $76.2 \pm 4.4\%$  at 76 hours. Since viability was highest at 18 hours, we established this time interval for later measurements.

Observation of neutrophil morphology by optic microscopy after 18 hours of culture showed different percentages of pre-apoptotic cells among the groups: 21-23% without diet addition, 28-30% with added 0.2 mM LCT, and 37-39% with 0.4 mM LCT.

There was a slight, non-statistical decrease in phagocytosis at both levels of added diet,  $141.2 \pm 8.8\%$  (0.4 mM LCT) and  $157.5 \pm 4.2\%$  (0.2 mM LCT) as compared to the control group ( $174.3 \pm 9.8\%$ ).

The ion concentration results are shown in table II. There was a significant increase in extracellular potassium concentration after addition of the higher diet dose (0.4 mM), a sign indicating a decrease in the "cell vitality" index<sup>10</sup>.

The increase in DNA fragmentation in cultures with the higher concentration of LCT indicated an increase in cell apoptosis (table III).

Regarding MDA production as an index of lipoperoxidation, cell cultures with 0.2 and 0.4 mM of added LCT showed significant decreases that were greater at the higher dose (table III).

**Table II**  
Ion levels in culture supernatants after 18 hours

LCT in diet (mM)	Sodium (mEq/L)	Potassium (mEq/L)	Chlorine (mEq/L)
No diet (control) . . . . .	$133.4 \pm 6.3$	$6.07 \pm 0.21$	$122.9 \pm 4.6$
0.2 . . . . .	$129.7 \pm 11.7$	$6.27 \pm 0.50$	$119.7 \pm 9.1$
0.4 . . . . .	$131.3 \pm 5.4$	$6.49 \pm 0.22^*$	$121.1 \pm 3.9$

Mean  $\pm$  S.D (n = 8). \* Statistically significant differences vs. control (p < 0.01).

**Table III**  
DNA fragmentation and TBARS after 18 hours

LCT in diet (Mm)	DNA Total	DNA Supernatant	Fragmentation (%)	MDA/mg prot (nmol)
No diet (control) . . . . .	55.0 ± 26.5	6.45 ± 3.9	10.8 ± 5.0	0.075 ± 0.04
0.2 . . . . .	58.8 ± 22.6	7.16 ± 2.5	11.4 ± 1.5	0.071 ± 1.60**
0.4 . . . . .	1.5 ± 6.2	12.7 ± 4.7*	22.2 ± 2.8**	0.007 ± 0.006**

Mean ± S.D (n = 6 or 8). Statistically significant differences vs. control. \* p < 0.01 and \*\* p < 0.05. Units of DNA fragmentation: µg/12 × 10<sup>6</sup> cells.

## Discussion

Neutrophil culture allows the study of biochemical mechanisms and pharmacological and nutritional effects related to the immunological response. The present study validates an *in vitro* model designed to investigate the effects of a standard nutritional formula (containing LCT lipids), on neutrophil functionality. After testing several culture periods, maximum culture time was established at 18 hours, the time after which cell viability begins to decline<sup>11</sup>. Significant increases in spontaneous apoptosis are seen after 20 hours of culture<sup>12</sup>. In agreement with previous observations, the absence of cytosolic damage at 18 hours was confirmed by the fact that extracellular levels of LDH, a cytosolic marker used in numerous cell models, showed no alterations at this time<sup>13</sup>.

Analysis of ions revealed a significant increase in extracellular potassium without changes in sodium concentrations. It has been described that the intracellular potassium/sodium ratio is an index of cell vitality<sup>10</sup>. Potassium excretion to the medium with maintained sodium concentration would lower this ratio, which could be interpreted as an indication of decreased cell vitality, in keeping with the aged status of the cells.

In human *in vitro* cell studies testing the immunomodulatory properties of lipids, various lipid emulsions are added to cell cultures as supplements. The types used (LCT, MCT, LCT/MCT or structured) and the amounts vary considerably: 1.25 to 5.0 mmol/L<sup>14</sup>, 0.00188 to 0.03%<sup>5</sup> (according to our calculations, the equivalent of 0.075 to 1.2 mM), 2.5 mM of triglycerides per liter<sup>15</sup>, etc. In the present study the lipids provided were the LCT present in the commercial enteral diet. The intraassay concentration of enteral diet was difficult to establish because the literature contains no information on the use of complete diets *in vitro*. We chose doses of 0.2 to 0.4 mM, equivalent to approximately 1/3 the concentration used by Kruimel<sup>14</sup>. Basing his estimation on data from patients treated with TPN<sup>16</sup>, Kruimel considered *in vitro* concentrations of 1.25 mmol/l to be physiological. In preliminary experiments (data not shown) we tested this concentration in culture and found that it was excessively high, precluding LDH determination. Thus, we decided on a lower concentration.

The phagocytosis capacity of cultured neutrophils showed a non-significant decrease with addition of the various amounts of LCT-containing diet. This finding is in keeping with published results in which addition of MCT or MCT/LCT mixtures produced notable inhibition of phagocytosis, but LCT alone resulted in a more moderate decrease<sup>15</sup>.

The diphenylamine method separating oligonucleosomal DNA fragments produced during apoptosis from non-fragmented DNA gives a measure of the percentage of fragmented DNA in the cell population. This technique does not determine the exact count of apoptotic cells, but, when combined with controls, it gives a reliable indication of the magnitude of cell death occurring in the cultures. The results of this assay showed that at 18 hours of incubation without the addition of diet, 10% cell fragmentation had occurred spontaneously. With the addition of 1% of Cubitan (v/v), equivalent to 0.4 mM LCT, the percentage of fragmentation (often considered the biochemical hallmark of apoptosis) doubled, but a highly significant decrease in lipoperoxidation was also registered; thus we encountered two apparently contradictory findings. Nevertheless, a recent study has suggested a dissociation of DNA fragmentation from other indicators of apoptosis in neutrophils, which could explain this apparent discrepancy. The authors contend that measurement of DNA fragmentation alone is not a good method for evaluating the changes prompted by inductors of apoptosis, such as nitric oxide donors<sup>17</sup>.

Paradoxically, there was a decrease in lipoperoxidation with addition of a higher concentration of diet. The explanation for these results is uncertain, but we believe it may be related to the presence of larger amounts of antioxidants in the enteral diet (vitamins, selenium, taurine, etc.), which would have a protective effect against oxidative stress produced during the 18 hours of neutrophil aging.

In conclusion, this is the first study in which a complete commercial enteral diet is directly added to cultures in order to investigate changes in cell function. The results for phagocytosis, DNA fragmentation and lipoperoxidation obtained with 0.4 mM of LCT provided as *in vitro* enteral diet indicate that this neutrophil model adequately reports the changes in neutrophil functional capacity taking place during cell aging as a result of nutritional modulation. The culture condi-

tions established are not overly demanding, making this system relatively simple to execute and potentially applicable to different age groups and pathological conditions.

### Acknowledgement

We thank Ms Celine Cavallo for English language advice.

### References

1. Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S and Mantovani S: Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood*, 1992, 80:2012-2020.
2. Hiroi M, Tajima M, Shimojima T, Kashimata M, Miyata T and Sakagami H: *Anticancer Res*, 1998, 18:1813-1818.
3. Bellinati-Pires R, Waitzberg DL, Salgado MM and Carneiro-Sampaio MM: Functional alterations of human neutrophils by medium-chain triglyceride emulsions: evaluation of phagocytosis, bacterial killing and oxidative activity. *J Leukoc Biol*, 1993, 53:404-410.
4. Wanten GJA, Roos D and Naber AHJ: Effects of structurally different lipid emulsion on human neutrophil migration. *Clin Nutr*, 2000, 19:327-331.
5. Granato D, Blum S, Rössle C, Le Boucher J, Malnoe A and Dutot G: Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions *in vitro*. *JPEN*, 2000, 24:113-118.
6. De la Fuente M, Del Río M, Fernández D and Hernández A: Modulation of phagocytic function in murine peritoneal macrophages by bombesin, gastrin-releasing peptide and neuro-medin C. *Immunology*, 1991, 73:205-211.
7. Stocks J and Dormandy TL: The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *Br J Haematol*, 1971, 20:95-111.
8. Virgili N, Farriol M, Castellanos JM, Giró M, Podzmczer D and Pita AM: Evaluation of immune markers in asymptomatic AIDS patients receiving fish oil supplementation. *Clin Nutr*, 1997, 16:257-261.
9. Wyllie AH, Kerr JF and Currie AR: Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol*, 1980, 68:251-306.
10. Nkangueu EM, Adnett JJ, Bernard J, Zierold K, Kilian L, Jallot E, Benhayoune H and Bonhomme P: *In vitro* effects of zirconia and alumina particles on human blood monocyte-derived macrophages; X-ray microanalysis and flow cytometric studies. *J Biomed Mat Res*, 2000, 52:587-594.
11. Curi TCP, Demelo MP, Palanch AC, Miyasaka CK and Curi R: Percentage of phagocytosis, production of O-2(center-dot-) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and NO, and antioxidant enzyme activities of rat neutrophils in culture. *Cell Biochem Funct*, 1998, 16:43-49.
12. Majewska E, Sulowska Z and Baj Z: Spontaneous apoptosis of neutrophils in whole blood and its relation to apoptosis gene proteins. *Scand J Immunol*, 2000, 52:496-501.
13. Modriansky M, Ulrichova J, Bachleda P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E, Walterova D and Simanek V: Human hepatocyte-a model for toxicological studies. Functional and biochemical characterization. *Gen Physiol Biophys*, 2000, 19:223-235.
14. Kruijmel JW, Naber AH, Curfs JH, Wenker MA and Jansen JB: With medium-chain triglycerides, higher and faster oxygen radical production by stimulated polymorphonuclear leukocytes occurs. *JPEN*, 2000, 24:107-112.
15. Wanten GJA, Geijtenbeek TBH, Raymakers RAP et al.: Medium-chain triglyceride-containing lipid emulsions increase human neutrophil (2 integrin expression, adhesion and degradation. *JPEN*, 2000, 24:228-233.
16. Ball MJ: Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med*, 1993, 19:89-95.
17. Taylor EL, Megson IL, Haslett C and Rossi A: Dissociation of DNA fragmentation from other hallmarks of apoptosis in nitric oxide-treated neutrophils: differences between individual nitric oxide donor drugs. *Biochem Biophys Res Com*, 2001, 289:1229-1236.

## Original

# Sobrecarga calórica en el paciente crítico tratado con nutrición parenteral

R. Juvany Roig\*, J. Llop Talaverón\*, I. Herrero Meseguer\*\* y R. Jódar Masanés\*

\* Servicio de Farmacia. \*\* Servicio de Medicina Intensiva. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el grado de hipernutrición del paciente crítico en tratamiento con nutrición parenteral (NP) en una unidad de cuidados intensivos (UCI) polivalente.

**Ámbito:** Pacientes en tratamiento con NP en una UCI polivalente. Estudio prospectivo de cuatro meses de duración.

**Intervención:** Se cuantificó la dosis diaria de glucosa, lípido y nitrógeno procedente de la NP, la nutrición enteral (NE), el suero glucosado (SG) y el propofol. Se valoró la dosis diaria de glucosa y lípido administrado por vía intravenosa (IV) respecto al valor recomendado (4-5 mg/kg/min y 1,5 g/kg/día, respectivamente) y respecto a la dosis prescrita en la pauta de NP. Se evaluó el aporte calórico total diario (IV más NE) respecto al valor recomendado (25-35 kcal/kg/día).

**Resultados:** Se estudiaron 30 pacientes que totalizaron 488 días con NP. La dosis diaria total de lípido IV (NP más propofol) superó el valor recomendado el 23,2% de los días con propofol (13 de 56) y el 3,7% de los días sin propofol (16 de 432). La dosis diaria total de glucosa IV no superó ningún día el umbral máximo de metabolización. El 28,2% de los días con NE y el 39,6% de los días sin NE la dosis diaria total de glucosa IV superó la pauta de NP. Igualmente el 41% de los días con propofol la dosis diaria total de lípido IV superó la pauta de NP. El aporte calórico total (IV más NE) sobrepasó el valor recomendado el 46,9 % de los días con NE (51 de 109) y el 5% de los días sin NE (19 de 379).

**Conclusión:** La glucosa procedente del SG y el lípido del propofol no se descuentan de forma rutinaria de la pauta de NP. Se demuestra una tendencia a sobrenutrir al paciente crítico, especialmente los días en tratamiento simultáneo con NP y NE.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:199-206)

Palabras clave: Hipernutrición. Nutrición enteral. Nutrición parenteral. Paciente crítico. Propofol. Sobrecarga calórica.

**Correspondencia:** Roser Juvany Roig.  
Servicio de Farmacia.  
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n.  
08907 L'Hospitalet de Llobregat.  
Tel: 93 260 75 04 - Fax: 93 260 75 07.  
Correo electrónico: rjuvany@csub.scs.es

Recibido: 20-V-2002.  
Aceptado: 30-VI-2002.

## CALORIC OVERLOAD IN CRITICALLY-ILL PATIENTS TREATED WITH PARENTERAL NUTRITION

### Abstract

**Objective:** To assess the degree of hypernutrition of critically-ill patients under treatment with parenteral nutrition (PN) in a multi-purpose intensive care unit (ICU).

**Scope:** Patients under treatment with parenteral nutrition in a multi-purpose intensive care unit. Prospective study lasting four months.

**Intervention.** The amounts of the daily dose of glucose, lipids and nitrogen were calculated in PN, enteral nutrition (EN), dextrose solution (DS) and propofol. The daily dose of glucose and lipid administered intravenously (IV) was assessed with respect to the recommended value (4-5 mg/kg/min and 1.5 g/kg/day, respectively) and with respect to the dose prescribed in the PN regime. The total daily calorie intake (IV plus EN) was assessed with respect to the recommended value (25-35 kcal/kg/day).

**Results:** The study involved 30 patients totalling 488 days with PN. The total daily dose of IV lipids (PN plus propofol) exceeded the recommended value on 23.2% of the days with propofol (13 of 56) and on 3.7% of the days without propofol (16 of 432). The total daily dose of IV dextrose did not exceed any day the maximum metabolism threshold. On 28.2% of the days with EN and 39.6% of the days without EN, the total daily dose of IV dextrose exceeded the PN regimen. Similarly, on 41% of the days with propofol, the total daily dose of IV lipids exceeded the PN regimen. The total calorie intake (IV plus EN) exceeded the recommended value on 46.9% of the days with EN (51 of 109) and on 5% of the days without EN (19 of 379).

**Conclusion:** The glucose of dextrose solution and the propofol lipid are not routinely discounted from the PN regime. A trend towards hypernutrition of the critically-ill patient is shown, especially on days with simultaneous treatment with PN and EN.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:199-206)

Keywords: Caloric overload. Critically-ill patients. Enteral nutrition. Hypernutrition. Parenteral nutrition. Propofol.

## Introducción

Una adecuada ingesta de nutrientes facilita la curación de las heridas y favorece una respuesta inmunológica adecuada<sup>1</sup>. La hipernutrición se relaciona con una mayor incidencia de sepsis y complicaciones metabólicas graves como la hipercapnia y el "síndrome del refeeding"<sup>2,3</sup>. Otras complicaciones metabólicas importantes son la azotemia, la deshidratación hipertónica y la acidosis metabólica derivadas de una sobrecarga proteica; la hiperglicemia, la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática derivadas de una sobrecarga glucídica y la hipertrigliceridemia y el síndrome de la sobrecarga grasa derivados de una sobrecarga lipídica<sup>3</sup>.

En las unidades de cuidados intensivos algunos pacientes reciben de forma simultánea a la nutrición parenteral (NP), nutrición enteral (NE), suero glucosado (SG) o fármacos que en su formulación galénica contienen lípido, como el propofol. En estos casos es fácil recibir más nutrientes de los que teóricamente se necesitan. Si el aporte calórico sobrepasa el valor recomendado se puede producir un estado de hipernutrición que podría ocasionar complicaciones metabólicas cuyo efecto deletéreo para el organismo ha sido ampliamente descrito<sup>1,4-6</sup>. En los últimos años se ha resaltado la necesidad de evitar la hipernutrición<sup>1,7</sup>, sin embargo existen pocos datos que reflejen en que medida se produce en la práctica diaria.

En este trabajo, se evalúa el grado de hipernutrición al que se halla sometido el paciente crítico en tratamiento con NP en una unidad de cuidados intensivos (UCI) polivalente. Para ello, en primer lugar se cuantifica la dosis diaria de glucosa, lípido y nitrógeno en función de su procedencia (NP, NE, SG y propofol) y en segundo lugar, se valora si los nutrientes que no proceden de la NP pueden conducir a una sobrecarga calórica cuando se adicionan a esta última.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de cuatro meses de duración englobando los pacientes en tratamiento con NP durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos (UCI) polivalente.

### Obtención de datos

Los datos se obtuvieron del curso clínico del paciente y de la base de datos de la unidad de nutrición parenteral. Diariamente se registró: a) la dosis de glucosa, lípido y nitrógeno prescrita en la pauta de NP; b) el volumen de NP administrado y preparado; c) el volumen y tipo de SG administrado; d) el volumen y la dosis de propofol administrado; e) el volumen de NE administrada, y f) el residuo gástrico. También se registró el peso del paciente.

## Cálculos

Se contabilizaron los días con NP, NE, SG y propofol y se halló el porcentaje de días con NE, SG y propofol respecto al total de días con NP.

Diariamente, se cuantificó la dosis total de glucosa (NP más SG), lípido (NP más propofol) y nitrógeno (sólo NP) administradas por vía intravenosa. Igualmente se calculó la dosis individual de glucosa, lípido y nitrógeno en función de su procedencia (NE, NP, propofol y SG). Todos los valores se expresaron en g/día y g/kg/día. La dosis total de glucosa también se calculó en mg/kg/min. La dosis de glucosa, lípido y nitrógeno procedentes de la NE se obtuvieron a partir del volumen de NE administrado después de descontar el residuo gástrico.

Se calculó el aporte calórico total diario, es decir la suma de las calorías procedentes de la NP, NE, SG y propofol, expresado en kcal/kg de peso. Igualmente se calculó el aporte calórico individual en función de su procedencia y se halló el aporte calórico intravenoso (IV), es decir la suma de las calorías procedentes de la NP, SG y propofol. Se halló la relación kilocalorías no proteicas/g de nitrógeno y se calculó la proporción diaria de calorías aportadas por la glucosa, el lípido y las proteínas.

### Análisis estadístico de los datos

Se estratificaron los datos obtenidos agrupando los días sin NE, los días con NE, los días sin propofol y los días con propofol. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables correspondientes a cada subgrupo de datos mediante el programa informático SPSS. Se halló la mediana, los percentiles 25 y 75 ( $P_{25}$  y  $P_{75}$ ), el mínimo y máximo de cada distribución de datos.

### Evaluación de la sobrecarga nutricional

Se evaluaron los días con sobrecarga nutricional desde dos puntos de vista. Primero, se valoraron las dosis de glucosa y lípido administrados por vía intravenosa respecto al valor diario recomendado y respecto a la dosis prescrita en la pauta de NP. Y segundo, se evaluó el aporte calórico total diario (intravenoso más enteral) respecto al valor recomendado.

- a) Aporte de glucosa y lípido por vía intravenosa y días con sobrecarga nutricional

Se evaluó la dosis total diaria de glucosa administrada por vía intravenosa respecto al umbral de metabolización situado en 4 mg/kg/min o 5 mg/kg/min<sup>8</sup>. Se valoró la dosis total diaria de lípido administrado por vía intravenosa respecto a la dosis diaria recomendada situada en 1,5 g/kg/día<sup>9</sup>.

Se evaluó la dosis total diaria de glucosa y lípido administrada por vía intravenosa respecto a la dosis

prescrita en la pauta de NP. Se aceptó un margen de tolerancia de  $\pm 10\%$  para la diferencia. Se estratificaron las diferencias en tres categorías, inferior al 10%, entre  $\pm 10\%$  y superior al 10%, que se consideraron inferior a pauta NP, igual a pauta NP, o bien superior a pauta NP, respectivamente. Se analizaron los datos de glucosa mediante una tabla de contingencia comparando los días sin NE respecto a los días con NE. Se realizó el mismo análisis para los datos de lípido comparando los días sin propofol respecto a los días con propofol. Se excluyeron del análisis los días con preparados hipocalóricos porque no contienen lípido.

b) Aporte calórico total y días con sobrecarga nutricional

Se valoró el aporte calórico total diario (intravenoso más enteral) respecto al valor diario recomendado fijado en 25-35 kcal/kg de peso<sup>1,3,4,10</sup>. Se compararon los días sin NE respecto a los días con NE.

Se evaluó la proporción de calorías aportadas por la glucosa, el lípido y las proteínas respecto a los valores teóricos establecidos en 30-70% para glucosa, 20-50% para lípido y 15-20% para las proteínas. Igualmente se evaluó la relación kilocalorías no proteicas por gramo de nitrógeno respecto al valor recomendado situado en 100-150 kcal/g de nitrógeno<sup>1,3</sup>. Se compararon los días sin NE respecto a los días con NE.

**Resultados**

Se estudiaron 30 pacientes que totalizaron 488 días de tratamiento con NP.

*Fuentes calóricas diferentes de la NP*

a) Suero glucosado (SG). Se administró el 94,7% de los días con NP (462 de 488). El 92,2% de los días se empleó exclusivamente SG 5% (426 de 462), mientras que los restantes días se administró SG 5% combinado con SG 10% (4,3%), o bien SG 5% combinado con SG 20% (2,2%).

b) Nutrición enteral (NE). Se administró el 22,3% de los días con NP (109 de 488); el 94,6% de los citados días se administró de forma concomitante SG 5%.

c) Propofol. El 11,5% de los días se administró lípido procedente del propofol (56 de 488). La mediana de duración de los tratamientos simultáneos con propofol y NP fue de 3 días (de 1 a 9). La mediana de duración de los tratamientos con NP fue de 14 días (de 6 a 30).

*Dosis diarias de glucosa, lípido y nitrógeno*

La dosis diaria de glucosa administrada se detalla en las tablas Ia (días sin NE) y Ib (días con NE). La dosis diaria de lípido administrado se presenta en las tablas IIa (días sin propofol) y IIb (días con propofol). La dosis diaria de nitrógeno administrado se detalla en las tablas IIIa (días sin NE) y IIIb (días con NE). Se detalla el aporte total intravenoso y el aporte individual en función de su procedencia. En las figuras 1 y 2 se ilustra el aporte de glucosa y lípido expresado en g/día, respectivamente.

El aporte de glucosa procedente del SG fue similar los días sin NE y los días con NE, representando el 12,9% y 14,3% de la dosis total de glucosa administrada por vía intravenosa (tablas Ia y Ib).

*Aporte calórico diario*

El aporte calórico diario y la relación kcal no proteicas/g de nitrógeno se detallan en las tablas IVa (días sin NE) y IVb (días con NE) y se ilustra en la figura 3. La proporción diaria de calorías procedentes de la glucosa, lípido y proteína se ilustra en la figura 4, los valores fueron similares los días sin NE (tabla Va) y los días con NE (tabla Vb).

*Volumen de NP administrado y preparado*

Los volúmenes de NP preparados y administrados se detallan en las tablas VIa (días sin NE) y VIb (días con NE). Los días con NE el porcentaje de NP no ad-

<b>Tabla Ia</b>					
<i>Dosis de glucosa administrada los días sin nutrición enteral (NE) (n = 379)</i>					
<i>Glucosa</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>25</sub></i>	<i>P<sub>75</sub></i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
NP (g/día) .....	186	158	239	8,4	300
SG (g/día) .....	28	20	54	0,5	277
NP + SG (g/día).....	221	187	265	35	373
NP (g/kg/día).....	2,6	2,1	3,2	0,15	5
SG (g/kg/día).....	0,4	0,2	0,8	0	4,9
NP + SG (g/kg/día).....	3,1	2,5	3,6	0,5	6,1
NP + SG (mg/kg/min).....	2,1	1,7	2,5	0,3	4,2
Aporte procedente de NP (%) .....	86,1	76,2	90,8	2,9	100
Aporte procedente de SG (%) .....	12,9	8,3	22,8	0	97,1

NP: nutrición parenteral; SG: suero glucosado.

**Tabla Ib**  
Dosis de glucosa administrada los días con nutrición enteral (NE) (n = 109)

Glucosa	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Mínimo	Máximo
NP (g/día).....	153	75	181	5,7	300
NE (g/día).....	90	53	162	10,5	317
SG (g/día).....	30	22	48	0	202
NP + SG (g/día).....	178	138	222	25	378
NP (g/kg/día).....	1,9	1,3	2,6	0,1	5
NE (g/kg/día).....	1,3	0,7	2,3	0,2	4
SG (g/kg/día).....	0,4	0,2	0,6	0	4,5
NP + SG (g/kg/día).....	2,4	1,8	3,2	0,3	6,3
NP + SG (mg/kg/min).....	1,6	1,2	2,2	0,2	4,4
Aporte procedente de NP (%).....	85,2	67,3	88,9	22,7	100
Aporte procedente de SG (%).....	14,3	10,6	31,7	0	77,3

NP: nutrición parenteral, SG: suero glucosado.

**Tabla IIa**  
Dosis de lípido administrado los días sin propofol (n = 432)

Lípido	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Mínimo	Máximo
NP (g/día).....	50	43	75	0	100
NP (g/kg/día).....	0,7	0,6	1,1	0	1,7

NP: nutrición parenteral.

**Tabla IIb**  
Dosis de lípido administrado los días con propofol (n = 56)

Lípido	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Mínimo	Máximo
NP (g/día).....	65	39	75	0	100
Propofol (g/día).....	2,2	0,9	17	0,2	94
NP + propofol (g/día).....	71	43	99	0,3	167
NP (g/kg/día).....	0,9	0,5	1,1	0	1,7
Propofol (g/kg/día).....	0,03	0,01	0,2	0,003	1,3
NP + propofol (g/kg/día).....	1,1	0,6	1,4	0,004	2,4

NP: nutrición parenteral.

**Tabla IIIa**  
Dosis de nitrógeno administrado los días sin nutrición enteral (NE) (n = 379)

Nitrógeno	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Mínimo	Máximo
NP (g/día).....	12,3	10,4	15,3	2,9	17
NP (g/kg/día).....	0,2	0,1	0,2	0	0,3

NP: nutrición parenteral.

**Tabla IIIb**  
Dosis de nitrógeno administrado los días con nutrición enteral (NE) (n = 109)

Nitrógeno	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Mínimo	Máximo
NP (g/día).....	10,7	7	12,4	0,4	17,3
NE (g/día).....	6	3,5	11	0,6	22,2
NP (g/kg/día).....	0,1	0,1	0,2	0,004	0,3
NE (g/kg/día).....	0,08	0,04	0,16	0,01	0,4

NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral.

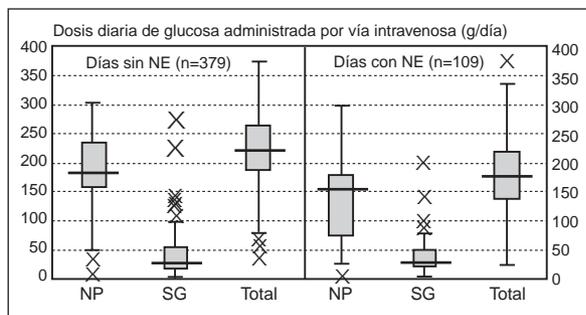


Fig. 1.—Representación gráfica en diagrama de caja de la dosis diaria de glucosa administrada por vía intravenosa, expresada en g/día, en función de su procedencia: nutrición parenteral (NP), suero glucosado (SG) y total (NP más SG). Se ilustran los días sin nutrición enteral (NE) y los días con NE. Se presenta la mediana (línea gruesa), los percentiles 25 y 75 (base inferior y superior de la caja, respectivamente), los valores mínimo y máximo que no se consideran anómalos y los valores anómalos (X).

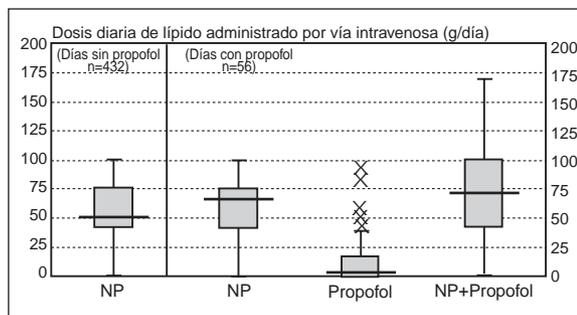


Fig. 2.—Representación gráfica en diagrama de caja de la dosis diaria de lípido administrado por vía intravenosa, expresada en g/día, en función de su procedencia: nutrición parenteral (NP), propofol y total (NP más propofol). Se ilustran los días sin propofol y los días con propofol. Se presenta la mediana (línea gruesa de color), los percentiles 25 y 75 (base inferior y superior de la caja, respectivamente), los valores mínimo y máximo que no se consideran anómalos y los valores anómalos (X).

**Tabla IVa**  
Aporte calórico los días con enteral (n = 109)

Aporte calórico	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Mínimo	Máximo
Aporte total (kilocalorías/kg/día) .....	35	26	44	11	64
Aporte NE (kilocalorías/kg/día) .....	12	8	21	2	35
Aporte IV (kilocalorías kg/día) .....	20	15	26	1	47
Kilocalorías no proteicas/g nitrógeno .....	117	109	130	75	306

NE: nutrición enteral; IV: intravenoso

**Tabla IVb**  
Aporte calórico los días sin enteral (n = 379)

Aporte calórico	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	Mínimo	Máximo
Aporte total* (kilocalorías/kg/día) .....	24	19	30	6	46
Kilocalorías no proteicas/g nitrógeno .....	116	100	133	67	361

\* Solo intravenoso.

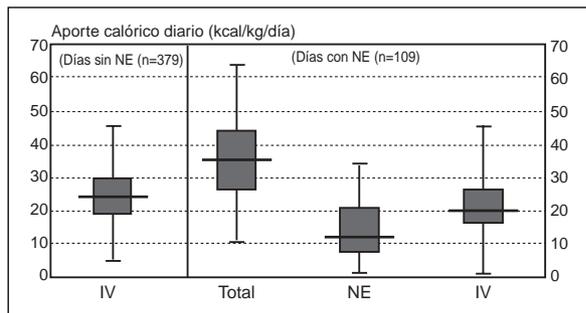


Fig. 3.—Representación gráfica en diagrama de caja del aporte calórico diario, expresado en kcal/kg/día, en función de su procedencia: intravenoso (IV), nutrición enteral (NE) y total (IV más NE). El aporte calórico IV es la suma de las calorías procedentes de la NP, SG y propofol. Se ilustran los días sin NE y los días con NE. Se presenta la mediana (línea gruesa de color), los percentiles 25 y 75 (base inferior y superior de la caja, respectivamente), los valores mínimo y máximo que no se consideran anómalos y los valores anómalos (X).

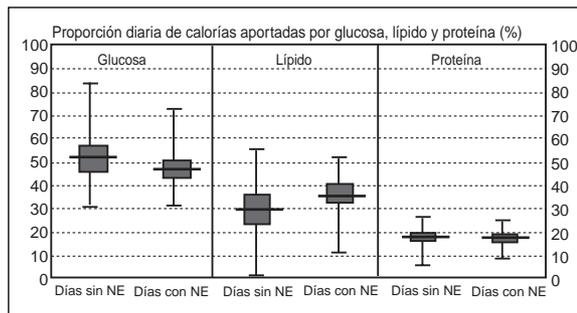


Fig. 4.—Representación gráfica en diagrama de caja de la proporción diaria de calorías aportadas por glucosa, lípido y proteína, expresada en porcentaje. Se ilustran los días sin NE y los días con NE. Se presenta la mediana (línea gruesa de color), los percentiles 25 y 75 (base inferior y superior de la caja, respectivamente), los valores mínimo y máximo que no se consideran anómalos y los valores anómalos (X).

**Tabla Va***Proporción de calorías aportadas por glucosa, lípido y proteína los días con NE (n = 109), expresadas en porcentaje*

<i>Proporción calórica</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>25</sub></i>	<i>P<sub>75</sub></i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Glucosa (%).....	47%	44%	51%	32%	73%
Lípido (%).....	36%	33%	40%	11%	52%
Proteína (%).....	18%	16%	19%	8%	25%

**Tabla Vb***Proporción de calorías aportadas por glucosa, lípido y proteína los días sin NE (n = 379), expresadas en porcentaje*

<i>Proporción calórica</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>25</sub></i>	<i>P<sub>75</sub></i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Glucosa (%).....	52%	46%	57%	31%	85%
Lípido (%).....	31%	24%	37%	0%	55%
Proteína (%).....	18%	16%	20%	6%	27%

**Tabla VIa***Volumen de nutrición parenteral (NP) preparado y administrado los días sin nutrición enteral (NE) (n = 379)*

<i>Volumen/día</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>25</sub></i>	<i>P<sub>75</sub></i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Preparado (mL).....	2.018	1.880	2.383	500	2.665
Administrado (mL).....	1.790	1.479	2.016	84	2.580
Porcentaje administrado.....	96,5	80,4	99,9	3,5	100
Porcentaje no administrado.....	3,5	0,1	19,6	0	96,5

**Tabla VIb***Volumen de NP preparado y administrado los días con NE (n = 109)*

<i>Volumen/día</i>	<i>Mediana</i>	<i>P<sub>25</sub></i>	<i>P<sub>75</sub></i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Preparado (mL).....	1.883	1.880	2.343	1.000	2.508
Administrado (mL).....	1.485	1.000	1.880	60	2.496
Porcentaje administrado.....	88,2	70,9	100	3,2	100
Porcentaje no administrado.....	11,8	0	29,1	0	96,8

ministrada fue mayor que los días sin NE (11,8% frente a 3,5%).

#### *Días con sobrecarga nutricional*

#### c) Aporte de glucosa y lípido por vía intravenosa y días con sobrecarga nutricional

La dosis total de glucosa administrada por vía intravenosa superó el umbral de metabolización fijado en 4 mg/kg/min, el 1,8% de los días sin NE y el 1% de los días con NE. Si la valoración se realiza respecto al valor de 5 mg/kg/min, ningún día se superó dicho umbral.

La dosis total de lípido administrada por vía intra-

venosa superó el valor diario recomendado el 23,2% de los días con propofol (13 de 56) y el 3,7% de los días sin propofol (16 de 432).

La dosis total de glucosa administrada por vía intravenosa sobrepasó la dosis prescrita en la pauta de NP el 39,6% de los días sin NE y el 28,2% de los días con NE (tabla VIIa). La dosis total de lípido administrada por vía intravenosa superó la dosis prescrita en la pauta de NP el 41% de los días con propofol (16 de 39) (tabla VIIb).

#### b) Aporte calórico total y días con sobrecarga calórica

El aporte calórico total diario, es decir la suma de las calorías aportadas por la NP, el SG, la NE y el pro-

**Tabla VIIa**

*Dosis de glucosa administrada por vía intravenosa frente a dosis prescrita en la pauta de NP, los días con NE y los días sin NE*

<i>Dosis glucosa intravenosa</i>	<i>Días con NE (n = 78)</i>	<i>Días sin NE (n = 316)</i>
Días inferior a pauta NP	46,2% (36)	18,7% (59)
Días igual a pauta NP	25,6% (20)	41,8% (132)
Días superior a pauta NP	28,2% (22)	39,6% (125)

La diferencia entre los días con NE y los días sin NE es estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ). Inferior a pauta equivale a inferior a pauta NP - 10%; igual a pauta NP equivale a pauta NP  $\pm$  10%; superior a pauta equivale a pauta NP + 10%.

**Tabla VIIb**

*Dosis de lípido administrada por vía intravenosa frente a dosis prescrita en la pauta de NP, los días con propofol y los días sin propofol*

<i>Dosis lípido intravenoso</i>	<i>Días con propofol (n = 39)</i>	<i>Días sin propofol (n = 355)</i>
Días inferior a pauta NP	35,9% (14)	47,9% (170)
Días igual a pauta NP	23,1% (9)	52,1% (185)
Días superior a pauta NP	41% (16)	—

La diferencia entre los días con propofol y los días sin propofol es estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ). Inferior a pauta equivale a inferior a pauta NP - 10%; igual a pauta NP equivale a pauta NP  $\pm$  10%; superior a pauta equivale a pauta NP + 10%.

**Tabla VIII**

*Aporte calórico total recibido frente a aporte calórico recomendado fijado en 25-35 kcal/kg/día*

<i>Aporte calórico</i>	<i>Días con NE (n = 109)</i>	<i>Días sin NE (n = 379)</i>
Días inferior a 25 kcal/kg/día	18,3% (20)	51,2% (194)
Días entre 25-35 kcal/kg/día	34,8% (38)	43,8% (166)
Días superior a 35 kcal/kg/día	46,9% (51)	5% (19)

propofol superó el aporte recomendado el 46,8% de los días con NE y el 5% de los días sin NE (tabla VIII).

## Discusión

Durante años, la NP se ha considerado la técnica de elección para nutrir al paciente crítico<sup>11</sup>. Ello ha contribuido a aumentar el conocimiento de sus efectos beneficiosos especialmente en los pacientes malnutridos<sup>7, 12</sup>. Actualmente, la NP y la NE se consideran alternativas igualmente eficaces, siendo frecuente su uso combinado, dependiendo de la tolerancia del paciente<sup>11, 13-16</sup>.

En general, las dosis totales diarias de nutrientes administradas por vía intravenosa no superan los va-

lores diarios recomendados, excepto el 23,2% de los días en tratamiento simultáneo con NP más propofol en que la dosis de lípido total excede el valor diario recomendado, lo cual puede incrementar el riesgo de sufrir las complicaciones derivadas de sobrecarga lipídica<sup>17-19</sup>. Ahora bien, hay que tener en cuenta que en nuestro estudio la duración de los tratamientos simultáneos con NP y propofol fue muy corta.

Si consideramos que la pauta de NP refleja las necesidades nutricionales reales de cada paciente, este valor teórico no debería sobrepasarse. En este trabajo se observa que en la práctica diaria, la glucosa procedente del suero glucosado y el lípido proveniente del propofol, no se descuentan de forma rutinaria de la pauta de NP prescrita, ya que tanto la dosis total de glucosa (NP más SG) como la de lípido (propofol más NP) administrados por vía intravenosa llega a superar dicha pauta en una proporción importante de los días estudiados.

Cuando las dosis diarias de nutrientes administrados se transforman en calorías, y se calculan las calorías totales, es decir la suma de las calorías administradas por vía intravenosa (NP, SG o propofol) más las calorías administradas por vía enteral, la mayor parte de los días en tratamiento simultáneo con NP y NE se sobrepasa el valor recomendado. Los días con NE existe una tendencia a reducir el volumen de NP administrado, pero no es suficiente para mantener el aporte calórico dentro de los valores aconsejados. Además, cabe destacar que los días con NE se administra la misma proporción de glucosa procedente del SG que los días sin NE (14,3% frente a 12,9%). Otros autores han obtenido datos similares aunque las diferencias en el diseño de los estudios impiden la realización de comparaciones<sup>3, 4</sup>. Contrariamente, la hiponutrición es más frecuente los días con NP sola. No obstante, en todos los casos, la proporción de calorías aportadas por la glucosa, el lípido y las proteínas, así como la relación kilocalorías no proteicas/g de nitrógeno, se consideran acordes con las recomendaciones existentes.

En conclusión, el lípido contenido en los preparados de propofol puede conducir a una sobrecarga lipídica cuando se adiciona a la NP. Los nutrientes que proceden de la NE, SG y propofol no se descuentan de forma rutinaria de la NP con lo cual se detecta una tendencia a sobrenutrir al paciente crítico, especialmente los días en tratamiento simultáneo con NP y NE.

El paciente crítico es un enfermo hipermetabólico, que tiene las necesidades nutricionales incrementadas y que requiere un aporte de nutrientes elevado especialmente los primeros días después de una lesión, cirugía, traumatismo o quemadura. Ahora bien, no por ello dicho aporte elevado debe mantenerse constante. Para garantizar que el soporte nutricional es adecuado a la condición clínica del paciente y a su estado nutricional, deben monitorizarse diariamente las necesidades nutricionales, evaluar la respuesta a la nutrición y

corregir las desviaciones detectadas entre el aporte real y el aporte teórico, descontando de la NP los aportes de nutrientes que proceden del suero glucosado, la nutrición enteral o de determinados medicamentos como el propofol. Este aspecto es indispensable para minimizar las complicaciones y optimizar los beneficios de la nutrición artificial.

## Referencias

1. Webster NR y Galley HF: Nutrition in the critically ill patient. *J R Coll Surg Edinb*, 2000, 45:373-379.
2. Klein CJ, Stanek GS y Wiles CE: Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc*, 1998, 98:795-806.
3. Marinos E: Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *The Lancet*, 1995, 345:1279-1284.
4. Cerra FB y cols.: Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest*, 1997, 111:769-778.
5. Chan S, McCowen KC y Blackburn GL: Nutrition management in the ICU. *Chest*, 1999, 115:145S-148S.
6. Blesa AL, Salaverría I, Prado LM, Simón MJ, Reta O y Ramos J: Auditoría de la nutrición artificial en la unidad de medicina intensiva. *Nutr Hosp*, 2001, 16:46-54.
7. Kitchen P y Forbes A: Intravenous nutrition in critical illness. *Curr Opin Gastroenterol*, 2001, 17:150-153.
8. Frankel WL, Evans NJ y Rombeau JL: Scientific parenteral nutrition in critically ill patient. En: Rombeau JL, Caldwell HD (eds.): *Clinical nutrition: parenteral nutrition*. 2ª ed. W.B. Saunders, Company, Philadelphia, 1993: 597-616.
9. Conejero R, García de Lorenzo A, Acosta J, López J y Serralta MJ: Sedación en cuidados intensivos: comparación de las concentraciones de propofol al 1% y 2%. *Medicina Intensiva*, 1999, 23:114-119.
10. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002, 26 (Suppl):1SA-138SA.
11. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L y Drover JW: Total parenteral nutrition in the critically ill patient. *JAMA*, 1998, 280:2013-2019.
12. Birmingham CL: *The lancet*, 1999, 353:1116-1117.
13. Jeejeebhoy KN: Enteral and parenteral nutrition: evidence-based approach. *Proc Nutr Soc*, 2001, 60:399-402.
14. Heyland DK: Parenteral nutrition in the critically-ill patient: more harm than good. *Proc Nutr Soc*, 2000, 59:457-466.
15. Berger MM, Chioleri RL, Pannatier A, Cayeux MC y Tappy L: A 10-year survey of nutritional support in a surgical ICU: 1986-1995. *Nutrition*, 1997, 13:870-877.
16. Jeejeebhoy KN: Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am J Clin Nutr*, 2001, 74:160-163.
17. Lowrey TS, Dunlap AW, Brown RO, Dickerson RN y Kudsk KA: Pharmacologic influence on nutrition support therapy: use of propofol in a patient receiving combined enteral and parenteral nutrition support. *Nutr Clin Pract*, 1996, 11:147-149.
18. Roth MS, Martin AB y Katz JA: Nutritional implications of prolonged propofol use. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54:694-695.
19. Mateu J y Barrachina F: Propofol infusion and nutritional support. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54:2515-2516.

Original

## Estudio microbiológico comparativo de yogur fresco y termizado en un modelo animal *in vivo*

J. E. García de los Ríos, J. Santos Jiménez Gómez, P. A. Jiménez Gómez, M.<sup>a</sup> P. Reche Sainz, F. Álvarez Dávila y A. M.<sup>a</sup> Rojas Mendoza

Sección de Microbiología. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad San Pablo CEU. Boadilla del Monte. Madrid. España.

### Resumen

En un ensayo agudo, ratas en ayunas de 24 h fueron sondadas con 2 ml de yogur fresco, yogur termizado o agua destilada, y se sacrificaron a las 2, 4, 8 y 24 h después, siendo comparadas con ratas sin sondar. Se determinó la supervivencia de las bacterias lácticas del yogur administrado en estómago e intestinos de los animales, y si las bacterias aisladas tenían el perfil de las cepas de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* aisladas originalmente del yogur. También se hizo el recuento del número de microorganismos totales que crecían en el medio para lactobacilos y estreptococos lácticos. Se hicieron análisis de los diferentes tipos de colonias resultantes en los medios para lactobacilos y estreptococos lácticos. Ninguna de las colonias caracterizadas en este ensayo agudo resultó ser *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* o *S. thermophilus*. El análisis estadístico de los resultados no mostró diferencias significativas en el log UFC · g<sup>-1</sup>, de la microbiota intestinal de los cuatro grupos de animales en ninguno de los tiempos.

En un ensayo crónico, se sacrificaron tres grupos de animales, alojados en células individuales de metabolismo, tras 30 días de alimentación *ad libitum* con dieta semisintética con 10% de yogur fresco, con 10% de yogur termizado o solo con dieta semisintética. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el log UFC · g<sup>-1</sup> de los microorganismos de la microbiota intestinal entre los tres grupos de animales en ninguno de los tiempos. A su vez, se caracterizaron los diferentes tipos de colonias resultantes en los medios para lactobacilos y estreptococos lácticos, y ninguna de las colonias caracterizadas en este ensayo crónico resultó ser *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* o *S. thermophilus*.

(Nutr Hosp 2003, 18:207-214)

Palabras clave: *Lactobacillus*. *Streptococcus*. Yogur.

**Correspondencia:** José Esteban García de los Ríos.  
Sección de Microbiología.  
Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud.  
Universidad San Pablo CEU.  
Ctra. Boadilla del Monte, km. 5,3.  
28668 Boadilla del Monte (Madrid).  
Correo electrónico: jgarios@ceu.es

Recibido: 24-V-2002.  
Aceptado: 20-VII-2002.

### COMPARATIVE MICROBIOLOGICAL STUDY OF FRESH AND HEAT-TREATED YOGHURT IN AN *IN VIVO* ANIMAL MODEL

#### Abstract

In an acute assay, rats fasted for 24 h were sounded with 2 ml of fresh yogurt, sterilised yogurt or distilled water, and sacrificed at 2, 4, 8 and 24 h. They were compared with non-sounded rats. The survival of the lactic bacteria of the yogurt administered in the animals' stomach and intestines was determined, and the bacteria isolated were to the *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus* profiles belonging to the strains isolated originally from the yogurt. Counts of the total number of microorganisms that were grown in lactobacilli and lactic streptococci media were also made. Analyses of the different types of resulting colonies in the lactobacilli and lactic streptococci media was performed. No *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* or *S. thermophilus* were characterized in this acute assay. The statistical analysis of the results did not show significant differences in the log UFC · g<sup>-1</sup>, of the intestinal microbiota microorganisms of the three groups of animals in any of the times.

In a chronic assay, three groups of animals, after 30 days of nourishment *ad libitum* with either a semisynthetic diet with 10% of fresh yogurt, or with 10% of sterilised yogurt or controls, housed in individual metabolism cells, were sacrificed. The results did not show meaningful differences in the log UFC · g<sup>-1</sup> of the intestinal microbiota microorganisms from the three groups of animals in any of the times. In turn, in the study of the different types of colonies resulting in the lactobacilli and lactic streptococci media, no *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* or *S. thermophilus* were characterised in this chronic assay. The results did not show meaningful differences in the log CFU · g<sup>-1</sup> of the intestinal flora microorganisms from the three groups of animals in any of the times. In turn, no *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* or *S. thermophilus* were characterised in this chronic assay.

(Nutr Hosp 2003, 18:207-214)

Keywords: *Lactobacillus*. *Streptococcus*. Yogurt.

## Introducción

El yogur es una leche fermentada consumida desde la antigüedad, y a la que siempre se le ha atribuido posibles efectos beneficiosos. Tras los trabajos de Metchnikoff (1907)<sup>1</sup>, los productos de leches fermentadas han ido rodeándose de una imagen casi mágica<sup>2</sup>, en cuanto a sus propiedades de alimentos relacionados con la vida sana. La creencia de que el consumo de yogur es beneficioso para la salud ha llegado a formar parte del folklore, pasando de generación en generación en muchas partes de Europa<sup>3</sup>. El yogur, en principio, fue un producto desarrollado para prolongar en el tiempo las características nutritivas de la leche. Además de ser rico en proteínas, vitaminas, y minerales, al igual que la leche de la que procede, desde hace tiempo se está tratando de comprobar si existe la posibilidad de que ejerza otro tipo de beneficios para la salud. Así, mientras que la evidencia sobre la mejora en la digestión de lactosa es bastante clara, y existe abundante bibliografía que apoya esta hipótesis<sup>2-7</sup>, para otros posibles efectos son necesarios más estudios que confirmen o rechacen las diferentes propiedades que se han sugerido.

Las características propias del yogur se deben al crecimiento en la leche de dos bacterias lácticas, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *S. thermophilus*. Estas bacterias son responsables de la acidificación del medio, las propiedades organolépticas y el desarrollo de la textura adecuada.

Lilly y Stillwell<sup>8</sup> fueron los primeros en emplear el concepto de probiótico como organismo o sustancia producida por microorganismos que favoreciera el equilibrio microbiano intestinal. Posteriormente Fuller<sup>9, 10</sup> los define como un suplemento alimentario vivo que afecta de forma ventajosa al huésped animal, mejorando su equilibrio intestinal microbiano.

Lee y Salminen<sup>11</sup>, en una revisión sobre la investigación en probióticos, propusieron las características que debía tener éstos, y que se resumen en los siguientes puntos:

1. Origen humano, ya que algunos de los efectos sobre la salud pueden ser dependientes de la especie.
2. Resistencia a ácido y bilis, al menos temporalmente, para poder colonizar el tracto intestinal por vía oral.
3. Presentar mecanismos de adherencia a las células intestinales humanas.
4. Ser antagonistas de microorganismos perjudiciales por la producción de alguna sustancia antimicrobiana o por competencia.
5. Ser inocuos para el consumo humano y tener validados clínicamente sus efectos sobre la salud.

Esto es sólo lo deseable en cuanto a las propiedades en relación con la salud. Si nos referimos a las características deseables desde el punto de vista industrial, habría que ampliar éstas a la capacidad para mantener la viabilidad y el mantenimiento de sus propiedades tras el procesado y almacenamiento.

Según la legislación española (Real Decreto 874/87, de 30 de abril de 1987), y al igual que ocurre en Europa<sup>12</sup>, el yogur debe estar hecho con *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *S. thermophilus*, y no sólo es por una cuestión legal, sino porque los compuestos que condicionan el sabor son el resultado del metabolismo de los citados microorganismos sobre la lactosa: la fermentación láctica homofermentativa, en la que un 90% del producto de la fermentación de la glucosa es ácido láctico<sup>13</sup>.

Estos dos microorganismos citados, aunque cumplen con el gusto y la legislación europea, no cumplen las características que Lee y Salminen<sup>11</sup> asignaban a los probióticos. Ninguna de las dos especies ha sido descrita como perteneciente a la microbiota humana normal.

Diversos experimentos, tanto *in vitro* como *in vivo* o modelos *in vitro* simulado, nos muestran la falta de resistencia al ácido y a la bilis de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *S. thermophilus*. Tras comparar muchas especies en su resistencia a la acidez gástrica, Gilliland<sup>14</sup>, llega a la conclusión de que *L. bulgaricus* no podría sobrevivir a la primera hora de exposición. Posteriormente, el mismo autor<sup>4</sup>, opinaba que las bacterias del yogur no sobrevivirían ni crecerían en el tracto intestinal por su falta de resistencia a las bilis. Además, la resistencia en el estómago debería extenderse a los 90 minutos, que es el tiempo medio de vaciado gástrico para los productos lácteos y resistir las bilis al llegar al intestino delgado<sup>15</sup>.

En estudios *in vivo*, la resistencia del *L. bulgaricus* en jugo gástrico solo ha llegado a los 40 minutos<sup>16</sup>.

En un modelo *in vitro* simulado se demostró<sup>17</sup> que *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *S. thermophilus* sobrevivían sólo brevemente en el compartimento gástrico, descendiendo por bajo del 1% del número ingerido de bacterias entre los 70 y 110 minutos.

Si *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* no cumplen esta condición de llegar y asentarse en el tubo digestivo, el denominado yogur, no sería una leche fermentada por microorganismos probióticos.

El objetivo del presente trabajo es analizar la composición de la microbiota y la supervivencia de los microorganismos del yogur en animales alimentados con una dosis normal de yogur fresco y de yogur termizado.

## Materiales y métodos

### Materiales

#### Animales

Los animales, 70 ratas en el ensayo agudo y 30 en el crónico, se obtuvieron del Servicio de Animalario de la Facultad de CC Experimentales y de la Salud (Universidad San Pablo CEU), con un peso medio inicial de 160-180 g.

## Dieta

Con la finalidad de someter a los animales a unas condiciones dietéticas controladas, se les alimentó con una dieta semisintética, basada en la utilizada por Munilla y Herrera, y Soria y cols.<sup>18, 19</sup>. La dieta semisintética, suplementada o no con 10% de yogur Danone fresco o termizado, estaba compuesta, en g · kg<sup>-1</sup>, por: caseína (170), sales minerales (35), vitaminas (10), colina (2), metionina (3), celulosa (100), almidón (630) y aceite de maíz (50).

## Medios de cultivo y otros

Medio MRS de Man, Rogosa y Sharpe (Oxoid), para el cultivo de *Lactobacillus*. Para el recuento de *Lactobacillus* procedentes del yogur no necesitó ningún suplemento para hacerlo más selectivo, sin embargo para emplearlo en el recuento de microorganismos procedentes de las muestras del tubo digestivo se empleó suplementado con 16 mg · l<sup>-1</sup> de metronidazol (Flagyl 250, Rhône-Poulenc Rorer, S.A.) y 4 mg · l<sup>-1</sup> de colistina (Colimicina oral forte, Syntex Latino, S.A.). El primero por ser un antibiótico que actúa sobre la microbiota anaerobia del tubo digestivo y por haber resultado resistente la cepa de *Lactobacillus* del yogur empleado. El segundo por ser un antibiótico que actúa sobre los microorganismos gramnegativos en general.

Medio M17 (Oxoid), para la enumeración selectiva de *S. thermophilus* a partir del yogur. Para el recuento de los estreptococos procedentes del yogur, se usó sin suplemento, y para el recuento de los microorganismos del tubo digestivo, suplementado, como el MRS, con 4 mg · l<sup>-1</sup> de colimicina.

Agar para métodos estándar (Pronadisa), para el recuento de microorganismos aerobios y facultativos totales.

Agar anaerobio (Pronadisa), para el recuento de la microbiota anaerobia total.

Lactobacilli MRS Broth (Difco), empleado para hacer diluciones en el experimento agudo, en el que sólo se buscaba microbiota láctica.

Agua triptonada, usada como medio de dilución en el ensayo crónico.

Medio de Slanetz y Bartley (Oxoid), para diferenciar entre *Enterococcus* y *Streptococcus*.

Agar Mueller Hinton (Oxoid) para antibiograma por difusión.

Galerías de identificación RAPID ID 32 A y RAPID ID 32 STREP, antibiogramas automáticos ATB ANA y ATB STREP, generadores de anaerobiosis Generbox Anaer, Antimicrobial Susceptibility Test Disks y ONPG Disks, todos ellos de BioMérieux.

## Métodos

### Análisis microbiológico del yogur

La termización del yogur se realizó a 65° C durante 10 minutos en un baño de agua. El número de UFC ·

g<sup>-1</sup> de lactobacilos y estreptococos fue determinado usando los medios MRS y M17 (ambos en atmósfera anaerobia), respectivamente, para probar que el yogur fresco contenía en el número mínimo de microorganismos requerido por la legislación española y que que el yogur termizado no contenía microorganismos. Se confirmó que las poblaciones de las dos especies de microorganismos lácticos no decrecían tras dos semanas de almacenamiento refrigerado<sup>20</sup>.

### Toma de muestras

A partir de cada animal sacrificado se obtenían el estómago, intestino delgado e intestino grueso.

El contenido de cada muestra era pesado en condiciones de esterilidad en un contenedor estéril, en cabina de flujo laminar, y sometido a análisis microbiológico. Las diluciones que se hicieron dependían del órgano, el medio de cultivo considerado, y de si se trataba del experimento agudo o crónico, siendo las siguientes:

Para estómago (experimento crónico):

— Medio MRS, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-5</sup>.

— Medio M17, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-5</sup>.

— Agar métodos estándar, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-5</sup>.

— Agar anaerobio, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-7</sup>.

Para intestino delgado (experimento crónico):

— Medio MRS, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-7</sup>.

— Medio M17, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-7</sup>.

— Agar métodos estándar, de 10<sup>-5</sup>-10<sup>-10</sup>.

— Agar anaerobio, de 10<sup>-6</sup>-10<sup>-10</sup>.

Para intestino grueso (experimento crónico):

— Medio MRS, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-7</sup>.

— Medio M17, de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-7</sup>.

— Agar métodos estándar, de 10<sup>-7</sup>-10<sup>-10</sup>.

— Agar anaerobio, de 10<sup>-7</sup>-10<sup>-10</sup>.

En el experimento agudo, sólo se empleó MRS y M17, porque solamente se trataba de cultivar microorganismos lácticos, y se emplearon las diluciones 10<sup>-2</sup>-10<sup>-6</sup> en todos los casos.

### Análisis microbiológico del tracto digestivo

Un gramo del contenido del tracto digestivo en 9 ml de agua triptonada era agitado 30 s en un vortex, se hacían diluciones seriadas en el mismo medio, o en Lactobacilli MRS Broth para el recuento de microbiota láctica en el experimento agudo, y se sembraba en placas de agar métodos estándar, agar anaerobio, MRS con metronidazol y colistina y M17 con colistina. Los últimos tres medios eran incubados en anaerobiosis. La temperatura de incubación fue de 37° C durante 72 h, en todos los casos.

### Antibiogramas

Hechos por el sistema ATB de BioMérieux, empleando galerías ATB ANA para *Lactobacillus*, y por discos y difusión en placa en *Lactobacillus* y *Streptococcus*. El ATB STREP no se pudo emplear para

*Streptococcus* porque no creció en este medio. Todas las incubaciones se hicieron en anaerobiosis.

#### Establecimiento de perfiles para la identificación

A partir de colonias aisladas del yogur, se procedió a la amplificación en los medios MRS y M17 de las colonias de *Lactobacillus* y *Streptococcus*, respectivamente. Tras la comprobación de la morfología por tinción de Gram, el establecimiento de perfiles para la identificación del contenido microbiano del yogur entre la microbiota del tubo digestivo se ha realizado mediante el sistema API de Biomerieux, empleando galerías RAPID ID 32A para *Lactobacillus* y RAPID ID 32 STREP para *Streptococcus*.

Todos los bacilos grampositivos, beta-galactosidasa +, eran sembrados en RAPID ID 32 A. La beta-galactosidasa se detectaba con discos ONPG.

Todos los estreptococos, beta-galactosidasa +, catalasa- y que no crecían en medio de Slanetz-Bartley, selectivo para enterococos, eran sembrados en RAPID ID 32 STREP.

#### Ensayo agudo

Se hizo sacrificando animales, tras 24 h en ayunas, a diversos tiempos, tras ser sondados con 2 ml de yogur, yogur termizado y agua destilada, mas un control de animales sin sondar.

Los animales empleados fueron:

- 10 animales sin sonda, sacrificados a  $t = 0$ .
- 5 animales con sonda de agua destilada, sacrificados a  $t = 2$ .
- 5 animales con sonda de yogur termizado, sacrificados a  $t = 2$ .
- 5 animales con sonda de yogur, sacrificados a  $t = 2$ .
- 5 animales con sonda de agua destilada, sacrificados a  $t = 4$ .
- 5 animales con sonda de yogur termizado, sacrificados a  $t = 4$ .
- 5 animales con sonda de yogur, sacrificados a  $t = 4$ .
- 5 animales con sonda de agua destilada, sacrificados a  $t = 8$ .
- 5 animales con sonda de yogur termizado, sacrificados a  $t = 8$ .
- 5 animales con sonda de yogur, sacrificados a  $t = 8$ .
- 5 animales con sonda de agua destilada, sacrificados a  $t = 24$ .
- 5 animales con sonda de yogur termizado, sacrificados a  $t = 24$ .
- 5 animales con sonda de yogur, sacrificados a  $t = 24$ .

En cada caso se determinó la supervivencia de las bacterias lácticas del yogur administrado, comparando las bacterias aisladas con el perfil de las cepas de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *S. thermophilus* aisladas originalmente del citado yogur. También se hizo un recuento del número de microorganismos totales que crecían en los medios para lactobacilos (MRS) y estreptococos lácticos (M17).

La supervivencia de las bacterias lácticas del yogur en estómago, intestino delgado e intestino grueso, fue determinada por comparación con los perfiles de las cepas de lactobacilos y estreptococos aisladas originalmente del yogur.

La identificación de los posibles lactobacilos de las muestras se hizo basándonos, primero, en la morfología de las colonias en MRS, segundo, morfología a nivel microscópico con tinción de Gram, tercero, detección de beta-galactosidasa con ONPG y, finalmente, inoculando una galería RAPID ID32 A para comparar el perfil fenotípico. Los posibles estreptococos eran identificados por morfología de colonias en M17, tinción de Gram, inoculación en Slanetz Bartley para descartar enterococos que crecían en M17, beta-galactosidasa con ONPG y, finalmente, inoculando una galería RAPID ID 32 STREP, para verificar el perfil correspondiente.

#### Ensayo crónico

En el experimento crónico, los animales se mantuvieron durante 7 días con una dieta control semisintética. Todos eran de la misma edad y sexo y se sometieron a iguales condiciones ambientales. Se sacrificaron los siguientes grupos de animales, alojados en células individuales de metabolismo:

- 10 animales, tras 30 días de alimentación *ad libitum* con dieta semisintética.
- 10 animales, tras 30 días de alimentación *ad libitum* con dieta semisintética suplementada con 10% de yogur termizado.
- 10 animales, tras 30 días de alimentación *ad libitum* con dieta semisintética suplementada con 10% de yogur fresco.

La toma fue controlada cada dos días, como se muestra en la tabla I. De acuerdo con esta toma, la concentración de ambas bacterias lácticas que recibieron diariamente los animales alimentados con dieta semisintética suplementada con 10% de yogur fresco sería, aproximadamente,  $1,8 \times 10^7$ .

Se estudió el contenido del estómago, intestino delgado e intestino grueso. El contenido de cada órgano fue sometido a un análisis microbiológico cuantitativo y cualitativo en los medios y condiciones ya indicadas.

#### Análisis estadístico

Con el objetivo de averiguar si los tratamientos empleados son significativamente diferentes se empleó el análisis de la varianza con dos factores de variación (ANOVA), empleando el Programa SPSS para Windows, versión 6.1.

## Resultados

#### Experimento crónico

En la tabla II se muestra el log UFC  $\cdot g^{-1}$  de cada grupo de ratas alimentadas con las diferentes dietas.

**Tabla I**  
Toma diaria de cada dieta, en g/día, de todas las ratas

Dieta	Semana de adaptación	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Semisintética con yogur termizado	16,4 ± 0,30	18,4 ± 0,47	18,8 ± 0,34	18,8 ± 0,35	18,5 ± 0,31
Semisintética con yogur fresco	16,3 ± 0,46	18,3 ± 0,47	19,0 ± 0,64	18,7 ± 0,68	18,6 ± 0,65
Semisintética	17,4 ± 0,23	18,1 ± 0,36	18,1 ± 0,36	17,6 ± 0,43	17,8 ± 0,50

**Tabla II**  
Valores individuales del log UFC · g<sup>-1</sup> en ratas alimentadas con diferentes dietas

Dieta	Medio	Órgano	log UFC · g <sup>-1</sup>
Semisintética	Agar MRS	Estómago	7,14 ± 0,81
		Intestino delgado	7,27 ± 1,08
		Intestino grueso	8,28 ± 0,64
	Agar M17	Estómago	5,82 ± 0,69
		Intestino delgado	6,54 ± 1,37
		Intestino grueso	7,33 ± 0,77
	Agar métodos estándar	Estómago	5,91 ± 0,89
		Intestino delgado	8,91 ± 2,29
		Intestino grueso	9,43 ± 1,41
	Agar anaerobio	Estómago	7,91 ± 1,03
		Intestino delgado	8,52 ± 1,25
		Intestino grueso	9,02 ± 0,83
Semisintética con yogur fresco	Agar MRS	Estómago	5,90 ± 0,56
		Intestino delgado	6,43 ± 1,52
		Intestino grueso	7,26 ± 1,06
	Agar M17	Estómago	5,71 ± 0,95
		Intestino delgado	6,34 ± 1,39
		Intestino grueso	6,69 ± 0,88
	Agar métodos estándar	Estómago	5,72 ± 0,66
		Intestino delgado	8,00 ± 1,11
		Intestino grueso	9,09 ± 1,78
	Agar anaerobio	Estómago	6,32 ± 0,70
		Intestino delgado	8,98 ± 1,39
		Intestino grueso	8,78 ± 1,14
Semisintética con yogur termizado	Agar MRS	Estómago	6,99 ± 0,66
		Intestino delgado	6,62 ± 0,89
		Intestino grueso	7,39 ± 0,80
	Agar M17	Estómago	6,06 ± 1,18
		Intestino delgado	5,99 ± 0,92
		Intestino grueso	7,41 ± 1,01
	Agar métodos estándar	Estómago	6,06 ± 1,09
		Intestino delgado	7,02 ± 1,21
		Intestino grueso	9,12 ± 1,33
	Agar anaerobio	Estómago	7,22 ± 0,70
		Intestino delgado	6,85 ± 0,47
		Intestino grueso	8,29 ± 0,94

En la tabla III vemos como el análisis de la varianza nos indica que no se encuentran diferencias significativas del log UFC · g<sup>-1</sup> en función de la dieta en ninguno de los grupos de animales. Además, podemos observar que cuando se analiza la relación entre el log UFC · g<sup>-1</sup> con el órgano, los resultados de este análisis de varianza indican que no se deben al azar, con una significación mayor de 99,9% (p = 0,000). Finalmente, esta tabla indica que no se encuentran diferencias significativas ni con los medios de cultivo generales ni con los medios para microorganismos lácticos.

La tabla IV muestra que no hay diferencias significativas en el recuento del número de microorganismos, independientemente de la dieta o del medio de cultivo empleado (MRS o M17). Si ambos medios son evaluados independientemente, la diferencia observada es superior al 94% (p = 0,059).

La tabla V indica que no se observan diferencias significativas en las relaciones entre la dieta y los dos medios de cultivo generales (Agar anaerobio y Agar métodos estándar). A pesar de ello, se observa un índice mas alto de microorganismos anaerobios que de aerobios totales en todos los animales y órganos.

Finalmente, en la tabla VI, analizando los recuentos con la dieta y el órgano, de nuevo se pone de manifiesto que la dieta no es un factor de variación significativo en la valoración del número de microorganismos. No sucede lo mismo cuando el factor de variación es el órgano, cuya significación es mayor de 99,9% (p = 0,00). En efecto, las diferencias entre el log UFC · g<sup>-1</sup> en estómago, intestino delgado e intestino grueso son significativas. Por otro lado no se encuentran diferencias significativas en la interacción dieta-órgano, es decir, todos los órganos se comportan de manera diferente entre si, pero de manera homogénea sea cual sea la dieta.

#### Experimento agudo

Se investigó la supervivencia en estómago, intestino delgado e intestino grueso, de las bacterias lácticas del yogur administrado, comparando las bacterias aisladas con el perfil de las cepas de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *S. thermophilus* aisladas originalmente del citado yogur. Tras el análisis de los diferentes tipos de colonias resultantes en los medios para lactobacilos y estreptococos lácticos, ninguna de las colonias caracterizadas en este ensayo agudo resultó ser *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* o *S. thermophi-*

**Tabla III**  
Análisis de la varianza de una vía del log UFC · g<sup>-1</sup> comparado con la dieta, el órgano y el medio

Origen de la variación	Suma de cuadrados SS	Grados de libertad DF	Cuadrado medio SS	Cociente F	p
Dieta <sup>a</sup>	3.265	3	1.088	0,944	0,428
Órgano <sup>b</sup>	23.825	2	11.913	17,768	0,000***
Medio (MRS/M17) <sup>c</sup>	1.643	1	1.643	3,693	0,068
Medio (STM/AA) <sup>d</sup>	1.140	1	1.140	0,805	0,379

<sup>a</sup> Dieta semisintética, dieta semisintética con yogur fresco o dieta semisintética con yogur termizado.

<sup>b</sup> Estómago, intestino delgado e intestino grueso.

<sup>c</sup> MRS: Agar MRS, M17: Agar M17.

<sup>d</sup> STM: Agar métodos estándar y AA: Agar anaerobio.

\*\*\* Los valores de p indican diferencias significativas mayores del 99,9% entre el log UFC · g<sup>-1</sup> en estómago, intestino delgado e intestino grueso.

**Tabla IV**  
Análisis de la varianza de dos vías del log UFC · g<sup>-1</sup> comparado con la dieta y los medios específicos para microorganismos lácticos

Origen de la variación	Suma de cuadrados SS	Grados de libertad DF	Cuadrado medio SS	Cociente F	p
Dieta <sup>a</sup>	2.884	3	0,961	2.413	0,105
Medio	1,643	1	1.643	4.125	0,059
Interacciones de 2 vías dieta-medio (MRS/M17) <sup>b</sup>	0,532	3	0,177	0,445	0,724

<sup>a</sup> Dieta semisintética, dieta semisintética con yogur fresco o dieta semisintética con yogur termizado.

<sup>b</sup> MRS: Agar MRS, M17: Agar M17.

**Tabla V**  
Análisis de la varianza de dos vías del log UFC · g<sup>-1</sup> comparado con la dieta y los medios de cultivo generales

Origen de la variación	Suma de cuadrados SS	Grados de libertad DF	Cuadrado medio SS	Cociente F	p
Dieta <sup>a</sup>	2.229	3	0,743	0,418	0,742
Medio	1.140	1	1.140	0,641	0,435
Interacciones de 2 vías dieta-medio (STM/AA) <sup>b</sup>	0,500	3	0,167	0,094	0,962

<sup>a</sup> Dieta semisintética, dieta semisintética con yogur fresco o dieta semisintética con yogur termizado.

<sup>b</sup> STM: Agar métodos estándar y AA: Agar anaerobio.

**Tabla VI**  
Análisis de la varianza de dos vías del log UFC · g<sup>-1</sup> comparado con la dieta y las interacciones dieta-órgano

Origen de la variación	Suma de cuadrados SS	Grados de libertad DF	Cuadrado medio SS	Cociente F	p
Dieta <sup>a</sup>	3.265	3	1.088	1.608	0.204
Órgano <sup>b</sup>	23.825	2	11.913	17.604	0,000***
Interacciones de 2 vías dieta-órgano	2.544	6	0,424	0,627	0,708

<sup>a</sup> Dieta semisintética, dieta semisintética con yogur fresco o dieta semisintética con yogur termizado.

<sup>b</sup> Estómago, intestino delgado e intestino grueso.

\*\*\* Los valores de p indican diferencias significativas mayores del 99,9% entre el log UFC · g<sup>-1</sup> en estómago intestino delgado e intestino grueso.

lus. No se pudo demostrar la supervivencia de los microorganismos a ninguno de los tiempos establecidos (2, 4, 8 y 24 h).

Tampoco se encontraron los citados microorganismos en los órganos procedentes de animales sondados con yogur termizado o con agua destilada a los diferentes tiempos.

## Discusión

Estos ensayos han sido realizados en condiciones cuidadosamente planificadas y controladas, evitando la administración de grandes cantidades de yogur en ayunas, bajo unas extremas y inusuales circunstancias. En efecto, muchos de los estudios que han demostrado diferencias estadísticamente significativas en algunas propiedades saludables de las leches fermentadas, han sido realizados tras la ingestión en ayunas de grandes cantidades del producto lácteo<sup>21</sup>. Pensamos que la cantidad de yogur en nuestros experimentos, 10% de yogur fresco o termizado, es suficiente para asegurar que los animales reciben una dieta representativa de las condiciones reales.

Nuestros resultados, en cuanto a la falta de supervivencia de la microbiota láctica del yogur en el estómago a partir de las 2 h, coinciden con los de otros autores<sup>4, 16, 17</sup>, que llegan a la conclusión de que estos microorganismos no podrían sobrevivir a la primera hora de exposición a las condiciones del estómago ni persistir y crecer en el tracto intestinal por su falta de resistencia a las bilis<sup>14</sup>. Efectivamente, en intestino delgado e intestino grueso se han detectado ninguna de las dos bacterias a ninguno de los tiempos.

Este hecho, de ninguna manera puede concluir que la alimentación con yogur que contiene microorganismos vivos tenga el mismo valor que la administración de yogur termizado. El citado daño que puede producir la bilis sobre los microorganismos lácticos puede tener consecuencias positivas, ya que podría liberar la beta-galactosidasa, y otros factores, al intestino delgado y facilitar la digestión de la lactosa, o promover alguna otra acción saludable.

Está claro que el principal efecto, fácilmente demostrable de la termización del yogur es la eliminación de los microorganismos, pero no es el único, puesto que el incremento de la temperatura puede conllevar la reducción de enzimas<sup>22-25</sup>, responsables de algunas de sus propiedades, y componentes aromáticos termolábiles, responsables de los caracteres organolépticos<sup>26</sup>. Concretamente, en lo que respecta al efecto beneficioso sobre la asimilación de la lactosa, la actividad beta-galactosidasa, podría reducirse notablemente o llegar a ser inhibida totalmente, según el método empleado<sup>23, 26, 27</sup>. No obstante, la discusión sobre los efectos beneficiosos del yogur fresco sobre el yogur termizado no es el objeto de este trabajo, aquí se ha tratado de demostrar sólo si los microorganismos procedentes del yogur fresco resisten el paso a través del tracto digestivo. Se demuestra en estos experi-

mentos que *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *S. thermophilus*, como sucede con otros muchos de los denominados probióticos que se usan actualmente<sup>28</sup>, no cumplen esta condición de llegar y asentarse en el tubo digestivo. Por tanto, el denominado yogur, al no cumplir con varios de los requerimientos que proponían Lee y Salminen<sup>11</sup>, no sería una leche fermentada por microorganismos probióticos.

En cuanto al ensayo crónico, se puede concluir que el análisis estadístico no mostró resultados significativamente diferentes en el log UFC · g<sup>-1</sup> de los microorganismos de la microbiota intestinal de los cuatro grupos de animales en ninguno de los tiempos. Esto significa que los microorganismos del yogur no afectan al número de bacterias en el tracto digestivo. Y aún suponiendo que la pérdida de viabilidad que ocurre en el estómago y el intestino delgado por la acción del ácido y de la bilis, respectivamente, no existiera, ¿qué importancia tendría la aporte de 10<sup>7</sup> de los microorganismos del yogur, si en el intestino grueso contamos niveles de 10<sup>11</sup> UFC · g<sup>-1</sup>, sin considerar la microbiota no cultivable? Es decir, aunque los microorganismos fueran auténticamente probióticos, es posible que, a dosis normales, no tuvieran la importancia que se les da, por su número irrelevante.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Proyecto "Estudio Microbiológico, Bioquímico y Nutricional del yogur fresco y termizado en un modelo experimental animal *in vivo*", de la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universidad San Pablo CEU, España.

Agradecemos a M. Achón, E. Amusquivar, J. M. Garrido, S. Martínez y R. Poo, por su ayuda fundamental en el manejo de los animales, y a T. Pérez de Sande, I. Rodríguez y E. Sánchez, por su importante ayuda en el procesado de las muestras.

## Referencias

1. Metchnikoff E: The Prolongation of Life: Optimistic Studies, G.P. Putnam and sons, The Knickerbocker Press, 161-183, New York, 1907.
2. Gurr MI: Nutritional Aspects of Fermented Milk Products. *FEMS Microbiol Rev*, 1987, 46:337-342.
3. Buttriss J: Nutritional Properties of Fermented Milk Products. *Int J Dairy Technol*, 1997, 50(1):21-27.
4. Gilliland SE: Acidophilus Milk Products: A Review of Potential Benefits to Consumers. *J Dairy Sci*, 1989, 72:2483-2494.
5. Martini MC, Lerebours EC, Lin WJ, Harlander SK, Berrada NM, Antoine JM y DA Savaiano: Strains and species of lactic acid bacteria in fermented milks (yogurts): effect on *in vivo* lactose digestion. *Am J Clin Nutr*, 1991, 54(6):1041-1046.
6. Montes RG, Bayless TM, Saavedra JM y Perman JA: Effect of milks inoculated with *Lactobacillus acidophilus* or a yogurt starter culture in lactose-maldigesting children. *J Dairy Sci*, 1995, 78:1657-1664.
7. Jarvis J y G Miller: Overcoming the barrier of lactose intolerance to reduce health disparities. *JAMA*, 2002, 94:55-66.
8. Lilly DM y RH Stillwell: Probiotics: Growth Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*, 1965, 147:747-748.

9. Fuller R: Probiotics in Man and Animals. A Review. *J Appl Bacteriol*, 1989, 66:365-378.
10. Fuller R: Probiotics in Human Medicine. *Gut*, 1991, 32:439-442.
11. Lee Y y Salminen S: The Coming of Age of Probiotics. *Trends Food Sci Technol*, 1995, 6:241-245.
12. Marshall VM y Tamime AY: Starter Cultures Employed in the Manufacture of Biofermented Milks. *Int J Dairy Technol*, 1997, 50(1):35-41.
13. Schlegel HG: Lactic Acid Fermentation and Lactobacteriaceae. En: Schlegel HG: *General Microbiology*, 7<sup>a</sup> Ed. Cambridge University Press, New York, 1993: 300-308.
14. Gilliland SE: Beneficial Interrelationships Between Certain Microorganisms and Humans: Candidate Microorganisms for use as Dietary Adjuncts. *J Food Protection*, 1979, 42:146-167.
15. Symons H: Beneficios nutricionales de las leches fermentadas con bifidobacterias. *Ibérica*, 1995, 75(375):329-331.
16. Conway PL, Gorbach SL y BR Goldin: Acid Bacteria in the Human Stomach and Adhesion to Intestinal Cells. *J Dairy Sci*, 1987, 70:1-12.
17. Marteau P, Minekus M, Havenaar R y JHJ Huis in—t Veld: Survival of Lactic Acid Bacteria in a Dynamic Model of the Stomach and Small Intestine: Validation and the Effects of Bile. *J Dairy Sci*, 1997, 80:1031-1037.
18. Munilla MA y Herrera E: A cholesterol-rich diet causes a greater hypercholesterolemic response in pregnant than in non-pregnant rats and does not modify fetal lipoprotein profile. *J Nutr*, 1997, 127:2239-2245.
19. Soria A, Chicco A, Mocchiutti N, Gutman RA, Lombardo YB, Martin-Hidalgo A y Herrera E: A sucrose-rich diet affects triglyceride metabolism differently in pregnant and non-pregnant rats and has negative effects on fetal growth. *J Nutr*, 1996, 126:2481-2486.
20. Rybka S y Kailasapathy K: Effect of freeze drying and storage on the microbiological and physical properties of AB-yogurt. *Milchwissenschaft*, 1997, 52(7):390-394.
21. Marteau P y Rambaud JC: Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol Rev*, 1993, 12:207-220.
22. Desmazeaud M: Influence des traitements technologiques sur les bactéries lactiques. Implications technologiques. En: Les laits fermentés. Actualité de la Recherche. John Libbey Eurotext Ltd., París, 1989: 119-126.
23. Negri R: Some aspects of the effects of heat-treatment on industrially manufactured cultured milks. En: *Food Quality and Nutrition*. Ed. W.K. Downey, Appl. Sci. Publishers, Oslo, 1978: 511-515.
24. Toba T, Tomita Y, Itoh I y S Adachi:  $\beta$ -galactosidase of lactic acid bacteria: characterization by oligosaccharides formed during hydrolysis of lactose. *J Dairy Sci*, 1981, 64:185-192.
25. Goodenough ER y Kleyn DH: Influence of viable yogurt microflora of lactose on digestion of lactose by the rat. *J Dairy Sci*, 1976, 59(4):601-605.
26. Tamime AY y Deeth HC: Yogurt: technology and biochemistry. *J Food Protect*, 1980, 43(112):939-977.
27. Savaiano DA, Abou El Anouar A, Smith DE y Levitt MD: Lactose malabsorption from yogurt, pasteurized yogurt, sweet acidophilus milk, and cultured milk in lactase-deficient individuals. *Am J Clin Nutr*, 1984, 40:1219-1223.
28. Madsen KL: The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol*, 2001, 15:817-822.

## Original

# Control gravimétrico en la nutrición parenteral

I. Quintana Vargas\*, G. Martínez Romero\*, A. López Sáez, J. J. Pérez Ruixo\*\* y N. V. Jiménez Torres

\* Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, España. \*\* Global Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology Division. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, a Division of Janssen Pharmaceutica, N. V.

### Resumen

**Objetivo:** Valorar la utilidad del control ponderal como método rutinario de garantía de calidad en la preparación de las unidades nutrientes parenterales (UNP).

**Material y métodos:** En acuerdo con su frecuencia de utilización se seleccionaron dos formulaciones de nutrición parenteral, una de preparación externa (NP-I) y otra de preparación interna (NPH-2500). Como variable respuesta se utiliza la diferencia relativa entre el peso experimental y el peso teórico. Esta diferencia, expresada en porcentaje, define el error gravimétrico de preparación (EGP). El control ponderal se realizó sobre 615 UNP, de las cuales 337 (55%) corresponden a la formulación NPH-2500 y 278 (45%) a la formulación NP-I. La calidad de la preparación de las UNP se establece mediante el cálculo de la exactitud (media del EGP) y la precisión (raíz cuadrada de la media del cuadrado de los EGP), y se definieron los límites de alerta e invalidación de estos parámetros.

La utilidad del control ponderal se estableció mediante el tiempo necesario para detectar un error gravimétrico de preparación superior al 5%.

**Resultados:** La prevalencia global de un EGP mayor del 5% es inferior al 0,6% (IC 95%: 0,0 a 0,6%). La exactitud global fue 1,01% (IC 95%: 0,96 a 1,05%). La diferencia entre la exactitud de la NPH-2500, 0,66% (IC 95%: 0,62 a 0,70%), y la NP-I, 1,42% (IC 95%: 1,36 a 1,49%) fue estadísticamente significativa. El porcentaje de UNP situado fuera de los límites de invalidación de la precisión fue significativamente superior en la formulación NPH-2500, 2,67% (IC 95%: 2,36 a 3,00%), que en la formulación NP-I, 0,36% (IC 95%: 0,25 a 0,49%). En el resto de casos no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusión:** El control ponderal es una estrategia que, posiblemente, de forma conjunta a otros métodos, complemente los procesos de garantía de calidad definidos para mejorar la preparación de unidades nutrientes parenterales.

(Nutr Hosp 2003, 18:215-221)

Palabras clave: Control de calidad. Control gravimétrico. Error de medicación. Nutrición parenteral.

**Correspondencia:** Isabel Quintana Vargas.

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario Dr. Peset.  
Avda. Gaspar Aguilar, 90.  
46017 Valencia.

Correo electrónico: i.quintana@teleline.es

Recibido: 29-IV-2002.

Aceptado: 30-V-2002.

### WEIGHT MONITORING IN PARENTERAL NUTRITION

#### Abstract

**Objective:** To assess the usefulness of weight monitoring as a routine quality assurance method in the preparation of parenteral nutrient units (PUNs).

**Material and methods:** In accordance with their frequency of use, two parenteral nutrition formulations were chosen, one prepared externally (NP-I) and the other internally (NPH-2500). The relative difference between the experimental weight and the theoretical weight was used as the response variable. This difference, expressed as a percentage, defines the preparation gravimetric error (EGP in its Spanish acronym). Weight monitoring was effected on 615 PUNs, of which 337 (55%) corresponded to the NPH-2500 formulation and 278 (45%) to the NP-I formulation. The quality of the preparation of the PUNs was established by means of the calculation of the exactness (mean EGP) and precision (square root of the mean of the squares of the EGP values), and the alert and invalidation limits for these parameters were defined.

The usefulness of weight monitoring was established by the time needed to detect a preparation gravimetric error of more than 5%.

**Results:** The overall prevalence of EGP in excess of 5% was less than 0.6% (95% CI: 0.0 to 0.6%). The overall exactness was 1.01% (95% CI: 0.96 to 1.05%). The difference between the exactness of NPH-2500, 0.66% (95% CI: 0.62 to 0.70%), and NP-I, 1.42% (95% CI: 1.36 to 1.49%), was statistically significant. The percentage of PUNs located outside the limits of invalidation for precision was significantly higher in the NPH-2500 formulation, 2.67% (95% CI: 2.36 to 3.00%), than in the NP-I formulation, 0.36% (95% CI: 0.25 to 0.49%). No statistically significant differences were detected in the remaining cases.

**Conclusion:** Weight monitoring is a strategy that, possibly in combination with other methods, may complement the quality assurance processes defined to improve the preparation of parenteral nutrient units.

(Nutr Hosp 2003, 18:215-221)

Keywords: Medication error. Parenteral nutrition. Quality assurance. Weight monitoring.

*Nota:* Los resultados y las opiniones presentadas en este trabajo son propios de los autores y no, necesariamente, de las empresas donde desarrollan su trabajo.

## Introducción

El uso de la nutrición parenteral se considera una parte importante del tratamiento integral del paciente, por cuanto que las unidades nutrientes parenterales (UNP), consideradas mezclas intravenosas multicomponentes de elevada complejidad, pueden ocasionar real o potencialmente, problemas relacionados con la medicación, y aumentar la morbi-mortalidad de los pacientes<sup>1</sup>. Por ello, la implantación de las unidades centralizadas de terapia intravenosa (UCTIV) en los servicios de Farmacia de los hospitales<sup>2</sup>, es un requisito indispensable tanto para garantizar la calidad de la preparación y dispensación individualizada de las UNP como para el seguimiento clínico de los pacientes.

El farmacéutico, como miembro del equipo multidisciplinar que atiende al paciente en tratamiento con nutrición parenteral, contribuye a optimizar el resultado clínico de este tratamiento farmacoterapéutico, en términos de seguridad y eficiencia<sup>3</sup>. De hecho las recomendaciones efectuadas por la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales<sup>4</sup> (ASHP) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral<sup>5</sup> (ASPEN), responsabilizan al farmacéutico de la correcta preparación de las UNP. En este sentido el farmacéutico es responsable de optimizar el proceso de preparación de las UNP con el objetivo de garantizar la seguridad y la efectividad del proceso<sup>6</sup> y a su vez, establecer mecanismos adecuados para controlar el proceso y su producto final<sup>7,8</sup>. Al ser el control del producto final de la preparación de UNP una acción retrospectiva, no es posible evitar las deficiencias del proceso que lo ha generado, sin embargo es de gran utilidad no sólo para identificar puntos con posibilidad de error y por tanto susceptibles de mejora, sino para prevenir la dispensación de UNP que no alcanzan la calidad óptima.

Una de las estrategias establecidas<sup>5</sup> para el control del producto final de la preparación de mezclas intravenosas es el análisis gravimétrico, o comparación del peso real del producto con el calculado según volumen y densidad específica de sus componentes. El control gravimétrico se utiliza como método de control de calidad en la preparación de mezclas intravenosas, tanto de su proceso<sup>9</sup> como del resultado final obtenido<sup>10</sup>. Este proceso ha sido aplicado a mezclas con fármacos citostáticos; sin embargo, existen pocas referencias bibliográficas que demuestren su utilidad en el ámbito de la nutrición parenteral.

El control gravimétrico puede ser útil en la identificación de potenciales errores de medicación en el proceso de preparación de las UNP y su incorporación rutinaria en la UCTIV podría contribuir a garantizar la calidad de preparación de UNP y disminuir la incidencia de los errores en este proceso. Esta hipótesis se aborda desde el objetivo de este trabajo, esto es, valorar la utilidad de la instauración del control gravimétrico como método rutinario de control de calidad en la preparación de las UNP.

## Material y métodos

*Criterios de selección de formulaciones de nutrición parenteral.* Los criterios utilizados para la selección de las formulaciones de UNP han sido la frecuencia de su utilización y la normalización de su composición. Basándose en estos criterios, el estudio se ha realizado sobre una formulación de nutrición parenteral total de preparación externa (NP-I) y una formulación de nutrición parenteral hipocalórica de preparación interna a partir de una mezcla binaria de aminoácidos y glucosa comercializada (NPH-2500)<sup>11</sup>. La composición cualitativa y cuantitativa de las formulaciones NP-I y NPH-2500 se muestran en las tablas I y II, respectivamente. Se excluyeron del estudio las UNP con formulación individualizada y las formulaciones normalizadas existentes en los protocolos de nutrición parenteral de nuestro hospital.

*Tamaño de la muestra y técnica de muestreo.* Se calculó un tamaño de muestra (N) de 600 UNP con el objetivo de estimar una prevalencia del 5% de UNP cuyo error gravimétrico de preparación (EGP) fuese superior al 5%, con una precisión del 2%. Este valor es acorde al estándar de calidad de la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMA), que establece que el 100% de las UNP deberán prepararse con un error gravimétrico inferior al 5%<sup>12</sup>.

**Tabla I**  
Composición cualitativa y cuantitativa de la formulación NP-I

Composición	Volumen (ml)	Densidad (g/ml)	Masa (g)
Aminoplasmal® 5%	500	1,016	508
Aminoplasmal® 10%	500	1,030	515
Lipofundina® MCT/LCT	400	0,995	398
Glucosa 10%	500	1,038	519
Glucosa 40%	500	1,152	576
SPNP®-1	50	1,113	55,65
Oligoelementos	10	1,000	10
Glicerofosfato sódico	30	1,140	34,2
Bolsa EVA	–	–	75
Total (sin bolsa)	2.490	1,051	2.615,85
Total (con bolsa)	–	–	2.690,85

**Tabla II**  
Composición cualitativa y cuantitativa de la formulación NPH-2500

Composición	Volumen (ml)	Densidad (g/ml)	Masa (g)
Clinimix® N9G15E	2.000	–	2.200*
Ivelip® 10%	500	0,993	496,5
NaCl 20%	10	1,135	11,35
Total	2.510	–	2.707,85

\* Dato comunicado por el laboratorio.

En el caso de la formulación NPH-2500, se realizó un muestreo consecutivo de las UNP, de forma que, diariamente, se sometieron a control gravimétrico las UNP que iban a ser dispensadas. En el caso de la formulación NP-I, también se realizó un muestreo consecutivo, pero en este caso el control gravimétrico se efectuaba en lotes de 10 UNP. Este muestreo supuso el control gravimétrico de las UNP a lo largo del periodo de tiempo comprendido entre febrero y agosto de 2001.

*Variables del estudio.* La variable respuesta fue el EGP. Este error, expresado en porcentaje, se obtiene al aplicar la ecuación 1:

$$EGP = \left( \frac{P_{Exp}}{P_{Teo}} - 1 \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 1}$$

donde  $P_{Exp}$  y  $P_{Teo}$  son el peso experimental y teórico de la UNP, respectivamente, y se expresan en gramos. Para calcular el EGP, se recogieron los pesos experimental y teórico correspondientes a cada una de las UNP seleccionadas para el estudio. Para cada formulación, se calculó el peso teórico a partir de la densidad y volumen de sus componentes (ecuación 2):

$$P_{Teo} = \sum_{i=1}^N V_i \cdot P_i \quad \text{Ecuación 2}$$

donde  $V_i$  representa el volumen, expresado en ml, y  $p_i$  la densidad, expresada en g/ml, del i-ésimo componente de la UNP. Los detalles del cálculo del peso teórico de las formulaciones NP-I y NPH-2500 se muestran en las tablas I y II, respectivamente.

*Procedimiento normalizado de trabajo.* Con el fin de normalizar el proceso del control gravimétrico de las unidades nutrientes parenterales incluidas en el presente estudio, se diseñó un protocolo normalizado de trabajo (PNT) para la UCTIV del servicio de Farmacia, que ha sido aplicado y validado durante la realización de este estudio. Bajo la responsabilidad del farmacéutico, el personal técnico auxiliar era responsable de realizar el control gravimétrico de las UNP, y su documentación.

El procedimiento normalizado para efectuar el control gravimétrico de las UNP es el siguiente: las UNP correspondientes a la formulación NP-I se pesarán a su llegada al servicio de Farmacia, en lotes de 10 UNP y las NPH-2500 se pesarán durante la revisión farmacéutica diaria, previa a su dispensación (en horario de 14.30 a 15.00 horas). El proceso de pesada para ambas formulaciones se realizará en la balanza electrónica de la UCTIV debidamente acondicionada (balanza electrónica de precisión *Scaltec Instruments*® SBA 62.). El control gravimétrico exige la realización secuencial de las siguientes etapas: 1) colocar el soporte específico de la UNP, encima de la balanza; 2)

3) colocar la UNP encima del soporte de la balanza, y 4) una vez estabilizado el peso de la UNP, el resultado se documenta en la hoja de recogida de datos diseñada para tal fin.

El proceso de documentación exige que cada UNP sometida a control gravimétrico sea identificada mediante: fecha de recepción (NP-I) o preparación (NPH-2500), tipo de formulación normalizada (NP-I o NPH-2500) y código de la unidad nutriente parenteral. En el caso de NPH-2500 este código corresponde con el número de historia clínica del paciente y el número de la habitación donde se encuentra ingresado, y en el caso de la NP-I se asignarán en función del orden de pesada códigos del 1 al 10. Adicionalmente, se registra el peso de la UNP. Las variables recogidas se informatizarán en una base de datos diseñada a tal efecto.

Una vez efectuada la pesada de las UNP, las NP-I se almacenarán en el frigorífico hasta su utilización y las NPH-2500 quedarán listas para su dispensación, tras la revisión farmacéutica.

Adicionalmente, en este estudio se evaluó el tiempo necesario para realizar el control gravimétrico. Así, de cada lote de 10 UNP de NP-I se recogió el tiempo de inicio del control gravimétrico y el tiempo de finalización de dicho proceso. Estos datos se recogerán únicamente en 10 lotes de NP-I.

*Análisis estadístico.* El análisis estadístico se basa en el cálculo de la prevalencia de UNP con EGP > 5%, la estimación de la exactitud y precisión en la preparación de UNP, y el establecimiento de los límites de alerta e invalidación, tanto de la exactitud como de la precisión. Además, se comparó la prevalencia de UNP con EGP > 5% en función de la formulación mediante el estadístico  $\chi^2$ .

La exactitud viene determinada mediante la concordancia entre el peso observado y el peso teórico, y se determina mediante la media del EGP (ME) (ecuación 3). La precisión es el grado de dispersión existente entre una serie de observaciones repetidas y se ha cuantificado como la raíz cuadrada de la media del cuadrado de los EGP (RMSE) (ecuación 4)

$$ME = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \left( \frac{P_{Exp}}{P_{Teo}} - 1 \right) \times 100 \quad \text{Ecuación 3}$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^n \left[ \frac{P_{Exp}}{P_{Teo}} - 1 \right]^2} \times 100 \quad \text{Ecuación 4}$$

Tanto la exactitud como la precisión fueron calculadas de forma global y analizadas en función de la formulación. La comparación de la exactitud en fun-

ción de la formulación se realizó mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes. La normalidad y homogeneidad de varianzas de las distribuciones de probabilidad de la exactitud se comprobaron mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente.

La valoración de la exactitud y precisión calculadas de la forma descrita impide evaluar de forma continua la evolución del proceso de preparación de las UNP. En este sentido resulta de gran utilidad el desarrollo de procedimientos que permitan conocer el estado de dicho proceso a tiempo real. Para ello se establecieron límites de exactitud y precisión de cada tipo de UNP<sup>13</sup>.

**Límites de precisión.** Los límites de alerta utilizados en la determinación de la precisión de la preparación de UNP están definidos por el intervalo central de valores que contienen el 95% de los datos de EGP. Del mismo modo se definen los límites de invalidación como el intervalo central de valores que comprende el 99% de los resultados obtenidos. Así, con los resultados del control gravimétrico de cada tipo de formulación, se han determinado los límites de alerta e invalidación, y se han construido los gráficos de control de Levy-Jennings. En estos gráficos se representa en el eje de abscisas el orden de los controles gravimétricos y en ordenadas el valor experimental observado. Este gráfico informa acerca de la variabilidad de los resultados obtenidos. Alternativamente, se procedió a comparar el porcentaje de UNP con valores fuera de los límites de alerta e invalidación en función de la formulación, mediante la prueba estadística de  $\chi^2$ .

**Límites de exactitud.** Los límites de alerta e invalidación utilizados en la determinación de la exactitud de la preparación de UNP están definidos por el intervalo central de valores donde se sitúan el 95% y 99%, respectivamente, de las medias observadas en muestras de tamaño 30. Los límites de estos intervalos, también denominados intervalos de tolerancia, se han calculado en función de la formulación, a partir de su media y desviación estándar conjunta. La evolución temporal de la media de los últimos 30 controles gravimétricos (media móvil anterior de periodicidad 30) informa acerca de la tendencia de los resultados obtenidos. Adicionalmente, se comparó el porcentaje de valores fuera de los límites de exactitud en función de la formulación, mediante la prueba estadística de  $\chi^2$ .

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS® versión 9.0 (SPSS Inc, Chicago IL)<sup>14</sup>. Durante todo el análisis estadístico, se asumió la existencia de diferencias estadísticamente significativas cuando se obtuvo un valor de  $p < 0,05$ .

Finalmente, la utilidad de la implantación del control gravimétrico como procedimiento normalizado de trabajo de la UCTIV se valoró mediante el tiempo necesario para detectar un EGP mayor del 5%. Este tiempo se obtiene mediante el cociente entre el tiempo necesario para realizar el control gravimétrico de una UNP y la prevalencia de EGP > 5%. El tiempo medio

empleado en el control gravimétrico será la centésima parte del tiempo total necesario para realizar el control gravimétrico de 10 lotes de 10 UNP pertenecientes a la formulación NP-I.

## Resultados

Durante el período de estudio se ha realizado el control gravimétrico sobre 615 UNP, de las cuales 337 (55%) corresponden a la formulación NPH y 278 (45%) a la formulación NP-I. La media y el intervalo de confianza del 95% del peso experimental de cada tipo de formulación se muestran en la tabla III.

**Prevalencia de UNP con EGP mayor del 5%.** En el presente estudio no se detectó la presencia de un EGP mayor del 5%. Este hecho supone que en el conjunto de las UNP estudiadas, la prevalencia global de EGP mayor del 5% es inferior al 0.6%, con una confianza del 95%. El análisis de los datos en función de la formulación permite evidenciar, con una confianza del 95%, que la prevalencia global de EGP superior al 5% es inferior al 1,1% y 1,3% en el caso de la formulación NPH y NP-I, respectivamente.

**Exactitud y precisión del control gravimétrico.** Los resultados del análisis de la exactitud se muestran en la tabla III donde aparece la media del EGP con sus intervalos de confianza del 95% para el conjunto de la muestra y para cada formulación. Tanto en el caso de la formulación NP-I, como en el conjunto de la muestra, la prueba de Kolmogorov-Smirnov no detectó diferencias estadísticamente significativas respecto a la función de densidad de probabilidad normal; sin embargo, estas diferencias sí fueron detectadas para la formulación NPH. En cualquier caso, el tamaño muestral permite aproximar la función de densidad de probabilidad muestral a la función normal y, por tanto, como consecuencia del teorema central del límite, es posible la aplicación de pruebas estadísticas paramétricas para su comparación. La prueba de Levene detectó diferencias estadísticamente significativas entre las varianzas del EGP en ambos tipos de formulación, no obstante el tamaño muestral permite asumir la homogeneidad de las varianzas y aplicar la prueba *t* de Student con los grados de libertad corregidos para el caso de las varianzas no homogéneas.

**Tabla III**  
Peso experimental, media del error gravimétrico e intervalo de confianza del 95% en función de la formulación

Formulación	N	Media (IC 95%)	EGP (IC 95%)*
NPH	337	2.690 (2.689-2.691)	0,66 (0,62-0,70)
NP-I	278	2.724 (2.722-2.726)	1,42 (1,36-1,49)
Global	615	–	1,01 (0,96-1,05)

\*  $p < 0,001$ ;  $t = -19,118$ ;  $gl = 458$ .

**Tabla IV**  
Límites de alerta e invalidación de la exactitud y precisión en el proceso de control gravimétrico de las UNP

		NPH		NP-I	
		Inferior	Superior	Inferior	Superior
Exactitud	Alerta	0,3463	0,9843	1,0181	1,7645
	Invalidación	0,1869	1,1439	0,8314	1,9510
Precisión	Alerta	-0,1249	1,4299	0,2376	2,5959
	Invalidación	-0,3635	1,6687	-0,3524	3,1858

Los resultados evidencian la existencia de un error por exceso en la preparación de ambas formulaciones. La prueba *t* de Student mostró diferencias estadísticamente significativas en la media del error gravimétrico de preparación en función de la formulación (*t*: -19,118; *gl*: 458; *p* < 0,0001).

Los gráficos de control de Levy-Jennings con los límites de alerta e invalidación de la precisión del EGP para NPH y NP-I, se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente. Estos gráficos reflejan un error sistemático positivo en la preparación en ambas formulaciones, por cuanto que el 98% y 99% de las UNP correspondientes a los tipos NPH y NP-I poseen un EGP superior a 0, respectivamente.

El porcentaje de valores fuera de los límites de alerta e invalidación para la formulación NPH y NP-I, así como la significación estadística resultante de su comparación se muestra en la tabla V. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones con respecto al porcentaje de UNP fuera de los límites de alerta. Sin embargo, sí que se evidenció un porcentaje de UNP fuera de los límites de invalidación mayor en la formulación NPH.

La evolución temporal de la media móvil anterior de periodicidad 30 y los límites de alerta e invalidación de la exactitud para cada formulación, se muestran en la figura 3 y figura 4. Para ambas formulaciones se aprecia una tendencia a obtener valores positivos, que evidencian una tendencia a cometer un error por exceso en la preparación de UNP de ambos tipos de formulaciones, ya que el 100% de las medias móviles de periodicidad 30 del EGP, para ambas formulaciones, son superiores a 0. El porcentaje de valores fuera de los límites de alerta e invalidación de la exactitud según la formulación, así como la significación estadística resultante de su comparación se muestra en la tabla V. En la muestra estudiada no se presentó ningún caso de valores fuera de los límites de invalidación de la exactitud.

**Utilidad del control gravimétrico.** El tiempo medio utilizado en el control gravimétrico de cada UNP fue de 40 segundos. Por tanto, al menos, son necesarios 111 minutos de trabajo de auxiliar de clínica para detectar un EGP superior al 5%, es decir, detectar un EGP superior al 5%, tiene un coste directo de personal equivalente a 11,6 euros.

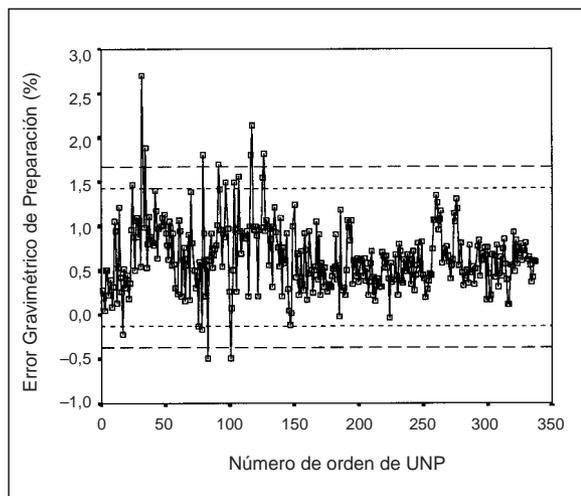


Fig. 1.—Gráfico de control de Levy-Jennings para la precisión en la preparación de la formulación NPH.

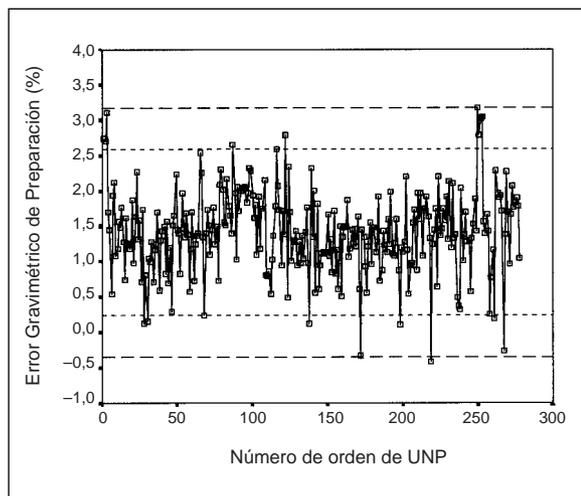


Fig. 2.—Gráfico de control de Levy-Jennings para la precisión en la preparación de la formulación NP-I.

**Tabla V**  
Prevalencia de UNP (%) fuera de los límites de alerta e invalidación de la exactitud y precisión

		NPH	NP-I	<i>p</i>
Exactitud	Alerta	3,56	3,96	0,7967
	Invalidación	0	0	—
Precisión	Alerta	5,04	5,75	0,6970
	Invalidación	2,67	0,36	0,0241

## Discusión

En este trabajo, al igual que en anteriores estudios publicados<sup>15, 16</sup> sobre la preparación de UNP, se considera como criterio de referencia el establecido por la EMEA. Este criterio establece que el 100% de la UNP deberían ser preparadas con un error gravimétrico de preparación inferior al 5%. En nuestro caso, los resultados obtenidos son acordes a este criterio, de forma

que garantizan la óptima preparación de dichas mezclas. De hecho, el EGP medio obtenido es inferior al 1,01% (IC 95%: 0,96 a 1,05), y la prevalencia de EGP superior al 5% es siempre inferior al 0,6% con un nivel de confianza del 95%. Este resultado es similar al publicado por Fishwick y cols.<sup>17</sup>, quienes obtuvieron una prevalencia del 0,4% de UNP con un EGP superior al 5%, tras someter a este proceso a 480 UNP.

Es de gran utilidad práctica disponer de límites de alerta e invalidación de la precisión con el fin de aumentar la sensibilidad en la identificación, a tiempo real, de las UNP con error gravimétrico de preparación clínicamente importante<sup>13</sup>. Así, en ambas formulaciones, los límites de invalidación de la precisión establecidos para la preparación de las formulaciones de UNP son inferiores al 3,5%, a la vez que acordes con el criterio establecido por la EMEA<sup>18, 12</sup>. Además, con objeto de garantizar el adecuado control de la preparación de las UNP, se consideró que dos UNP cuyo EGP se sitúa fuera de los límites de alerta establecidos, poseen el mismo valor que un EGP fuera de los límites de invalidación. En esta situación, la UNP será retirada y no será dispensada.

Además del control de la precisión del proceso de preparación de UNP, la implantación de estrategias que permitan valorar de forma continuada la exactitud de dicho proceso, es un paso adicional para garantizar la calidad del proceso. En este sentido, la utilización de la media móvil permite evidenciar tendencias o sesgos sistemáticos en la preparación. De hecho, en ambas formulaciones (figs. 3 y 4) se evidencia un error sistemático por exceso. Una hipótesis que podría explicar en parte este error, apoyada en nuestra experiencia en la preparación de mezclas intravenosas, sería la tendencia de la industria farmacéutica a aproximar el volumen del contenido de los envases inyectables hacia el límite superior permitido por EMEA. Esta hipótesis podría explicar las desviaciones sistemáticas encontradas en el peso de las UNP, encontradas en este estudio.

Durante el presente estudio, el EGP obtenido es siempre inferior al 5%, sin embargo, es bastante improbable que el EGP afecte al conjunto de los componentes de cada formulación de forma proporcional a su volumen dentro de la misma. Generalmente, esta discrepancia está originada principalmente por uno o varios de sus componentes y el análisis gravimétrico no puede identificar cual de ellos es el responsable principal del EGP. Además, esta limitación del control gravimétrico debe considerarse en relación con el ámbito terapéutico de cada nutriente. Así, cuando la causa principal del EGP se debe mayoritariamente a componentes de estrecho ámbito terapéutico, como el ión potasio<sup>19</sup>, el riesgo de desarrollar un problema relacionado con la medicación de importantes consecuencias clínicas, es mucho mayor que cuando la principal causa del EGP se debe a los macronutrientes<sup>20</sup>.

En definitiva, el control gravimétrico surge como una estrategia que permite controlar la exactitud y

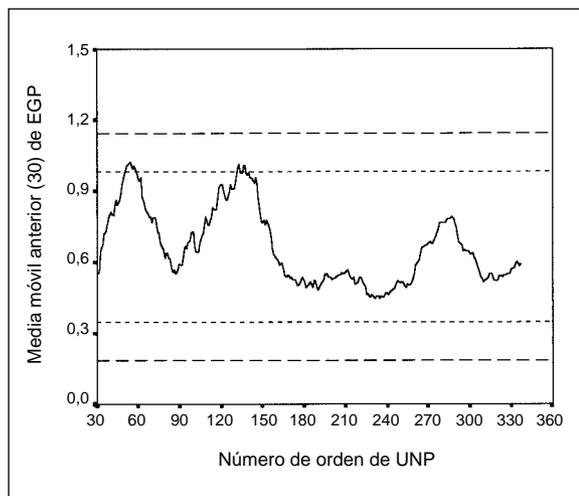


Fig. 3.—Gráfico de control para la exactitud en la preparación de la formulación NPH. La periodicidad de la media móvil anterior es 30.

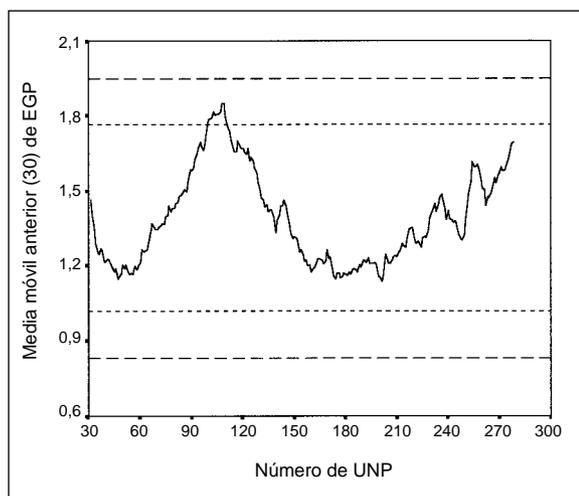


Fig. 4.—Gráfico de control para la exactitud en la preparación de la formulación NP-I. La periodicidad de la media móvil anterior es 30.

precisión en la preparación de mezclas intravenosas, como son las formulaciones de nutrición parenteral<sup>21</sup>. Este proceso se engloba dentro de las directrices para el desarrollo de la excelencia en la preparación de mezclas intravenosas emitidas por la ASPEN<sup>5</sup> y es, junto con los métodos de análisis químico y refractométrico, una estrategia útil para garantizar la calidad de la preparación de las UNP<sup>22</sup>. En este sentido, O'Neal y cols.<sup>23</sup>, han publicado recientemente un estudio que evalúa el cumplimiento de estas directrices mediante encuesta a 1.445 farmacéuticos miembros de la ASPEN y ASHP. Entre los profesionales encuestados, el control gravimétrico es el método usado de forma mayoritaria (43,2%), mientras que el análisis refractométrico y químico se utilizan en menos de un 10% de los casos.

No obstante, el tiempo necesario para detectar al menos una UNP con un EGP error superior al 5% es

suficientemente elevado. Sin embargo, las 7 horas de trabajo de auxiliar de clínica que ha supuesto la realización de este estudio en 6 meses, supone menos del 1% de su carga de trabajo. En cualquier caso, son necesarios más estudios que valoren la utilidad del control gravimétrico de forma conjunta a otros métodos, o la utilidad de implementar este método sobre una muestra aleatoria de UNP.

En definitiva, el control ponderal es una estrategia que, posiblemente, de forma conjunta a otros métodos, complemente los procesos de garantía de calidad definidos para mejorar la preparación de unidades nutritivas parenterales.

## Referencias

1. Food and Drug Administration. Safety Alert. Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm*, 1994, 51:1427-1428.
2. Allwood MC: Practical Guides (I): central intravenous additive services. *J Clin Pharm Therp*, 1994, 19:137-145.
3. Grupo de trabajo de la SEFH. Código de Ética y Deontología Farmacéutica. Sección II. 2001.
4. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Hosp Pharm*, 1993, 50:2386-2398.
5. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*, 1998, 22:49-66.
6. Jiménez NV: Normalización y mejora de calidad en la unidad de terapia intravenosa. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 4ª ed. Convaser C.E.E., Valencia, 1999: 62-91.
7. Total parenteral nutrition/total nutrient admixture. USP DI Update, vol I and II. United States Pharmacopoeial Convention Inc, Rockville, MD, 1996: 66-71.
8. National Coordinating Committee on Large Volume parenterals. Recommended guidelines for quality assurance in hospital centralized intravenous admixture services. *Am J Hosp Pharm*, 1980, 37:645-655.
9. Murphy C: Ensuring accuracy in the use of automatic compounders. *Am J Hosp Pharm*, 1993, 50:60.
10. Heck G, Berger G, Kiemen U y cols.: Aspects of quality management: accuracy in dosing antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Pract*, 1996, 2:29-34.
11. Laboratorio Baxter. Ficha técnica Clinimix® N9G15E.1998.
12. Note for guidance on manufacturing of the finished dosage form. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1995; document QWP/486/95.
13. Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Bertolin B y cols.: Análisis de la calidad de las determinaciones de ciclosporina mediante inmunofluorescencia polarizada indirecta. *Farm Hosp*, 2000, 24:151-158.
14. SPSS: Statistical Package for Social Sciences, version 9.0 for Windows®. SPSS Inc. Chicago IL. 2000.
15. Combeau D, Jean-Baptiste R, Rieutord A y cols.: Accuracy of two filling systems for parenteral nutrient solutions. *Am J Health-Syst Pharm*, 1998, 55:1606-1610.
16. Johnson R, Coles B y Tribble D: Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. *Am J Health-Syst Pharm*, 1998, 55:1503-1507.
17. Fishwick J, Murphy C, Riesenber M y cols.: Weight-based accuracy of parenteral nutrient solutions prepared with an automated compounder. *Am J Health-Syst Pharm*, 1997, 54:678-679.
18. Health Care Financing Administration. Guidance to surveyors-long term care facilities. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 1992 Apr; transmittal n° 250.
19. Jiménez NV, Cholvi M, Almela M y cols.: Directrices para el uso intravenoso de potasio. *Aten Farm*, 2001, 3:57-69.
20. Cohen MR: ISMP Medication Error Report Analysis. Potassium accident in University Hospital ICU. Unconventional dose designations easily misinterpreted. *Hosp Pharm*, 1996, 31:1-2.
21. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *Am J Hosp Pharm*, 2000, 57:1343-1348.
22. ASHP Technical Assistance Bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Hosp Pharm*, 1993, 50:2396-2398.
23. O'Neal B, Schneider P, Pedersen C y cols.: Compliance with safe practices for preparing parenteral nutrition formulations. *Am J Health-Syst Pharm*, 2002, 59:264-269.

Original

# Iron, folate and vitamins B<sub>12</sub> & C dietary intake of an elderly institutionalized population in León, Spain

M. T. García-Arias\*, A. Villarino Rodríguez\*, M. C. García-Linares\*, A. M. Rocandio\*\* y M. C. García-Fernández\*

\* Department of Hygienic and Food Technology. University of Leon. León, Spain. \*\* Nutrition and Food Science. University of Basque Country. Vitoria. Spain.

## Abstract

Aging is associated with increased risk of developing anaemia and micronutrient deficiencies. The purpose of this study was to evaluate the daily intake of micronutrient whose deficient in diet could cause anaemia (iron, folic acid, vitamin B<sub>12</sub>) and vitamin C to establish the prevalence of anaemia in a group of institutionalized of 124 elderly subjects residing in five nursing homes in León (Spain). A precise weighing method was used to conduct the control of food intake covering seven days. Energy, alcohol, iron, folate, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin C intake were obtained. Weight, and Height also were measured. Serum iron, serum ferritin, haemoglobin and hematocrit were also measured. Average daily iron intake was higher than the 10 mg recommended by the National Academy of Science although significantly higher ( $p < 0.05$ ) in males ( $17.0 \pm 7.4$  mg) than in females ( $11.8 \pm 1.5$  mg). Moreover, vitamin C intake in all subjects is high ( $118.8 \pm 43.7$  mg) and higher than Spanish RDA (198%). Average intakes of folate and vitamin B<sub>12</sub> in the present study exceeded the RDA, (103% and 144%). However, 45.83% of males and 5.97% of females showed deficiencies in vitamin B<sub>12</sub> and 53.91% of the subjects showed deficiencies in folic acid. The average haemoglobin concentration ( $14.28 \pm 1.33$  g/dL), hematocrit percentage ( $43.71 \pm 6.31$ ), ferritin concentration ( $87.01 \pm 59.74$  ng/mL) and serum iron ( $85.36 \pm 33.98$  µg/dL) showed similar figures to the results obtained in other studies carried out on elderly populations. It would be necessary to adequately compose the menus given in nursing homes, decreasing energy contribution, and supplying micronutrient rich foods or fortified foods.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:222-225)

Keywords: Anaemia. Elderly. Iron. Folate. Vitamin B<sub>12</sub>. Vitamin C.

**Correspondencia:** Department of Hygienic and Food Technology. University of Leon. León. Spain.  
Phone: (+34) 987 238162 / Fax: (+34) 987 243123.  
e-mail: dhhtga@unileon.es

Recibido: 2-IV-2002.  
Aceptado: 22-V-2002.

## APORTE DE HIERRO, ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINAS B<sub>12</sub> Y C A UNA POBLACIÓN DE ANCIANOS DE UNA RESIDENCIA DE LEÓN, ESPAÑA

### Resumen

El envejecimiento comporta un mayor riesgo de anemia y deficiencias de micronutrientes. El objetivo de este estudio consistió en evaluar el aporte diario de micronutrientes, cuya carencia dietética podría ocasionar anemia (hierro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>), así como de vitamina C para conocer la prevalencia de anemia entre un grupo de 124 ancianos que vivían en cinco residencias de León (España). Se utilizó un método preciso de pesaje para controlar la ingestión de alimentos durante 7 días. Se midieron el aporte de energía, alcohol, hierro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina C. También se registraron el peso y la talla. Además, se analizaron el hierro sérico, la ferritina sérica, la hemoglobina y el hematocrito. El aporte diario medio de hierro resultó mayor que los 10 mg recomendados por la Academia Nacional de Ciencias, si bien la cantidad recibida por los varones ( $17.0 \pm 7.4$  mg) era significativamente superior ( $p < 0.05$ ) a la de las mujeres ( $11.8 \pm 1.5$  mg). Es más, el aporte de vitamina C de todos los sujetos fue alto ( $118.8 \pm 43.7$  mg) y superior a la cantidad diaria recomendada (CDR) en España (198%). El aporte medio de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub> en este estudio excedió las CDR pertinentes (103% y 144%). Sin embargo, el 45,83% de los varones y el 5,97% de las mujeres manifestaron carencias de vitamina B<sub>12</sub>, mientras que el 53,91% de la población presentaba una deficiencia de ácido fólico. La concentración media de hemoglobina ( $14,28 \pm 1,33$  g/dl), el porcentaje del hematocrito ( $43,71 \pm 6,31$ ), la concentración de ferritina ( $87,01 \pm 59,74$  ng/ml) y el hierro sérico ( $85,36 \pm 33,98$  µg/dl) se asejaron a los de otros estudios sobre poblaciones ancianas. Sería necesario organizar adecuadamente los menús de las residencias para la tercera edad, disminuyendo el aporte energético y suministrando alimentos ricos en micronutrientes o fortificados.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:222-225)

Palabras clave: Ácido fólico. Ancianos. Anemia. Hierro. Vitamina B<sub>12</sub>. Vitamina C.

## Introduction

Malnutrition is known to have significant adverse effects on morbidity and mortality in the elderly<sup>1</sup>. Specifically, vitamin and mineral deficiencies have been repeatedly documented, due, among other factors, to lower energy requirements of the elderly and a reduced food intake, and the consumption of foods poor in micronutrient density<sup>2</sup>. Micronutrient malnutrition has an adverse impact on nutritional status of the elderly. So deficiencies of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> have been shown to impair cognitive function and immune status<sup>3</sup>.

The causes of micronutrient deficiencies are of a multifactorial origin and in particular iron, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies including achlorhydria and lower secretion of intrinsic factor<sup>4</sup>, chronic disease and inflammation<sup>5</sup>, chronic polypharmacy, gastro-intestinal bleeding as well as poverty, physical inability to prepare food, alcoholism and inadequate dietary intake<sup>6</sup>.

The purpose of this study was to evaluate the daily intake of micronutrients which cause anaemia (Fe, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> and vitamin C) and to establish the prevalence of nutritional anaemia in a group of institutionalized elderly subjects.

## Subjects and methods

### Subjects

Dietary consumption was evaluated in a group of 124 elderly people (60 males and 64 females), aged between 65 and 98 residing in five nursing homes in León (Spain). Subjects were excluded according to the following categories detailed in a medical chart: Overt conditions of liver disease, chronic renal failure, inflammatory disease, active peptic ulcer, anaemia, consumption of medications known to affect intestinal absorptions, consumption of glucocorticoids, or consumption of micronutrient tablets. Each participant was given an explanation as to the nature, purpose, and possible benefits of the study, and approved their participation by signing a written form of consent.

## Dietary Intake Data Collection

The dietary intake was determined for the menus supplied to subjects over a 7-day food intake period, by using a precise weighing method. Soehnle kitchen scales (max. 2000 g, 0-1000 g ± 1 g, 1000-2000 g ± 2 g), were used to weigh the food used in the meals, the portions and the leftovers. The dietary records were analysed using a nutritional program (using a macro procedure of a spreadsheet) with Spanish sources<sup>7</sup>. Components measured included total energy, iron, and vitamins (folic acid, B<sub>12</sub>, C) and alcohol.

The data were compared with the Spanish Recommended Dietary Allowances (RDA)<sup>8</sup> for males and females of 70 years of age and over. The nutrient intake was converted into a percentage of the RDA to provide a standard score (% I/RDA).

### Biochemical measurements

A non-fasting, venous blood sample was used for the assessment of serum iron (ng/ml) (SMA II), serum ferritin (Ferrozine method) (ng/ml), haemoglobin (g/dl) and hematocrit (%).

### Data Analysis

Statistical analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences SPSS/PC+ (Ver. 9.0.) personal computer package. The results are shown as mean and standard deviation (SD). Analysis of covariance was used. Two-tailed P values were considered statistically significant at P < 0.05.

## Results

The average age of the subjects was 80.5 years (SD = 6.5, range 65-98 y). The age distribution was similar in both sexes, although the number of females was higher. Average weight and body mass index was 71.4 ± 10.2 kg and 27.8 ± 3.8 kg/m<sup>2</sup> for males and 58.6 ± 10.8 kg and 27.7 ± 4.9 kg/m<sup>2</sup> for females.

The estimated average daily energy, alcohol, iron, folate, vitamins C and B<sub>12</sub> intakes of both males and females are presented in table 1. Energy and alcohol

**Table I**  
Daily dietary intakes of energy, alcohol, iron, folate, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin C

	Mean ± SD	All subjects Range	Females Mean ± SD	Males Mean ± SD
Energy (kcal)	2304.1 ± 848.0	2544.5-1001.2	1965.4 ± 96.0	2740.5 ± 728.3
Alcohol (g)	20.3 ± 8.3	43.9 ± 0.0	6.5 ± 1.9	35.5 ± 10.1*
Iron (mg)	14.1 ± 8.4	117.4 ± 7.1	11.8 ± 1.5	17.0 ± 7.4*
Folate (µg)	206.6 ± 35.5	372.3 ± 127.8	202.5 ± 44.7	211.9 ± 47.0
Vitamin B <sub>12</sub> (µg)	2.9 ± 1.1	9.1-1.1	3.0 ± 0.7	2.7 ± 1.4
Vitamin C (mg)	118.8 ± 43.7	283.0-55.0	118.6 ± 35.7	119.2 ± 53.5

\* P < 0.05.

intakes were  $2304.1 \pm 848.0$  kcal and  $20.3 \pm 8.3$  g respectively. Alcohol intake showed significant differences ( $p < 0.05$ ) between males and females ( $18.2 \pm 16.3$  g/day with regard to  $7.7 \pm 11.1$  g/day). However, there were no cases of alcohol abuse. Elderly institutionalized people studied consumed adequate amounts of iron ( $14.1 \pm 8.4$  mg), vitamin B<sub>12</sub> ( $2.9 \pm 1.1$  µg), vitamin C ( $118.8 \pm 43.7$  mg) and folate ( $206.6 \pm 35.5$  µg). The percentage of daily energy and micronutrients intakes with regard to Spanish Recommended Dietary Allowances are shown in figure 1.

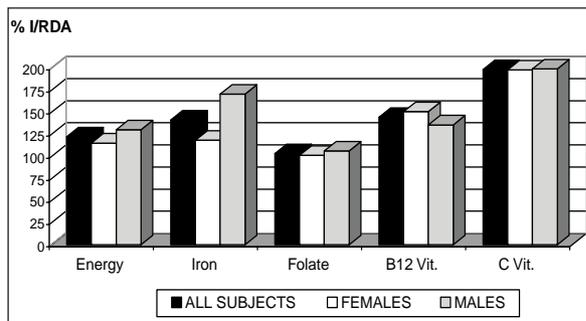


Fig. 1.—Daily energy and micronutrients intakes with regard to Spanish Recommended Dietary Allowances (%).

The average haemoglobin concentration ( $14.3 \pm 1.3$  g/dL), hematocrit percentage ( $43.7 \pm 6.3$ ), ferritin concentration ( $85.2 \pm 25.2$  ng/ml) and serum iron ( $85.4 \pm 34.0$  µg/dL) showed similar figures to the results obtained in other studies carried out on elderly populations<sup>9,10</sup>, however, these values tended to be lower in women than in men (table 2).

## Discussion

The average age of the subjects was 80.5 y, higher than that described in other studies<sup>1,11,12</sup>. Mean Body Mass Index value of the subjects studied,  $27.7 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>, was high according to the classification of obesity<sup>13</sup>. So, subjects of this study showed overweight grade I.

Average total energy intake ( $2304.1 \pm 848.0$  kcal) (table 1) was higher than Spanish RDA, similar to some studies<sup>14,15</sup> but higher than those reported by others<sup>1,16</sup>.

Prevalence of anaemia based in the WHO criteria (Hb < 13 g/dL in men; < 12 g/dL in women) was of 2.8%, lower than that reported in studies on aged subjects<sup>16,17</sup>. The low serum ferritin result was nevertheless higher than that reported in other studies<sup>16,17</sup> and significantly higher,  $p < 0.05$ , in males ( $114.2 \pm 65.1$  ng/ml) with regard to females ( $72.1 \pm 49.2$  ng/ml). The average hematocrit was within the same range as that reported in other studies in Europe<sup>9,18,19</sup> (Table 2).

Iron deficiency is the main cause of anaemia worldwide<sup>17</sup>. Anaemia is mostly due to a low iron intake and/or a low bioavailability of dietary iron. Ascorbic acid, among other factors, enhance dietary iron absorption. Average daily iron intake was higher than the 10 mg recommended by the National Academy of Sciences<sup>20</sup> although significantly higher ( $p < 0.05$ ) in males ( $17.0 \pm 7.4$  mg) than in females ( $11.8 \pm 1.5$  mg) (table 1). Moreover, vitamin C intake in all subjects is high ( $118.8 \pm 43.7$  mg) and higher than RDA (198%) (figure 1).

Folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in aged subjects may result from low dietary intake, decreased absorption or chronic pharmacotherapy to affect the metabolism of these vitamins, or a combination of these factors. Regarding inadequate dietary intake as a cause of anaemia, average intakes of folate and vitamin B<sub>12</sub> in the present study exceeded the Spanish RDA, 103% and 144% respectively (figure 1). However, 45.83% of males and 5.97% of females showed deficiencies in vitamin B<sub>12</sub> and 53.91% of the individuals showed deficiencies in folic acid. This high percentage of subjects with a deficient intake of these two vitamins is higher than that obtained in other studies on the free-living elderly<sup>10,17,21</sup>.

Moreover, if we take into account that alcohol abuse is a further factor known to adversely affect folate absorption<sup>22</sup>, in our study alcohol intake in institutionalized elderly males could affect the absorption of folate. In fact, 50% of the individuals have an intake of, folic acid, inferior to the recommended intake (P50: 195.89 µg and 198.07 µg, for males and females respective).

## Conclusion

To sum up, anaemia is not prevalent in institutionalized elderly subjects when iron intake is adequate.

**Table II**  
Ferritin, Iron, Haemoglobin and Hematocrit concentrations

	All subjects		Females	Males
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Mean ± SD
Serum Ferritin (ng/mL)	85.2 ± 25.2	253.0-8.0	64.3 ± 20.2	94.4 ± 27.9*
Serum Iron (µg/dL)	85.4 ± 34.0	184.0-14.0	82.0 ± 28.4	93.8 ± 40.7
Haemoglobin (g/dL)	14.3 ± 1.3	17.3-9.5	14.0 ± 1.2	14.8 ± 1.3
Hematocrit (%)	43.7 ± 6.3	80.0-27.0	43.8 ± 6.7	43.8 ± 5.4

\*  $P < 0.05$ .

This group has a diet with a high energy content and an increased risk of developing folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies. It would be necessary to adequately compose the menus given in the nursing homes, decreasing energy intakes, and supplying micronutrient rich foods or food fortification or the supplementation of intervention programs.

## References

- Rissanen PM, Laakkonen EI, Suntioinen S et al.: The Nutritional Status of Finnish Home-living Elderly People and the Relationship between Energy Intake and Chronic Diseases. *Age and Ageing*, 1996, 25:133-138.
- Munro HN, McGandy RB, Hartz SC et al.: Protein nutriture of a group of free-living elderly. *Am J Clin Nutr*, 1987, 46:586-592.
- Rosenberg IH and Miller JW: Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55:1237-1243.
- Bogden JD, Bendich A, Kemp FW, et al.: Daily micronutrient supplements enhance delayed hypersensitivity skin test responses in older people. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60:437-447.
- Dallman PR, Yip R and Johnson C: Prevalence and causes of anaemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr*, 1984, 39:437-445.
- Hoffman N: Diet in the elderly. *Med Clin North Am*, 1993, 77:745-756.
- Moreiras O, Carbajal A and Cabrera ML: La composición de los alimentos. Dpto. Nutr. Universidad Complutense de Madrid, 1996.
- Departamento de Nutrición: Universidad Complutense de Madrid. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Madrid, 1996.
- Gámez C, Ruiz MD, Artacho R, Puerta A and López C: Estado nutricional en hierro en ancianos institucionalizados: estudio de la ingesta e índices hematológicos. *Nutr Hosp*, 1998, XIII(2):81-84.
- Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras G and Ruiz-Roso B: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: EURONUT SENECA. Estudio en España. I. Estilo de vida, estado de salud, modelo dietético, hábitos alimentarios, valoración de la ingesta. *Rev Geriatr y Gerontol*, 1993, 28:209-229.
- Virtanen SM, Feskens EJM, Räsänen L et al.: Comparison of diets of diabetic and non-diabetic elderly men in Finland, The Netherlands and Italy. *Eur J Clin Nutr*, 2000, 54:181-186.
- Ortega RM, Redondo MR, Zamora MJ, López-Sobater AM, Andrés P and Encinas-Sotillos A: Balance energético y perfil calórico en ancianos obesos o con sobrepeso en comparación con los de peso normal. *Med Clin (Barc)*, 1995, 104:526-529.
- Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Nutrición y Obesidad 2000*, 2000, 3:285-299.
- Pérez Berbejal R, Moreno García N and Tuells Hernández J: Estimación del aporte energético y nutritivo de los menús ofertados en las residencias de tercera edad existentes en el área de Baix Vinalopo (Elche). *Nutr Clin*, 2000, XX:21-29.
- Portillo MP, Guijarro J, Martín M, Rozas E and Abecia C: Estimación del aporte energético y nutritivo de las dietas en una residencia de ancianos del País Vasco. *Nutr Clin*, 1996, 16:29-37.
- Charlton KE, Kruger M, Labadarios D, Wolmarans P and Aronson I: Iron, folate and vitamin B<sub>12</sub> status of an elderly South African population. *Eur J Clin Nutr*, 1997, 51:424-430.
- Olivares M, Hertrampf E, Capurro MT and Wegner D: Prevalence of anaemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *Eur J Clin Nutr*, 2000, 54:834-839.
- SENECA investigators, Longitudinal changes in iron and protein status of elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50(2):16-24.
- de Groot LCPGM, Beck AM, Schroll M and van Staveren WA: Evaluating the DETERMINE Your Nutritional Health Checklist and the Mini Nutritional Assessment as tools to identify nutritional problems in elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr*, 1998, 52:877-883.
- N.R.C. (National Research Council), Recommended Dietary Allowances 10<sup>th</sup> edn. Washington DC, National Academy of Sciences, 1989: 224-230.
- Quinn K and Basu TK: Folate and vitamin B<sub>12</sub> status of the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50:340-342.
- Jacobs P, Richards JDM and Ben-Arie O: The Coloured elderly in Cape Town - a psychosocial, psychiatric and medical community survey. *S Afr Med*, 1984, 65:16-18.

## Caso clínico

# Tratamiento dietético-nutricional en la enteritis rádica crónica.

## A propósito de un caso clínico complejo

A. Fernández de Bustos y A. M.<sup>a</sup> Pita Mercé

*Sección de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición Cuitat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

### Resumen

Presentamos un caso clínico de enteritis rádica crónica seguido durante 34 meses, cuyas características destacables son las siguientes:

Paciente de 60 años con adenocarcinoma de recto que requirió hemicolectomía izquierda (Hartmann), recibiendo tratamiento quimioterápico con fluoracilo y radioterapia externa (45 Gy), presentando 5 meses después episodios suboclusivos sugestivos de enteritis rádica, precisando un primer tratamiento quirúrgico con liberación de bridas.

La paciente presentó intolerancia progresiva a la alimentación oral y suplementos nutricionales, acompañándose de desnutrición severa, precisando nutrición parenteral (NP) y fluidoterapia por vía endovenosa requiriendo un segundo abordaje quirúrgico por persistencia del cuadro oclusivo, y practicándose resección de 70 cm de íleon terminal con anastomosis íleo-cólica. El estudio anatómo-patológico de la pieza fue confirmativo de enteritis rádica crónica, persistiendo con manifestaciones clínicas de suboclusión y alteraciones radiológicas compatibles con enteritis rádica en el intestino remanente.

El manejo dietético nutricional que recibió desde el ingreso fue nutrición parenteral exclusiva durante 3 meses, recibiendo fórmula con glutamina durante cuatro meses, asociándose, después de 79 días de reposo intestinal, dietas fórmulas (elemental con aminoácidos como fuente proteica y estándar) por vía oral y, disminuyendo progresivamente el número de perfusiones semanales, hasta conseguir la autonomía nutricional después de 10 meses de NP, cubriendo totalmente sus necesidades nutricionales por vía digestiva. Posteriormente, se estableció pauta mixta con dietoterapia con buena tolerancia, normalizándose el estado nutritivo, alcanzando el peso previo a su enfermedad, mejorando la radiculitis rádica y los parámetros bioquímicos.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:226-231)

Palabras clave: Dieta Elemental. Dietoterapia. Enteritis rádica crónica. Glutamina. Nutrición parenteral domiciliaria.

**Correspondencia:** A. Fernández de Bustos.  
Sección de Nutrición Clínica y Dietética.  
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n.  
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.  
Correo electrónico: apita@csb.scs.es

Recibido: 21-XI-2002.  
Aceptado: 30-XII-2002.

### DIETETIC-NUTRITIONAL TREATMENT IN CHRONIC RADIATION ENTERITIS. APROPOS OF A COMPLEX CLINICAL CASE

#### Abstract

We present a clinical case of chronic radiation enteritis, with follow-up over 34 months, the main features of which were as follows:

A 60-year-old female patient with adenocarcinoma of the rectum who required a left hemicolectomy (Hartmann), receiving chemotherapy with fluorouracil and external radiation therapy (45 Gy), presenting sub-occlusive episodes five months later that required a first surgical treatment with release of adhesive bands suggesting radiation enteritis.

The patient presented progressive intolerance to oral feeding and nutritional supplements, accompanied by severe malnutrition, requiring parenteral nutrition (PN), endovenous fluid therapy and requiring a second surgical intervention due to persistence of the occlusive condition, with resection of 70 cm of the terminal ileum with ileum-colon anastomosis. The pathological analysis of the segment confirmed chronic radiation enteritis, persisting with clinical manifestations of sub-occlusion and radiological alterations compatible with radiation enteritis on the remaining intestine.

The dietetic and nutritional management following admission was exclusive parenteral nutrition for 3 months, receiving formula food with glutamine for four months, associated, after 79 days of intestinal rest, with oral formula diets (Basic formula with amino acids as protein source and Standard diet) and with a gradual reduction in the number of weekly infusions until nutritional autonomy was restored after 10 months with PN, with her nutritional needs being covered completely by the digestive route. Subsequently, a mixed regime was established combining diet therapy with good tolerance and normalization of the nutritional status with a return to weight prior to illness and an improvement in radiation enteritis and biochemical parameters.

(*Nutr Hosp* 2003, 18:226-231)

Keywords: Basic Diet. Chronic radiation enteritis. Diet therapy. Glutamine. Parenteral nutrition at home.

## Introducción

Entre las terapias antineoplásicas, la radioterapia (RDT) ocupa un lugar importante, bien como primera opción o coadyuvante al tratamiento quirúrgico, pudiendo producir toxicidad aguda y crónica sobre tejidos no tumorales.

La radiación sobre el área pélvica afecta especialmente a las células epiteliales intestinales produciendo además, vasculitis y lesiones linfáticas relacionadas directamente con la dosis recibida (mayor frecuencia a partir de 45 Gy), y con otros factores como quimioterapia concomitante, fijación intestinal por cirugía previa, desnutrición y predisposición personal<sup>1-2</sup>. Estas lesiones se traducen en fibrosis, necrosis, estenosis y fístulas<sup>3</sup> que dan lugar a cuadros suboclusivos y oclusión completa, precisando actuación médica urgente ya que pueden acompañarse de trastornos hemodinámicos, siendo frecuente la indicación quirúrgica para reseca las zonas estenóticas responsables de la persistencia del cuadro.

La intolerancia alimentaria relacionada con dolor abdominal, náuseas y vómitos acompañadas o no de diarrea conducen a pérdida de peso y desnutrición severa, siendo necesario el soporte nutricional con nutrición parenteral (NP)<sup>4</sup> como única posibilidad de nutrición. La NP de forma prolongada y exclusiva tiene complicaciones colaterales graves, siendo las principales atrofia intestinal, sepsis y hepatopatía.

La nutrición enteral con fórmulas definidas siempre que se constate estabilidad clínica e intestino funcional, puede ser una alternativa válida a la NP, toda vez que al ejercer un efecto trófico sobre la mucosa intestinal y mejorar el flujo hepatotrófico y esplácnico permiten la disminución en el aporte de NP. Su índice de complicaciones es mucho menor. La eficacia de estas dietas es igual que cuando son administradas por vía oral siendo mejor aceptadas por las características organolépticas y por que los pacientes no son portadores de sonda nasogástrica.

Si la tolerancia digestiva persiste podría pensarse en algunos alimentos naturales como parte de la nutrición.

Dada la escasez de trabajos en clínica sobre el tratamiento nutricional de la enteritis radica crónica especialmente tratados por vía digestiva, creemos interesante la presentación de este trabajo que combina diferentes modalidades de soporte nutricional incluyendo los alimentos naturales en algún momento de su evolución.

### Presentación del caso clínico

T.M.H. Mujer de 60 años de edad, nos es remitida en agosto de 1999 para valorar necesidad de soporte nutricional domiciliario con NP por presentar desnutrición severa, trastornos hidroelectrolíticos e intolerancia progresiva a la alimentación que había requerido dos ingresos hospitalarios para nutrición con NP, cumpliendo criterios de fallo intestinal.

Los antecedentes patológicos y el tratamiento recibido se describen en la tabla I.

Pendiente de ingreso, acude el día 4 de octubre

1999 al servicio de urgencias con suboclusión intestinal y trastornos electrolíticos, siendo rehidratada e ingresada en el servicio de cirugía, instaurándose tratamiento con NP a través del catéter del que era portadora (Port-a-Cath), resolviéndose la suboclusión con tratamiento médico.

Su situación al ingreso era la siguiente: paciente caquética; con talla de 162 cm, peso 37 kg, IMC 14,2 kg/m<sup>2</sup>; (peso previo enfermedad 62 kg · IMC 23,6 kg/m<sup>2</sup>), con radiculitis rádica diagnosticada por electromiograma, acompañada de dificultades de deambulación, sin edemas ni parestesias en extremidades.

Los parámetros analíticos se expresan en la tabla II.

Se intentó la alimentación por vía digestiva confirmando intolerancia por náuseas y vómitos que obligaron a mantener NP. Ante la persistencia del cuadro suboclusivo confirmada mediante *TAC abdominal* que indica bridas y lesiones sugestivas de ERC con distensión gástrica y de diversas asas yeyunales. El *tránsito digestivo* puso en evidencia una estenosis ileal por lo que se decide *abordaje quirúrgico* que se efectúa el día 8 de noviembre 1999. Como hallazgos operatorios se constata gran dilatación de las asas yeyunales, y adherencias del resto de las asas. Se realiza lisis de bridas y resección de 70 cm de intestino delgado a nivel ileal, con anastomosis término-terminal, quedando, un intestino remanente de 160 cm de yeyuno e íleon con válvula ileocecal (VIC), colon ascendente, y transversal hasta colostomía en fosa ilíaca izquierda. El estudio anatomopatológico de la pieza informó de fibrosis marcada a nivel de la subserosa y serosa y, adherencias de asas, compatibles con ERC.

Las consecuencias constituyen un caso clínico de síndrome de intestino corto (SIC). Sin complicaciones posteriores se traslada a nuestro servicio para control clínico-nutricional.

Las exploraciones complementarias posteriores confirman la persistencia rádica:

*Fibrogastroscopia*: hernia de hiato mínima. *Enema opaco*: colon ascendente, transversal y parte de colon descendente normal. Se sobrepasa VIC, siendo el íleon terminal normal. *RX simple de abdomen*: distensión abdominal y niveles hidroaéreos.

*Tránsito de intestino delgado*: tránsito intestinal lento con asas dilatadas, edematosas, con importante atonía, pliegues conservados e íleon terminal de calibre normal. Dificultad de concretar zona estenosada responsable de crisis suboclusivas.

*Colonoscopia* a través de colostomía: áreas mínimas eritematosas sugestivas de angiodisplasia por radioterapia, sin signos de sangrado, no siendo posible la intubación de VIC.

### Tratamiento nutricional

Ante la persistencia del cuadro suboclusivo se mantuvo NP diaria variando la fórmula según la situación clínica, las pérdidas digestivas y parámetros analíticos. Desde noviembre de 1999 hasta el alta hospitalaria (4 de febrero de 2000) recibió una solución de aminoácidos con glutamina (Glamin, laboratorios

**Tabla I**  
*Cronograma de antecedentes y tratamiento recibido*

10/8/96	Abdomen agudo			Dieta absoluta
12/8/96	I. quirúrgica: colectomía subtotal (Hartmann) y apendicectomía	Hallazgos: perforación de sigma	A.P.: ADC de colon. Infiltrante. Estadio: Dukes B T4 N0 M0	Dieta oral
4/9/96	Oncología	QMT. 5 fluorouracilo	Leucopenia por toxicidad farmacológica	
12/11/ a 19/12/96	RDT pélvica externa	45 Gy totales. 1,8 Gy/sesión		Dieta oral
5/97	Crisis suboclusivas	Distensión abdominal, náuseas vómitos	Trat. médico	Dieta oral
19/6/97	Crisis suboclusiva	Suboclusión por adherencias, y RDT externa	Trat. médico (no resolutivo)	NPT
23/6/97	Tratamiento quirúrgico	Plastrón mesogástrico y pelvis engloba todas las asas de I.D y dilatación en las 2-3 primeras	No anastomosis. Liberación de asas sin seccionar ni abrir ninguna de ellas	Postoperatorio: cuadros suboclusivos. Resueltos espontáneamente Dieta oral
9/7/97	TGED	Asas yeyunales con dilatación, hipotonía, tracción de alguna. Pliegues engrosados	Diagnóstico: enteritis rádica crónica (ERC)	Pérdida de peso e intolerancia alimentaria. Dieta oral
4/98	Control	Desnutrición y pérdida peso	ERC	Dieta oral
7/98	ingreso	Desnutrición y pérdida de peso	ERC	NPT y d. oral
5/99	ingreso	Desnutrición, trastornos hemodinámicos	ERC	NPT y d. oral. Peso 48,6 kg
7/99	Control	Desnutrición severa, vómitos, diarreas, trastornos hemodinámicos. Alteración perfil hepático. Intolerancia alimentaria	ERC	Dietas poliméricas sin fibra. Intolerancia. Remiten para valoración

ADC: adenocarcinoma; RDT: radioterapia externa.

Fresenius), con un aporte de nitrógeno de 14 a 16 g día; glucosa 250 a 300 g/día; lípidos (Clinoleic laboratorio Baxter) 50 g/día (requiriendo un volumen de 3.000-3.100 ml según las pérdidas digestivas).

Los electrólitos vitaminas y minerales se aportaron diariamente también según necesidades: Sodio 200-250 mEq; Potasio 60-100 mEq; calcio 8 mmol; magnesio: 8 mmol; fosfato: 20 mmol; selenio: 100; zinc: 6-9 mg, cromo, manganeso, molibdeno, con vitaminas a dosis estándares (1 ampolla de Cernevit/día).

Después de 79 días de NP exclusiva, presentaba buen estado general y estabilidad clínica decidiéndose iniciar nutrición por vía oral con dieta elemental (Elemental 028 Extra<sup>®</sup> laboratorio SHS) asociándose posteriormente die-

ta polimérica estándar (Isosource standard<sup>®</sup> laboratorio Novartis). El volumen inicial fue de 250 ml día con buena tolerancia metabólica y digestiva lo que permitió un aumento rápido (500 ml de volumen cada 3-4 días) y una disminución del número de perfusiones semanales pasando progresivamente de 7 a 4 al alta hospitalaria de las cuales solo 2 perfusiones contenían lípidos.

Por vía oral además se administró el agua, infusiones y soluciones de rehidratación. La energía diaria tolerada fue 1.000 kcal de dieta estándar y 860 kcal de dieta elemental. Las pérdidas por colostomía se estabilizaron en una media diaria de 1.500 ml.

Previamente al alta, dos familiares de la paciente fueron adiestrados en los cuidados de la NP a domici-

**Tabla II**  
Evolución de parámetros analíticos

Parámetro	Ingreso	Cirugía	Alta hospitalaria	Stop NPD julio/2000	mayo/2001	mayo/2002
Glucosa mmol/l.....	4,8	6,1	5,66	5,2	505	5,2
Sodio mmol/l.....	134	129	140	140	142	137
Potasio mmol/l.....	3,8	4,41	4,26	4,69	4,98	5,03
Calcio mmol/l.....	1,98	2,15	2,36	2,38	2,46	2,59
Fosfato mmol/l.....	–	1,3	1,3	1,27	1,15	1,26
Albúmina g/l.....	33	31	36	44	48	51
ALT µkat/l.....	0,6	2,29	2,11	0,92	0,55	0,61
AST µkat/l.....	0,9	–	0,74	0,88	0,55	0,56
PCR mg/l.....	–	–	–	–	< 3	< 3
Leucocitos.....	2.420	2.190	2.190	2.830	3,49	3,32
Hemoglobina g/l.....	12,5	11	10,7	12,19	129,2	130,4
Hierro mmol/l.....	23	–	7	15	–	–
Ferritina µg/l.....	119,4	168	635,3	178,6	–	–
Folatos µmol/l.....	11,9	–	20	42,62	33,98	–
Cobalaminas mmol/l.....	1.052	–	8.702	458	498,2	–
Magnesio mmol/l.....	0,52	0,62	0,66	0,69	0,61	0,73
CEAµg/l mmol/l.....	5,2	–	–	–	–	5,18

lio (NPD): manejo aséptico del catéter y bolsa nutritiva, parámetros a controlar, síntomas por los que contactar con nuestro servicio y tratamiento farmacológico. El peso al alta hospitalaria fue de 47.200 kg con IMC de 18 kg/m<sup>2</sup>.

Ambulatoriamente continuó la reducción del número de perfusiones de NPD pasando a 3 semanales, 1 solamente con lípidos, y a 2 el último mes. Se suspendió definitivamente la NPD el 14 de julio/2000. El aporte de nitrógeno osciló entre 9 y 12 g, la glucosa se mantuvo en 200 g y 50 g de lípidos (el día que correspondía). Los iones, vitaminas y oligoelementos se administraron a dosis estándar excepto el selenio y el zinc que siguieron su pauta habitual.

Siguió la pauta de dietas fórmula poliméricas y elemental igual que en hospitalización, tolerando un aporte energético medio con dieta elemental de 1.136-1.290 kcal/día y de dieta estándar entre 1.136-1.250 kcal/día siendo el total entre 2.300-2.500 kcal/día sin presentar vómitos ni distensión abdominal.

Cuando se suspendió la NP su peso es de 58.600 kg con IMC de 23 kg/m<sup>2</sup>. Las pérdidas digestivas oscilaban entre 1.600 cc y 2.300 cc día siendo su estado subjetivo de bienestar.

#### Alimentación con dieta oral

La estabilidad clínica nos animó a iniciar la dieta oral, muy testimonial al inicio manteniendo las dietas fórmula para garantizar el estado nutricional. La progresión fue lenta para confirmar la tolerancia digestiva. El cronograma se presenta en la tabla III.

Hasta el 19 de febrero 2001 realiza una comida diaria de sémola de arroz o de maizena con merluza hervida y desmenuzada o clara de huevo cocido con una cucharada de aceite de oliva crudo, y dos tomas de cereales dextrinados sin gluten. Se introduce leche especial baja en

lactosa y una ración de pasta de sopa sin gluten hervida con caldo vegetal colado, o pasta alimenticia sin gluten (15% proteico) aliñada con queso seco rallado.

El fraccionamiento de la dieta se hizo en 4 comidas diarias, siguiendo el modelo:

*Desayuno:* leche baja en lactosa (Président<sup>®</sup>) con cereales dextrinados.

*Media mañana:* zumo de manzana o 2 galletas sin gluten.

*Comida:* sémola de arroz con merluza hervida, pasta con queso rallado o sopa de pasta pequeña con caldo vegetal y clara de huevo cocido.

*Cena:* leche especial baja en lactosa con maizena y clara de huevo o sémola de arroz con pescado hervido.

Durante los meses de abril y mayo aumentó el número de ingestas a cinco comidas diarias añadiéndose leche baja en lactosa con cereales en la merienda. Todos fueron bien tolerados siendo posible a partir del mes de junio, una ampliación de alimentos y cambios en el cocinado.

*Proteínas animales:* pechuga de pollo, gambas y pescadilla a la plancha no triturados, huevo completo en forma de tortilla, jamón curado magro.

*Féculas y cereales:* patata y zanahoria en puré con aceite de oliva crudo, arroz hervido y en sopa, pan y galletas sin gluten.

*Fruta* en almíbar (melocotón) y cruda: plátano y pera maduras.

La tolerancia y la satisfacción de la paciente han sido alentadoras permitiendo al final del primer año sin NP una variabilidad de alimentos que permite ingestas más completas.

Mantiene cinco comidas diarias con un aporte energético calculado de aproximadamente 1.500 calorías y 60 g de proteínas por día. La suplementación nutricional se fija en 1.000 kcal de fórmula estándar y 430 kcal de fórmula elemental diarias.

## Discusión

Existen pocas referencias en la literatura internacional sobre tratamiento nutricional en la ERC tanto en artículos originales como en descripción de casos clínicos, especialmente cuando se trata del manejo por vía digestiva<sup>5</sup>.

En el caso que presentamos hay varios aspectos que nos parecen remarcables que vamos a exponer a continuación. En primer lugar, se trata de una persona con una longitud de ID previa muy escasa, aunque el segmento resecado no tiene una longitud muy fiable dado la retracción y fibrosis que presentaba, y asimismo es conocida la menor longitud en mujeres y la variabilidad interindividual.

Otro aspecto interesante es que a pesar de la resección ileal, el ID remanente o parte del mismo presenta características de ERC, valorado por clínica y confirmado por exploraciones complementarias, circunstancia poco frecuente, pero descrita dadas las dificultades para delimitar con precisión la zona afectada.

El manejo nutricional de nuestra paciente consistió en nutrición artificial exclusiva con NP mientras persistió el síndrome oclusivo y después de la intervención quirúrgica hasta que se inició la fase de adaptación intestinal. La elección de una solución de

aminoácidos con glutamina la hicimos de forma empírica por las siguientes razones: a) posible efecto preventivo sobre la translocación bacteriana citado en algunos estudios<sup>6-7</sup>, no siendo concordante en otros<sup>8</sup>; b) aumento en la altura y en el número de vellosidades<sup>9</sup>, y c) posible efecto preventivo de la atrofia intestinal del intestino sano<sup>10-11</sup>, si es que hubiere. No se contó con la mejora de las lesiones rápidas. Esta solución sólo fue administrada durante la hospitalización (4 meses) no siendo posible ambulatoriamente (5,5 meses) por falta de disponibilidad en el hospital de origen.

Después de un periodo de tiempo superior a un mes sin presentar distensión abdominal ni síndrome nauseoso se decide iniciar nutrición por vía oral, escogiendo una dieta fórmula basada en una solución de aminoácidos libres como fuente nitrogenada por varios motivos: potencial ventaja en la absorción de L-aminoácidos comparando con proteína completa en esta situación<sup>12</sup>, experiencia personal positiva en otros casos de ERC sin cirugía, tolerancia a infusiones azucaradas.

La buena tolerancia a la dieta elemental no justificó la asociación de dietas específicas sin grasa proponiéndose dieta polimérica estándar. No se indicó fórmula con glutamina por que se administraba con la NP.

Después de suspender la NPD mantuvo buen estado general y tolerancia digestiva, lo que nos animó a

**Tabla III**  
*Cronograma de alimentación con dieta oral*

<i>Fecha</i>	<i>Alimento</i>	<i>Nº de tomas</i>	<i>Técnica culinaria</i>	<i>Tolerancia</i>
24/7/00	Cereales sin gluten	1	Agua con azúcar	Buena
20/8/00	Zumo de manzana	2	Comercial	Buena
19/10/00	Cereales sin gluten	2	Agua con azúcar, caldo vegetal colado con sal	Buena
11/00	Sémola de arroz y tapioca con 1 clara de huevo o 100 g de merluza con 1 cucharada de aceite crudo	1	Hervido. Incorporado a la sopa, desmenuzado o triturado	Buena
12/00	Leche sin lactosa	2	Dilución estándar con los cereales sin gluten	Buena
19/12/00	Pasta alimenticia sin gluten, 15% proteico	1	Hervida con aceite crudo y hierbas aromáticas en polvo	Buena
19/2/01	Leche especial baja en lactosa	1	Con los cereales sin gluten. Saborizada con café soluble	Buena
3/01	Galletas sin gluten	2		Buena
	Queso seco rallado	1	Espolvoreado en la pasta sin gluten	Buena
4-5/01	Leche especial baja en lactosa	2	Con los cereales sin gluten saborizada con café soluble y cacao bajo en grasas	Buena
6/01	Proteínas animales: pechuga de pollo, gambas y pescadilla	1	Plancha (no triturado)	Buena
7/01	Féculas y cereales: patata y zanahoria. Pan sin gluten	1	Puré con aceite de oliva crudo	Buena
	Otros alimentos: huevo completo Jamón curado Arroz Melocotón en almíbar Plátano y pera maduros	1	Tortilla  Hervido con pescado  Crudo y pelado	Buena

introducir dieta oral con alimentos convencionales<sup>13</sup>.

Basándonos en trabajos previos sobre absorción de nutrientes por vía digestiva en SIC con remanente sano<sup>14-16</sup> esta paciente tendría unas pérdidas energéticas por heces de aproximadamente del 30% de la energía ingerida, por lo que en aquel momento la alimentación oral no sería suficiente para cubrir sus necesidades, pero la planteamos como pauta mixta<sup>17</sup>.

Son varios *los factores determinantes* en el éxito de la pauta: 1) a actitud positiva personal y capacidad de registrar diariamente su situación clínica, ingestas sólidas y líquidas, pérdidas por heces y orina, además de contar con un entorno de ayuda; 2) el planteamiento del tratamiento farmacológico adecuado y sustitutivo de vitaminas y minerales; 3) trabajar en el contexto de un equipo multidisciplinar que valore íntegramente la situación clínica y nutricional, plantee el seguimiento domiciliario y cuente con la figura de un dietista especializado; 4) definir previamente los objetivos de la pauta, sopesando la conveniencia/riesgo, y 5) seleccionar alimentos y técnicas culinarias que precisen menor trabajo digestivo.

La integración de la persona en su entorno socio-familiar y el satisfacer sus gustos y hábitos alimentarios previos, son factores tan importantes que bien merecen ser considerados.

En nuestra paciente, la dieta oral al inicio fue testimonial, la progresión lenta, no proponiendo ningún alimento nuevo sin confirmar la tolerancia de los anteriores. El tiempo que ha durado la progresión alimentaria ha sido de 6 meses (tiempo superior al habitual en SIC de otra etiología). Seguimos también las recomendaciones internacionales de la dieta en el SIC: exclusión de lactosa y fibra insoluble. Control y exclusión de oxalatos alimentarios, Reducción relativa de grasa saturada. Alto contenido energético y proteico. Fraccionamiento en 6 o más ingestas de poco volumen. El gluten fue excluido empíricamente por una posible alergia que presentaba anteriormente sustituyéndose por productos sin gluten con un contenido proteico similar al de los alimentos convencionales.

Las preparaciones culinarias han sido sencillas pero variadas con buena tolerancia a la diversificación de los alimentos. La masticación ha sido un factor muy satisfactorio.

La buena tolerancia digestiva puede explicarse parcialmente por que entre sus secuelas no puede figurar la rectitis rádica generadora siempre de tenesmo rectal y malestar digestivo, además, las pérdidas por heces son recogidas por la colostomía.

Por aumento en febrero de 2001 de pérdidas fecales se confirmó sobrecrecimiento bacteriano con breath fest iniciándose tratamiento con metronidazol lo que permitió la estabilización en límites esperables (1.500-1.800 ml día). La diuresis oscila entre 1.200-1.500 ml diarios.

Han mejorado notablemente las alteraciones neurológicas carenciales o rádicas, continua precisando tratamiento farmacológico del sobrecrecimiento bacteriano, preventivo de la osteoporosis (densitometría

ósea), y suplementación multivitamínica/mineral incluyendo vitamina B<sub>12</sub> por vía parenteral.

La situación actual (mayo 2002) es la siguiente sensación subjetiva de bien estar, peso 60,8 kg; IMC 23,5 kg/m<sup>2</sup>, pérdidas por colostomía media de 1.400 ml día; diuresis 1.335-1.660 ml día; suplementación nutricional 1.000 kcal de dieta estándar y 645 kcal de dieta elemental e ingestas sólidas tal como se describió previamente.

Para concluir consideramos que la ERC es una entidad compleja que precisa tratamiento específico. La persistencia de lesiones rádicas, y el seguimiento de la enfermedad de base, aconsejan controles periódicos con valoración clínica, determinaciones analíticas y exploraciones complementarias que confirmen el estado físico y nutricional.

## Referencias

1. Miller AR, Martenson JA, Nelson H y cols.: The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 1999, 43:817-825.
2. Forbes A: Radiation enteritis en: Nightingale(ed) Intestinal failure. G M M. London, 2001: 141-152.
3. Dubois A y Earnest DL: Radiation enteritis and colitis. En: Feldman M, Sharschmidt BF, Sleisenger MH (eds.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1998: 1696-1707.
4. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JV y Kelly Darlene G: Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:662-666.
5. Satman S: Chronic radiation enteritis: Women's food tolerance after radiation treatment for gynecologic cancer. *J Am Diet Assoc*, 2000, 100:941-943.
6. Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD y cols.: Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J Surg Res*, 1990, 48:1-5.
7. Van Der Hulst, RR WJ, von Meyenfeldt MF, Arends J-W y cols.: Glutamine and the preservation of gut integrity. *The Lancet*, 1993, 341:1363-1366.
8. MacArdle AH: Protection from radiation injury by elemental diet: does added glutamine change the effect? *Gut*, 1994, 35 (1 Suppl):60-64.
9. Campos FG, Waitzberg DL, Mucirino DR y cols.: Protective effects of glutamine diet on acute actinic enteritis. *Nutr Hosp*, 1996 XI(3):167-177.
10. Ersin S, Tuncyurek P, Esassolak y cols.: The prophylactic and therapeutic effects of glutamine and arginine-enriched diets on radiation-induced enteritis in rats. *J Surg Research*, 2002, 89:121-125.
11. Silver C: The use of elemental diets in radiation enteritis en: Bounous (ed) Uses of elemental diets in clinical situations. *CRC Press Boca Ratón*, 1993: 121-134.
12. Bines J, Francis D y Hill D: Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: impact of amino acid-based complete infant formula. *J Pediatric Gastroenterol Nut*, Vol N° 2. February 1998: 123-128.
13. Criado MT, de Juan P, Hillman N, Koning A, del Olmo D y Vázquez C: Manejo nutricional en la enteritis rádica: a propósito de un caso. *Nutr Hosp*, 1999 XIV (3):138-141.
14. Jeppesen PB y Mortensen PB: Dietary treatment of patients with a sort bowel en: Nightingale(ed) Intestinal failure. G M M. London, 2001: 393-404.
15. Norddgaard I y Hansen BS: Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceed. *Am J Clin Nutr*, 1996, 64:222-231.
16. Rodrigues CA, Lennard Jones JE, Thompson DG y Farthing MJ: Energy absorption as a measure of intestinal failure in the short bowel syndrome. *Gut*, 1989, 30:176-183.
17. Messing B, Pigot F, Rongier M, Morin MC, Ndeindoum V y Rambaud JC: Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1991, 100:1502-1508.

# FORMACIÓN CONTINUADA A DISTANCIA EN NUTRICIÓN Y SALUD

## CURSO 2003-2004

### CURSOS DE POSTGRADO

(dirigidos a diplomados y licenciados universitarios)

Nutrición, Dietética, Dietoterapia (9ª edición)  
Alimentos: composición y propiedades (5ª edición)  
Nutrición y Salud Pública (4ª edición)  
Alimentación Hospitalaria (1ª edición)  
Nutrición y Obesidad (6ª edición)  
Nutrition and Obesity (4<sup>th</sup> edition)

*Estos cursos vienen siendo acreditados por la Comisión de Formación  
Continuada del Sistema Nacional de Salud*

### CURSO SUPERIOR EN ALIMENTACIÓN Y SALUD

Título propio de la Universidad de Navarra  
(dirigido a diplomados y licenciados universitarios)

### CURSO DE EXTENSIÓN UNIVERSITARIA ALIMENTACIÓN SALUDABLE

(no se requiere titulación universitaria)

### CARACTERÍSTICAS GENERALES

Actividades de apoyo y tutorías personalizadas  
Diploma expedido por la Universidad de Navarra  
Plazas limitadas y matrícula abierta desde el 5 de mayo de 2003

### INFORMACIÓN

Formación Continua a Distancia en Nutrición y Salud  
Edificio de Ciencias  
Universidad de Navarra  
c/ Irunlarrea, s/n  
31008 Pamplona - ESPAÑA

Tlfs. +34 948 425 665 (directo) y 425 600 (Ext. 6551/6432)

Videoconferencia: +34 948 198 048. Fax: +34 948 425 649

[nutdist@unav.es](mailto:nutdist@unav.es) • [www.unav.es/fcdns](http://www.unav.es/fcdns)



Universidad  
de Navarra