

Editorial

Apuntes sobre la alimentación en la época de Cervantes

M. Farriol

Jefe de Sección del Centro de Investigaciones Bioquímicas y Biología Molecular (CIBBIM). Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

En el cuarto centenario de la publicación del Quijote me tomo la libertad de apartarme de mi línea científica habitual para atisbar, brevemente, en el mundo de la alimentación cervantina y de paso en alguna que otra imagen editorial.

Don Quijote se edita en castellano en 1605, y dado su éxito se traduce al inglés en 1612 (Thomas Shelton) y al francés en 1614 (César Oudin). En este punto, es el bachiller Sansón Carrasco quien nos habla, ya en esa época, de la importancia de la difusión internacional: *Que tengo para mí que el día de hoy están impresos más de doce mil de tal historia; si no, dígalo Portugal, Barcelona y Valencia, donde se han impreso; y aun hay fama que se está imprimiendo en Amberes, y a mí se me trasluce que no ha de haber nación ni lengua donde no se traduzga* (Cap. III, 2ª parte). Eso sí, considera que la traducción debe hacerse sólo a los idiomas importantes. En la otra parte del libro Don Quijote dice: *Me parece que el traducir de una lengua en otra, como no sea de las reinas de las lenguas, griega y latina, es como quien mira los tapices flamencos por el revés* (Cap. LXII, 2ª parte). Asimismo en dicho capítulo afronta como editar y pregunta en la librería: *Pero dígame vuesa merced: este libro ¿imprímese por su cuenta, o tiene ya vendido el privilegio a algún librero?* ¿Son todos estos, los precedentes de nuestro “factor de impacto”? Y porque no hablar de la autocita, dígase *El curioso impertinente* o *Rinconete y Cortadillo* en el capítulo XLVII de la primera parte de Don Quijote.

Hablando ya de la alimentación y de la importancia de los costes, da cuenta Cervantes en el primer punto y aparte: *Una olla de algo más vaca que carnero, salpicón las más noches, duelos y quebrantos los sábados, lantejas los viernes, algún palomino de añadidura los domingos, consumían las tres partes de su hacienda*. Vemos que en este apartado ya hay una gran afinidad de pensamiento con la corriente economicista de los siglos venideros.

Correspondencia: Dra. M. Farriol
Centro de Investigación Bioquímicas
y Biología Molecular (CIBBIM).
Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.
mfarriol@vhebron.net

Recibido: 26-XII-2004.
Aceptado: 15-I-2005.

A continuación nos preguntamos: ¿Hay en su obra escrita puntos de contacto con la “dieta mediterránea”? Si consideramos a Grecia como la cuna de nuestra civilización, leemos las recomendaciones de Platón (siglo IV, a.C.). Sus ideas filosóficas están imbuidas por la moderación y según él una dieta sana consiste en consumir, preferentemente, cereales, legumbres, fruta, leche, miel y pescado, poca carne cocinada y el vino bueno también en poca cantidad (PK Skiadas; 2002).

En el Siglo de Oro, no tenemos constancia de que existan “recomendaciones” filosóficas similares y en la composición de la dieta solo mandan los maravadíos. En esos tiempos los hábitos alimentarios en España dependían estrictamente, del estrato social. Mientras el rey Carlos I se hacía famoso por sus desmanes en la mesa, los hidalgos tenían una despensa acorde a su riqueza y los pobres imaginaban que comían. El mismo Miguel de Cervantes pasa de la mesa próspera de la ciudad de Sevilla a la indigencia en la cárcel de Argel. Comer era una cuestión de supervivencia y, por ende, en el Quijote se citan los platos y vinos de la época.

La cocina de los hidalgos, con cierto poder adquisitivo, tiene en la “olla podrida” su plato estrella. Elaborada según la riqueza del amo, podía contener: gallina, capón, conejo, carnero, jamón, chorizo, tocino fresco, ajos cebollas y garbanzos. El cocinero real Francisco Martínez Montañón, aconsejaba utilizar los siguientes ingredientes: gallina, vaca, carnero, tocino magro y demás volatería (palomas, perdices, zorzales), cerdo, longaniza, salchichas, liebre y morcillas con las verduras, berzas, nabos etc. Como dice Sancho Panza *“Aquel platonazo que está mas adelante vahando me parece que es olla podrida, por la diversidad de cosas que en tales ollas podridas hay, no podré dejar de topar con alguna que me sea de gusto y provecho”* (Cap. XLVII, 2ª parte).

Pero el estilo de vida de la realeza, no es plato común de pícaros, ladrones, vagos y pobres de solemnidad que van a los conventos y posadas en busca de un cuenco de “sopa boba”. Así a Don Quijote en la venta le dan para cenar *“una porción del mal remojado y peor cocido bacallao y un pan tan negro y mugriento como sus armas”* (Cap. II, 1ª parte) y fi-

naliza con una glosa al mondadientes que ayuda a disimular un nulo condumio, “*Miserable del bien nacido que va dando pistos a su honra, comiendo mal y a puerta cerrada, haciendo hipócrita al palillo de dientes con que sale a la calle después de no haber comido cosa que le obligue a limpiárselos*” (Cap. XLIV, 2ª parte).

¿Qué lugar ocupa la cocina del Siglo de Oro en la dieta mediterránea? El primer estrato económico del país, la nobleza y los altos cargos eclesiásticos consumen ingentes cantidades de carne y por ello, habitualmente padecen gota. El segundo estrato constituido por caballeros, artesanos pudientes, comerciantes etc. tenían menores dispendios culinarios lo que aboca forzosamente a una alimentación más equilibrada en la que abundaban las verduras y las legumbres. El tercer estrato, muy numeroso y con pocos caudales, ayunaba más o menos en función a su pobreza.

En esos siglos, los antecedentes dietéticos con relación a la dieta mediterránea parecen estar cercanos a la ingesta de la clase media de la época, con salvedades. Se perfila ya dicha dieta como un consumo abundante de pasta, arroz, verduras, legumbres, fruta, pescado, pan negro, poca carne, especies como el ajo, orégano y un poco de vino. Podemos consultar recetas de la época en los libros de Lorenzo Díaz (Alianza Ed.) o Inés Chamorro (Ed. Herder), entre otros. Su análisis nos demuestra que usaban poca leche de vaca y bastante más su derivado, el queso. Si hacían abundante uso de la leche de almendras; alto consumo de frutos secos, sobre todo almendras, avellanas, pasas y piñones, mucha miel, menor cantidad de azúcar y, sobre todo, abundantes especies.

Sabemos que la bondad de la dieta mediterránea viene reforzada por la propia tecnología culinaria que favorece su degustación y la digestión. Así vemos que en dichos tratados de cocina predominan los hervidos mientras que las frituras suelen hacerse con alimentos que llevan grasa animal. El aceite de oliva se usa menos. Probablemente este ingrediente debía ser más escaso y se necesitaba también en los candiles de luz, además de la cera.

Pero ¿qué otros aspectos nutricionales aparecen en El Quijote? Algunos nos parecen especialmente relevantes: el ayuno — presente perpetuo en el relato —, la limpieza, la masticación, la dieta hiperproteica y como complemento final el sueño.

Dice Don Quijote de Sancho Panza: *Verdad es que cuando él tiene hambre, parece algo tragón, porque come apriesa y masca a dos carrillos; pero la limpieza siempre la tiene en su punto y en el tiempo que fue gobernador aprendió a comer a lo melindroso: tanto, que comía con tenedor las uvas y aun los granos de granada* (Cap. LXII, 2ª parte).

¿Cómo no hablar de la importancia del entorno? *Fueronse a comer y la comida fue tal como don Diego había dicho en el camino que la solía dar a sus convidados: limpia, abundante y sabrosa; pero de lo que más se contentó don Quijote fue del maravilloso silen-*

cio que en toda la casa había, que semejaba un monasterio de cartujos (Cap. XVIII, 2ª parte).

De cómo reavivar a un moribundo y la importancia de la proteína, da cuenta el ama al hablar con Sansón Carrasco de Don Quijote: *La segunda vino en un carro de bueyes, metido y encerrado en una jaula, adonde él se daba a entender que estaba encantado; y tenía tal el triste, que no le conociera la madre que le parió, flaco, amarillo, los ojos hundidos en los últimos camaranchones del cerebro; que para haberle de volver algún tanto en sí, gasté más de seiscientos huevos, como lo sabe Dios y todo el mundo, y mis gallinas, que no me dejan mentir* (Cap. VII, 2ª parte).

Finalmente pone en boca de Sancho Panza la loanza del sueño: *Solo entiendo que, en tanto que duermo, ni tengo temor, ni esperanza, ni trabajo, ni gloria; y bien haya el que inventó el sueño, capa que cubre todos los humanos pensamientos, manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío, frío que templó el ardor, y, finalmente, moneda general con todas las cosas se compran, balanza y peso que iguala al pastor con el rey y al simple con el discreto. Solo una cosa tiene mala el sueño, según he oído decir, y es que se parece a la muerte, pues de un dormido a un muerto hay muy poca diferencia* (Cap. LXVIII, 2ª parte).

Y en el preámbulo de su fin: *Llebadme al lecho, que me parece que no estoy muy bueno...*

Comentario del Director

Nos agrada publicar en Nutrición Hospitalaria estas notas sobre el Quijote, dedicándolas especialmente a los lectores de fuera de España. Se afirma que El Quijote es la mejor obra literaria de todos los tiempos, pero también es cierto que poca gente lo ha leído desde la primera a la última página. Es, sin embargo, un libro delicioso que, ábrase por donde se abra, cautiva.

El tema de la alimentación en El Quijote me interesó en una época y no me resisto a incluir, aprovechándome de mi calidad de director de la revista, otro episodio. Se trata de una carta (Cap. LI, 2ª parte) que remite Sancho a Don Quijote, relatándole sus experiencias como gobernador de la Ínsula de Barataria. El escudero está muy preocupado por los consejos que le da el médico de Tirteafuera, Don Pedro Recio: “...*Ese tal doctor dice él mismo de sí mismo que él no cura las enfermedades cuando las hay, sino que las previene, para que no vengan, y las medicinas que usa son dieta y más dieta, hasta poner la persona en los huesos mondos, como si no fuese mayor mal la flaqueza que la calentura. Finalmente él me va matando de hambre, y yo me voy muriendo de despecho, pues cuando pensé venir a este gobierno a comer caliente y beber frío, y a recrear el cuerpo entre sábanas de Holanda, sobre colchones de pluma, he venido a hacer penitencia, como si fuera ermitaño, y como no hago de mi voluntad pienso que al cabo al cabo me ha de*

llevar el diablo.” Nótese que los consejos del médico eran los más adecuados por su obesidad mórbida, aun cuando éste no los aceptara como buenos. Sancho solamente aspiraba a disfrutar con la comida.

Me gusta la afirmación de “comer caliente y beber frío”. Si en el año 2005 esto parece una obviedad, debemos ser conscientes de que se trata de una conquista relativamente reciente de nuestra sociedad y de que, en aquella época, las bebidas frías eran un refinamiento al alcance de muy pocos. Sancho, a decir de Don

Quijote era “...*tu eres Sancho, el mayor glotón del mundo*” y según la sobrina de Don Quijote “*golosazo, comilón*”. No hay duda de que los consejos del Dr. Recio de hace cuatro siglos serían hoy suscritos por cualquier experto en nutrición.

Felicito a Mireia Farriol por haber enviado estos apuntes a Nutrición Hospitalaria y espero que constituyan una provocación a nuestros lectores para que, en momentos de relax, se aproximen a las páginas de El Quijote.

Artículo especial

Conclusiones del II Foro de Debate SENPE sobre desnutrición hospitalaria

A. García de Lorenzo, J. Álvarez, M. V. Calvo, J. I. de Ulíbarri, J. del Río, C. Galbán, P. P. García Luna, P. García Peris, F. La Roche, M. León, M. Planas, A. Pérez de la Cruz, C. Sánchez y J. L. Villalobos

La desnutrición continúa siendo la causa más frecuente de aumento de la morbi-mortalidad y uno de los principales problemas de salud en todo el mundo afectando de forma muy especial a un colectivo concreto como es el de los pacientes hospitalizados, donde la incapacidad de ingesta y la enfermedad son comunes, tomando entidad propia bajo la denominación de desnutrición hospitalaria.

La desnutrición afecta al 30-50% de los pacientes hospitalizados de todas las edades tanto por causas quirúrgicas como médicas aumentando a medida que se prolonga la estancia hospitalaria.

Merece destacarse que, desde los primeros estudios publicados sobre prevalencia de desnutrición hospitalaria hasta los estudios más recientes, los porcentajes de pacientes hospitalizados desnutridos no han variado sustancialmente apuntando como causas de esta desnutrición cabe destacar la enfermedad, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y el escaso énfasis concedido al estado nutricional en la historia clínica y por ende en los sistemas de codificación, en muchos casos debido al desconocimiento generalizado que existe sobre este problema con el consiguiente fallo en la detección y empeoramiento de la desnutrición durante la estancia hospitalaria.

Es importante identificar a los pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición a fin de instaurar lo antes posible un soporte nutricional adecuado. Para ello son necesarios sistemas informatizados de detección o cribaje de población (tanto al ingreso como durante la estancia hospitalaria) que actúen como alarmas. Estas herramientas deben de ser aplicables en la mayoría de los hospitales, y tener capacidad de aportar datos reproductibles, significativos y fiables

para predecir los resultados de otros métodos más sofisticados. Estos métodos de cribaje deberán ser utilizados de rutina para poder efectuar una buena codificación y resaltar el peso de la desnutrición y del soporte nutricional en los GRDs. Consideramos que para desarrollar este punto es mandatorio establecer un nexo de unión o grupo de trabajo entre la SENPE y la Sociedad Española de Documentación Médica (SEDOM).

Definición de las herramientas para el diagnóstico de la desnutrición hospitalaria

1. Es necesario realizar un cribaje nutricional de todos los pacientes a su ingreso hospitalario y ocasionalmente en el preingreso, para determinar su situación de riesgo nutricional.
 - El cribaje debe de ser sencillo y aplicable por personal no especializado, y se utilizará para identificar a los pacientes con riesgo nutricional tanto al ingreso como durante su estancia hospitalaria. Por ello, todos los pacientes deberán ser reevaluados a lo largo de la evolución.
 - Elección del método de cribaje: El método de cribaje elegido debe ser evaluado a nivel de validez predictiva, validez de contenido y variación interobservador. Entre sus características, deben destacar:
 - Facilidad de aplicación.
 - Facilidad de comprensión.
 - Aceptabilidad por paciente y profesionales sanitarios.
 - Relación con el plan de tratamiento.
 - Aplicable a todos los pacientes.
 - El cribaje debe incluir parámetros clínicos y analíticos:
 - Dentro de los parámetros clínicos deben estar contemplados:
 - * Edad

Correspondencia: A. García de Lorenzo
Nuria, 80 A
28034 Madrid
E-mail: agdl@telefonica.net

Recibido: 21-XII-2004.
Aceptado: 7-I-2005.

- * IMC¹.
 - * Pérdida de peso en los últimos meses.
 - * Ingesta alimentaria.
- Dentro de los parámetros analíticos se considera recomendable disponer (por orden de prioridad) de:
- * Albúmina.
 - * Linfocitos totales.
 - * Colesterol total.
2. Puede ser de utilidad obtener los datos a través de un sistema informático².
 3. El cribaje debe también contemplar las demandas nutricionales asociadas a:
 - La patología del paciente que motiva el ingreso.
 - Su estado nutricional anterior y en el momento del ingreso.
 - Su capacidad para tomar alimentos.
 Al resultado final del cribaje se dará formato de informe de riesgo nutricional para información y conocimiento del clínico responsable del paciente así como para constancia documental en la historia clínica.
 4. El cribaje se repetirá periódicamente a lo largo de la evolución hospitalaria del paciente y, si se detecta malnutrición, la globalidad de los resultados debe de ser evaluada por las unidades de nutrición o el equipo de soporte nutricional.
 5. Finalmente:
 - Es fundamental educar a todo el personal sanitario en aras de obtener su colaboración.
 - La puesta en marcha de este método evidencia la necesidad de reevaluar la dotación de personal de las unidades de nutrición o equipos de nutrición.
 - Se recomienda el empleo de sistemas de cribaje específicos para la edad pediátrica.

Diagnóstico y GRDs

1. Los sistemas de información hospitalaria constituyen herramientas fundamentales de gestión clínica.
 - Aunque las directrices europeas marcan una línea de intervención nutricional en la que gestores, clínicos y servicios generales deben estar implicados, la desnutrición no está bien reflejada en los sistemas de información, lo que

¹ En caso de no ser posible pesar, tallar o conocer la pérdida de peso, se recurrirá a otras determinaciones de segmentos corporales (CMB, rodilla-talón, longitud del cúbito...). Caso de que todo ello sea imposible, el IMC puede estimarse a través del aspecto del enfermo: normal, sobrepeso, caquexia.

² Dado el valor predictivo positivo de los sistemas informáticos presentados en este II Foro, allí donde sea posible su aplicación y sin embargo no se pueden obtener los datos clínicos antes referidos, se procurará incluir estos últimos en aquellos pacientes que den positivo al chequeo analítico de desnutrición, a fin de completar su valoración nutricional.

conlleve su infra-notificación en los servicios hospitalarios (SSHH) actuales.

- Por otra parte, tampoco el impacto de la intervención nutricional está suficientemente reflejada en los sistemas de información, lo que también implica su infra-notificación en los SSHH actuales.
 - Los gestores y facultativos no expertos en nutrición desconocen los aspectos relacionados con la desnutrición. Existe un gasto oculto y una herramienta de mejora ignorada.
 - Existen evidencias de que el diagnóstico de desnutrición e intervención nutricional son coste-efectivos. Es por ello que sería conveniente elaborar un catálogo de prestaciones nutricionales disponibles en todos los centros hospitalarios de acuerdo con su nivel asistencial.
2. El personal sanitario de las Unidades o Equipos de Nutrición debe estar implicado en la microgestión hospitalaria y desde ellas se debe pedir a los clínicos de los servicios finales la inclusión en el informe de alta de la información sobre el diagnóstico de desnutrición y los procedimientos de soporte nutricional (Nutrición Parenteral; Nutrición Enteral; Suplementos; Nutrición Complementaria; Valoración Nutricional; Asistencia Unidad de Nutrición...) que ha recibido el enfermo. Para ello se debe solicitar al Servicio de Documentación la creación de una cartera de servicios para las actuaciones de la Unidad o Equipo de Nutrición. En cualquier caso hay que considerar el valor documental de los Informes de Riesgo Nutricional obtenidos por la Unidad o Equipo de Nutrición como resultado de la aplicación del cribaje al ingreso descrito anteriormente; así como de los Informes de Caso Nutricional emitidos al finalizar los tratamientos con soporte nutricional de NP y NE.
 3. Oportunidad de mejora: De acuerdo con las *Recomendaciones del Comité de Ministros del Consejo de Europa (Resolución ResAP(2003)3 sobre alimentación y asistencia nutricional en los hospitales*; se pueden detectar numerosos campos donde actuar e introducir mejoras:
 - Pronóstico de los pacientes: morbi-mortalidad. Detección de la intervención.
 - Calidad global y procesos.
 - Disminución de las estancias.
 - Disminución de los costes.
 - Cabida para nuevos procesos.
 - Valoración de la hospitalización.
 - Implicación de:
 - Clínicos.
 - Responsables del cuidado nutricional.
 - Unidades de codificación.
 - Dirección médica.
 - Gerencia.

- Sistemas de Información.
 - Formación y Comunicación.
4. No podemos olvidar que la financiación de nuestros hospitales está influida por los datos recogidos en los sistemas de información del centro. Por tanto, es fundamental sensibilizar a los servicios finales para que mejoren la información sobre el estado nutricional en los datos del CMBDH. Ello nos lleva a la necesidad de realizar consensos y acuerdos entre las Unidades de Nutrición o Equipos de Soporte Nutricional y el Servicio de Documentación.
 5. Para lograr un alto nivel de eficacia y eficiencia debemos establecer los criterios técnicos de codificación en las definiciones de desnutrición. Para ello SENPE ha creado, junto con la SEDOM, un Grupo de Trabajo sobre Desnutrición y GRDs. Se efectuará una difusión conjunta de sus resultados a todos los clínicos.

COLABORADORES

Alonso de Castro, M.^a Victoria
 Apezetxea Celaya, Antxón
 Arraiza Irigoyen, M.^a Carmen
 Avilés, Jimena Soledad
 Ballesteros Pomar, M.^a
 Blanco Samper, Benito
 Bonada Sanjaume, Ana
 Burgos Paláez, Rosa
 Cabeza Barrera, José
 Calderón Vicente, Dulce M.^a
 Camarero González, Emma
 Campillos, Pilar
 Canals Badía, M.^a José
 Cantón Blanco, Ana
 Carbonell Castelló, Margarita
 Castaño Escudero, Asunción
 Cervera Peris, Mercedes
 Cuenca Sánchez, José Ramón
 Cuesta, Carmen
 Chamorro Quirós, José
 Chena, José A.
 Díaz de Greñu, Consuelo
 Escobar Jiménez, Fernando
 Escudero Álvarez, Elena
 Fernández de Bobadilla Pascual, Belén
 Fernández Soto, M.^a Luisa
 Ferrón Vidán, Fernando
 Flores Meneses, Lillían
 García, Consuelo
 García Almeida, José Manuel
 Garde Orbaiz, Carmen
 Gil, Ángel
 Gómez, Lilian
 Gómez, Pilar
 Gómez Henry, Juan Carlos
 González, Belén
 González Madroño, Ana

Guzmán de Damas, José
 Irles Rocamora, José Antonio
 Jiménez, Magdalena
 Laborda González, Lucía
 Lalueza Broto, Pilar
 Losada Morell, Concepción
 Lozano Fuster, Francisca Margarita
 Luengo Pérez, Luis Miguel
 Llimera Rausell, Germán
 Macías Botejara, Enrique
 Maldonado Ruiz, Alfonso
 Malo Poyatos, M.^a Carmen
 Mancha, Antonio
 Marcos Pascua, Pilar
 Marsé, Pedro
 Martí, Ezequiel
 Mateo, Máxima
 Mellado Pastor, Carmen
 Mesejo, Alfonso
 Molina Soria, Juan B.
 Montejo González, Juan Carlos
 Moreiro Socias, José
 Moreno Baro, Francisco
 Moreno Villares, José Manuel
 Moronta, Francisco
 Mosacula Díaz, Julio
 Muñoz Aguilar, Antonio
 Muñoz de Escalona, Teodosia
 Ocón Bretón, Julia
 Orduña Espinosa, Rosa
 Ortega García, Pilar
 Osorio Fernández, Diego
 Pavón Belinchón, Pilar
 Penacho Lázaro, M.^a Ángeles
 Peñalver Talavera, David
 Pérez Palencia, Mercedes
 Pivernat, Ana
 Puiggros Llop, Carolina
 Rabat Restrepo, Juana M.^a
 Rebollo Pérez, Isabel
 Río, José
 Romero Albillo, Alejandro
 Sabín Urquía, Pilar
 Sánchez Jiménez, Francisco
 Sánchez Nebra, Jesús
 Santos Arteche, Ignacio
 Sanz Muñoz, Mónica
 Sanz París, Alejandro
 Sastre Gallego, Ana
 Schoenenberger, Josep Antoni
 Silva Rodríguez, Juan José
 Tejada González, Pilar
 Trallero Casañas, Roser
 Tuson, Carmen
 Varona López, Wenceslau
 Vázquez Salvi, Luis
 Virgili Casas, Nuria
 Wanderbergue, Carmina
 Zugastegui, Ana

Conferencia

Nutrición en el paciente terminal. Punto de vista ético

A. del Cañizo Fernández-Roldán

Master en Biotética. Departamento de Cirugía. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca.

Introducción

A diferencia de otros tratamientos médicos, la alimentación y la hidratación tienen en nuestra cultura un significado simbólico. El ser humano se caracteriza por su capacidad de dar sentido a las cosas a través de símbolos o de funciones simbólicas, entre ellas el lenguaje, que señalan cuales son las acciones humanas significativas. Dar de comer y beber es una acción humana significativa de respeto a la vida y de cuidado a nuestros semejantes¹.

Al igual que cualquier símbolo, éste conecta directamente con las emociones de las personas. Sería una actitud ética emotivista frente a otra más racional, porque una cosa es tener en cuenta las simbologías de las culturas, y otra muy distinta afirmar que esto sea razón suficiente para que en ningún caso se pueda retirar o suprimir la nutrición artificial.

Habría que determinar las circunstancias en que su uso ofrece un claro beneficio para el paciente, o si por el contrario estas medidas pueden ser desproporcionadas o fútiles.

Para abordar este problema, en primer lugar hemos de definir qué es un paciente terminal. A continuación pasaremos a describir la actitud social y la actitud médica ante la muerte, para finalmente pasar a considerar qué es un tratamiento fútil. Y todo esto en un contexto de respeto a la autonomía del enfermo.

Suele admitirse que el paciente terminal es aquel en el que la muerte se va a producir en un periodo de tiempo de aproximadamente seis meses. Otras instituciones como el Hasting's Center de Bioética considera este periodo extensivo hasta un año.

La Sociedad Española de Cuidados Paliativos define como enfermo terminal el que tiene un pronóstico de vida inferior a seis meses y en el que concurren además otros factores²:

- Existencia de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable.
- Falta razonable de respuesta al tratamiento específico.
- Aparición de síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes.
- Gran impacto emocional en el paciente, la familia e incluso en el equipo terapéutico, muy relacionados, ya sea o no de forma explícita, con la presencia de la muerte.

Por tanto el siguiente hecho a tener en cuenta es la actitud ante la muerte que, en su aspecto social, ha sido muy bien estudiada por Philippe Ariès³.

Este autor distingue un primer momento, que sitúa en la Edad Media que llama de “muerte domada”, donde aparecen una serie de rituales en torno al proceso de morir como son el duelo, el séquito y el enterramiento, cuyo objetivo es domesticar la muerte y favorecer el duelo de los vivientes; con dos sentidos: un sentido de destino común del hombre como especie biológica, en virtud del cual todos hemos de morir; y un segundo sentido biográfico, personal, que es la muerte de uno mismo. Y esto permanece hasta el periodo del Romanticismo en que aparece un tercer sentido referido a la “muerte del otro”, la muerte del ser querido. Se describe aquí la “belleza de la muerte” que tiene su expresión literaria en obras como “Cumbres Borrascosas” de Emily Brontë. Pero en cualquier caso, durante todo este tiempo, la sociedad asume en su seno el proceso de la muerte que tiene lugar, generalmente, en el domicilio familiar. El paciente muere en su lecho, despidiéndose de los suyos y manifestando sus últimos deseos.

Por el contrario, actualmente, esto se invierte. Aparece lo que llama Philippe Ariès³ la “muerte invertida”, y es que la sociedad actual rechaza la muerte. Y este rechazo se manifiesta de dos formas:

Por un lado ocultando al moribundo la gravedad de su estado, es decir, protegiéndole frente a sus emocio-

Correspondencia: Agustín del Cañizo Fernández-Roldán
Torres Villarroel, 1 - 4º C
37005 Salamanca
E-mail: jsfernandez@ya.com

Recibido: 25-V-2004.
Aceptado: 30-VI-2004.

Conferencia pronunciada en el XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Salamanca, mayo 2004.

nes. En estas circunstancias, la relación que se establece con el enfermo viene determinada por lo que Marañón⁴ llama “mentira piadosa” y Philippe Ariès³ “mentira de amor”. Cuando el paciente descubre el engaño, puede responder mediante la complicidad, para no desilusionar a los que le están cuidando y el resultado en estos casos es que el enfermo afronta la muerte en la más absoluta soledad.

La segunda forma de rechazo se manifiesta en que la Sociedad relega la muerte al Hospital. Actualmente el 80% de las muertes tienen lugar en los hospitales. Es lo que llama Philippe Ariès³ la “muerte medicalizada” y Diego Gracia⁵ la “muerte intervenida”. Porque nuestros hospitales son centros de “agudos” donde siempre parece que se puede hacer algo para prolongar la vida y, muchas veces, lo único que se consigue es alargar la agonía, cayendo en lo que se ha denominado “encarnizamiento terapéutico” o “ensañamiento terapéutico”, aunque la traducción literal de la versión anglosajona sería “furor terapéutico”, y que algunos designan como “distanasia” (mala muerte) por contraposición al término “eutanasia” (buena muerte). Otros autores, para suavizar la expresión, hablan de “obstinación terapéutica”.

Y esta muerte en el Hospital, “erizada de tubos”, dice el historiador francés, está a punto de convertirse hoy en una imagen popular más terrorífica que el esqueleto de las retóricas macabras. La muerte vuelve así a su estado salvaje.

El “ars moriendi” que era una hazaña religiosa y espiritual, que culmina en el Romanticismo con el concepto de “muerte bella”, se va haciendo cada vez más difícil por nuestro empeño en esterilizarla, en impedirle y en ocultarla. Hoy el hecho tiene lugar en sitios tan ocultos como las unidades de vigilancia intensiva, las salas de urgencia o los servicios de oncología de los hospitales. Rara vez hay aquí despedidas y el único consuelo del moribundo será la compañía de una enfermera o las palabras comprensivas de un médico⁶.

La muerte es antiestética para una sociedad que admira la belleza del cuerpo, la perfección física y el hedonismo. Algunos hablan hoy de la “pornografía de la muerte”, refiriéndose a las imágenes que ofrecen los medios de comunicación, sobre todo la televisión, donde raramente aparece la muerte en su lecho de una persona anciana, y sí la muerte violenta en guerras o atentados y, además, la muerte de personas jóvenes; la muerte prematura e inoportuna. Por contraposición aparecen los anuncios publicitarios de los alimentos y cosméticos para conseguir el cuerpo perfecto y disimular el envejecimiento.

La muerte es marginada, desacralizada y negada y refleja los valores culturales de nuestra sociedad. Por tanto no es la técnica médica la única culpable sino que son estos valores socioculturales los que han llevado la muerte a la clandestinidad.

En este contexto social el médico puede adoptar tres actitudes ante la muerte:

La primera y más antigua es el rechazo, que conduce al abandono del paciente. Es lo que se denominaba el enfermo desahuciado. Cuando ya no hay nada que hacer al paciente, se le abandona.

La segunda, fruto del desarrollo de la tecnología, es la negación que le lleva a tratar de combatirla más allá de sus posibilidades con lo que se cae en eso que hemos llamado encarnizamiento terapéutico, o si se prefiere, obstinación terapéutica. Ambas actitudes irían unidas a un sentimiento de fracaso de la ciencia ante la presencia de la muerte.

La tercera sería la aceptación que constituye la filosofía y la razón de ser de los Cuidados Paliativos. Aquí se distinguen tres elementos de actuación con el paciente terminal:

1. Control del síntoma.
2. Apoyo emocional, y
3. Comunicación abierta, es decir, reconocimiento de la autonomía del enfermo, entendida como capacidad de autogobierno. En virtud de esta autonomía se le reconoce al paciente la capacidad para tomar sus propias decisiones y para actuar con conocimiento de causa y sin coacción. Si el enfermo es una persona adulta y responsable la relación que debe establecer con su médico tiene que ser una relación horizontal, entre iguales, en la cual el médico aporta la información, y el paciente, merced a esa información, tiene el derecho a aceptar o rechazar las propuestas de su médico, o a elegir otra alternativa terapéutica. A este tipo de relación se denomina consentimiento informado.

La actitud que hasta hace poco tiempo había predominado ante este tipo de enfermos queda resumida en un poema del médico decimonónico estadounidense Oliver Wendel Holmes⁷:

*“No dejes que los ojos proclamen tu sorpresa,
no fuese que enseñaras
al paciente lo que saber no debe.
Cuando la perplejidad de ti se enseñoree,
aprende de un rostro alegre la dulce magia,
no siempre sonriente, mas sí siempre sereno.
Y cuando la pena y la angustia la escena invadan,
cada palabra con su tono de voz,
cada movimiento y cada mirada,
deben demostrar a tu enfermo
que tú le perteneces en cuerpo y alma”.*

Otra actitud heredada de la ética tradicional es la manifestada por el famoso clínico inglés Sydenham, cuando dice: “ningún paciente fue tratado por mí de manera distinta a como me hubiera gustado ser tratado de haber padecido igual enfermedad”⁸. Sería la formulación positiva de la regla de oro de la moral: “haz con los demás lo mismo que quieras que hagan contigo”.

Ahora bien, para llevar esto a la práctica, el médico y el enfermo tienen que compartir los mismos valores y el mismo proyecto de vida, porque puede ocurrir que lo que el médico cree que es el mayor beneficio del enfermo no coincida con lo que este piensa que es, para él, su propio bien. En una encuesta realizada en la Universidad de Harvard a pacientes que precisaban una laringectomía total por cáncer, se comprobó que cuando se ofertaba un tratamiento alternativo a base de radioterapia, lo que permitía conservar las funciones laríngeas de voz y respiración a costa de un claro descenso en la supervivencia a los cinco años, un 20% de las personas eligieron esta propuesta terapéutica, porcentaje que se elevó hasta un 40% cuando se les ofreció la posibilidad de una laringectomía de rescate en caso de recidiva⁹. Esto demuestra que no todos comparten los mismos valores y que hay personas que prefieren asumir un cierto riesgo para conservar la voz y no ser portadores de una traqueotomía y otras, en cambio, dan prioridad a la supervivencia.

No existe consenso sobre la calidad de vida que merece ser vivida y por eso la regla de oro de la moral debe basarse en la no-maleficencia y expresarse en su forma negativa: “no hagas a los demás lo que no quieres que te hagan”.

Aplicando aquí la moral dialógica propia de la ética discursiva, que es una ética de impronta neokantiana, propugnada por la Escuela de Frankfurt, podemos estar racionalmente convencidos de que cada persona es un interlocutor válido, que debe tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones que le afectan. Se trata de hacer al enfermo partícipe activo en la toma de decisiones clínicas y de que actúe en consecuencia tomando su propia decisión y considerando que ésta es autónoma cuando coincide con los valores propios de esa persona, se toma en base a una información adecuada y no viene impuesta por coacciones internas ni externas.

Ayudar a morir es una de las funciones esenciales de la Medicina. Aliviar el síntoma controlando el dolor y la disnea, prestar apoyo emocional y establecer una comunicación abierta son las actitudes que debe adoptar el médico con el paciente moribundo. No es la muerte el gran fracaso de la Medicina, sino que se produzca rodeada de angustia y sufrimiento.

La misma moral católica, a la que apelamos por el gran peso cultural que ha tenido en nuestra sociedad, admite, basándose en el principio del doble efecto, la legitimidad del recurso a calmantes, morfínicos u otros, aunque su administración pudiese ocasionar indirectamente un acortamiento de la vida. Es lo que se denomina el “voluntario indirecto”. Lo que se pretende es calmar el dolor y la angustia aunque la aplicación de la morfina pueda producir indirectamente una depresión del centro respiratorio. De la misma manera, la Medicina no está siempre obligada a hacer todo lo posible para prolongar la vida del paciente. Existen situaciones en las que es lícito abstenerse de aplicar

terapias desproporcionadas y no habituales, que únicamente sirven para prolongar abusivamente el proceso irreversible del morir¹⁰.

El principio de proporcionalidad dice que un tratamiento médico es éticamente obligatorio en la medida en que proporcione más beneficios que cargas al enfermo. Aquí cabe determinar cuando la nutrición puede ser una medida desproporcionada y, por tanto, susceptible de retirada o de no instauración.

El médico suele aceptar mejor no iniciar un tratamiento que retirarlo una vez comenzado. Sin embargo una justificación que es correcta para no comenzar un tratamiento, es también suficiente para suspenderlo. De forma inversa, si un tratamiento está indicado tan incorrecto sería negarlo como interrumpirlo. Aquí se puede aplicar el aforismo o precepto jurídico “in dubio pro reo” (en caso de duda hay que decidir en favor del reo), sustituyéndolo por “in dubio pro patiens”, en caso de duda actuar en favor del paciente. Cuando haya alguna duda sobre los beneficios a obtener con un determinado tratamiento deberemos aplicarlo, pero siendo capaces de retirarlo en caso de futilidad.

Un tratamiento es fútil cuando se muestra claramente inútil para obtener el resultado fisiológico que se pretende conseguir. Existe un criterio de futilidad objetivo, en relación con la no-maleficencia, que debe ser establecido por el equipo médico cuando este considera que el tratamiento no produce beneficio al paciente, en cuyo caso puede ser maleficiente instaurarlo o mantenerlo. Pero hay también un criterio de futilidad subjetivo en relación con la Autonomía que sería “lo que es inútil para mí”. Un enfermo terminal con un cáncer de garganta puede ir precisando sucesivos tratamientos: una traqueotomía cuando no puede respirar, una sonda cuando no puede tragar, luego una gastrostomía, hasta que él mismo decide hasta donde quiere llegar y considerar el tratamiento como fútil para él.

Una controversia la constituyen medidas como la nutrición e hidratación artificiales. ¿Estas medidas son tratamiento médico o cuidado básico?

En todas las culturas el hecho de compartir el alimento está revestido de un profundo valor social. Además, dar de comer al hambriento y dar de beber al sediento son obras de gran peso moral en nuestra sociedad. Suprimir estas medidas puede provocar sentimientos de culpa, tanto en la familia como en el equipo sanitario.

Algunos autores piensan que la alimentación e hidratación artificiales no son equiparables a otros tratamientos médicos y, según este punto de vista, aunque se puedan suprimir o no instaurar determinados tratamientos, la hidratación y la alimentación artificiales siempre deben ser instauradas¹¹.

Se presupone que no se le puede negar a nadie la comida ni la bebida y de aquí se deduce, sin más, su carácter de cuidado elementales y, por ello, obligatorios en cualquier caso. Pero esta presunción dista mu-

cho de ser correcta y prescindir de los líquidos y los alimentos no siempre contribuye a aumentar el sufrimiento, sino todo lo contrario¹.

Por eso, otros apelan al valor simbólico que tienen estas medidas y piensan que la alimentación e hidratación artificiales no tienen diferencias significativas con las otras técnicas de soporte vital. Consideran que estas son procedimientos médicos sujetos a los mismos criterios que el resto, de manera que a veces pueden resultar injustificadamente perjudiciales.

La pregunta que hay que responder antes de instaurar o suprimir una nutrición, ya sea enteral o parenteral, es si hay un equilibrio entre los beneficios que se espera obtener y los riesgos, molestias y efectos secundarios que se ocasionan al enfermo. Según Azucena Couceiro¹, de quien hemos tomado muchas de estas ideas, como norma general rara vez debe administrarse nutrición parenteral al enfermo terminal.

Núñez Olarte² distingue tres fases en el tratamiento de la enfermedad:

1. La curativa, en la que hay que atender a la supervivencia y en la que la hidratación y nutrición serían obligatorias.
2. La paliativa en la que prima la calidad de vida restante del paciente, y en la cual la hidratación y nutrición son posibles, pero dependiendo de esta calidad de vida.
3. La agónica, en la que hay que tener en cuenta la calidad de muerte y donde la nutrición e hidratación estarían contraindicadas.

Tanto en virtud del principio de autonomía como por ley, debe ser el propio paciente quien tome la decisión. El problema se presenta cuando no puede hacerlo, en cuyo caso es la familia la encargada de decidir. Para mediar en este conflicto han aparecido lo que en Estados Unidos llaman testamentos vitales y nuestra legislación recogió primero como voluntades anticipadas en las leyes autonómicas extremeña, gallega y catalana y, posteriormente, a nivel nacional en la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente se las llama instrucciones previas.

Mediante este documento, dice la citada ley en su artículo 11, una persona mayor de edad, capaz y libre, manifiesta anticipadamente su voluntad sobre los cuidados y el tratamiento de su salud, con objeto de que ésta se cumpla en el momento en que llegue a situaciones en que no pueda expresarla personalmente. O bien puede designar un representante, no necesariamente familiar, para que sea quien tome las decisiones.

Sin embargo esta misma ley, en el punto 3 del citado artículo 11, manifiesta que no serán aplicadas las instrucciones previas contrarias al ordenamiento jurídico, en una clara referencia a la eutanasia activa, ni a la “lex artis”, Pero ¿quién decide lo que es la “lex artis”?

El problema no está resuelto a la hora de determinar sobre la retirada de la nutrición y solamente el análisis

de las cargas y beneficios en cada caso individualizado, aquí no se puede generalizar, junto a los deseos del enfermo manifestados previamente, si existen, y la opinión de la familia es lo único que puede ayudar a tomar una decisión.

Finalmente, la retirada de la nutrición e hidratación artificiales ¿puede considerarse eutanasia pasiva? ¿Qué es la eutanasia pasiva? Porque, o bien no se instaura un tratamiento, o éste se retira porque se considera fútil, es decir, porque está proporcionando más cargas que beneficios al paciente. O bien, el tratamiento puede ser eficaz y el paciente lo rechaza en virtud de su autonomía y amparado por la ley. O, el tratamiento está indicado, el paciente lo consiente y si no lo instauramos será negligencia o incluso homicidio por omisión. Por tanto, ¿donde está la eutanasia pasiva? Por eso, para evitar los prejuicios del término eutanasia, algunos prefieren utilizar la expresión: “limitación del esfuerzo terapéutico”.

Cabe señalar que la supresión de la nutrición no es la que va a originar la muerte del paciente, sino que existe una enfermedad de base que es la que actúa como causa determinante. Volviendo a Azucena Couceiro¹ “el enfermo no se muere porque no coma, sino que no come porque se está muriendo”.

Como conclusión nos parece pertinente citar un modelo de “instrucciones previas”, el Testamento Poético-Vital de la pluma de Antonio Gala¹²:

“Desde aquí solemnemente solicito que, cuando la vida (que es vértigo y creación y luz y dolor de parto por ser más) me retire su ávida confianza, no se me sostengan, ni un solo instante después, ni el pulso ni el vagido. Deseo vivir con la hermosa dignidad con que viví este ser, que contemplo adentrarse desesperado por la muerte, sin que lo dejen libre nuestros perros de presa melosos y cobardes: el malentendido amor, la abnegación estúpida, la fraudulenta esperanza. Y deseo morir (nunca comprenderé ni toleraré el dolor inservible) con la hermosa dignidad con que tiene que morir un ser humano, que ha vivido su vida y va a vivir su muerte”.

Referencias

1. Couceiro A: *El enfermo terminal y las decisiones en torno a final de la vida*. En: Couceiro, Azucena (ed.): *Ética en cuidados paliativos*. pp. 263-304. Triacastela. Madrid, 2004.
2. Núñez Olarte JM: Una elección básica: tratamiento ¿curativo? o tratamiento paliativo. En: Couceiro, Azucena (ed.): *Ética en cuidados paliativos*. pp. 109-125. Triacastela. Madrid, 2004.
3. Ariès PH: *El hombre ante la muerte*. Taurus. Madrid, 1983.
4. Marañón G: *Vocación y ética y otros ensayos*. Espasa-Calpe. Madrid, 1961.
5. Gracia D: *Ética de los confines de la vida*. El Búho. Santa Fe de Bogotá, 1998.
6. Nuland SB: *Cómo morimos. Reflexiones sobre el último capítulo de la vida*. Alianza. Madrid, 1995.
7. Piulachs P: *Los horizontes de la cirugía*. Medicina-Historia. Fascículo XX-Publicaciones Médicas Biohorm, 1966.
8. Jaspers K: *La práctica médica en la era tecnológica*. Gedisa. Barcelona, 1988.

9. Beauchamp TL, McCullough LB: Ética médica. Las responsabilidades morales de los médicos. Labor. Barcelona, 1987.
10. Flecha JR: *Eutanasia y muerte digna. Propuestas legales y juicios éticos*. Revista Española de Derecho Canónico. 1989: 45-124.
11. Gómez Rubí J: Ética en medicina crítica. Triacastela. Madrid, 2002.
12. Cabello Mohedano F, García Gil JM, Viqueira Turnez A: Entre los límites personales y penales de la eutanasia. Universidad de Cádiz, 1990.

Revisión

La nutrición enteral precoz en el enfermo grave

B. García Vila* y T. Grau**

*Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

**Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.

Resumen

La nutrición enteral se ha demostrado como un método eficaz y seguro de nutrir a los enfermos graves ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. Aunque se desconoce cuánto tiempo puede estar un enfermo grave sin nutrición, el catabolismo acelerado y el ayuno pueden ser deletéreos en el enfermo grave y la recomendación más frecuente es la de empezar la nutrición artificial cuando se prevea un período de ayuno superior a los siete días. Las ventajas de la nutrición enteral sobre la nutrición parenteral son evidentes a nivel experimental inmune tanto local como sistémica y mantiene las funciones de barrera del intestino. Estudios clínicos han demostrado que la nutrición enteral precoz, administrada en las primeras 48 horas de ingreso, disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales en estos enfermos aunque no la mortalidad, salvo en grupos concretos de pacientes, especialmente en enfermos quirúrgicos. El mayor inconveniente de la nutrición enteral es su intolerancia digestiva y el abordaje trans-pilórico, necesario cuando se produce gastroparesia. También existen dudas de su eficacia cuando el enfermo está en situación de isquemia tisular. Para que la nutrición enteral precoz sea eficaz hace falta instaurar una estrategia terapéutica que incluye tanto medidas sencillas como la elevación del cabecero de la cama, a medidas más sofisticadas como el abordaje trans-pilórico o el uso de nutrientes con capacidad inmunomoduladora. El uso de nutrición enteral precoz es, hoy por hoy, el mejor método de soporte nutricional en estos enfermos si se individualiza su uso en función de la situación clínica de cada paciente y se realiza mediante una estrategia terapéutica adecuada.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:93-100)

Palabras clave: *Enfermo grave. Nutrición enteral. Unidad de Cuidados Intensivos.*

Correspondencia: Dr. Teodoro Grau
Servicio de Medicina Intensiva
Unidad Polivalente, 2.ª planta
Hospital Universitario Doce de Octubre
Ctra. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid
E-mail: tgrau@grupobbva.net

Recibido: 23-VI-2004.

Aceptado: 15-VII-2004.

EARLY ENTERAL NUTRITION IN THE CRITICALLY-ILL PATIENT

Abstract

Enteral nutrition has demonstrated to be a useful and safe method to nourish critically ill patients admitted to the Intensive Care Unit. Although the time a severely ill patient can stand without nutrition is unknown, accelerated catabolism and fasting may be deleterious in those patients, and the more common recommendation is to start on artificial nutrition when a fasting period longer than seven days is foreseen. At an experimental level, advantages of enteral nutrition over parenteral nutrition are evident since the use of nutritional substrates via the gastrointestinal tract improves the local and systemic immune response and maintains the barrier functions of the gut. Clinical studies have demonstrated that early enteral nutrition administered within the first 48 hours of admission decreases the incidence of nosocomial infections in these patients, but not the mortality, with the exception of special groups of patients, particularly surgical ones. The major inconvenience of enteral nutrition is its digestive intolerance and the transpyloric approach, necessary when there is gastroparesia. Its efficacy is also questioned when the patient has tissue ischemia. For early enteral nutrition to be effective, a treatment strategy must be implemented that includes from simple measures, such as uprissing the bed headrest, to more sophisticated ones, such as the transpyloric approach or the use of nutrients with immunomodulatory capabilities. To date, the use of early enteral nutrition is the best method for nutritional support in this kind of patients provided that it is individualized according to each patient clinical status and that is done following an adequate therapeutic strategy.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:93-100)

Key words: *Critically ill patient. Enteral nutrition. Intensive care unit.*

Introducción

El enfermo grave ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos presenta al menos el fracaso de un órgano vital que pone en riesgo su vida y, en muchas ocasiones, presenta una respuesta catabólica exagerada especialmente si cursa con una infección, sepsis o con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta catabólica exagerada se produce como consecuencia de la liberación de mediadores endógenos incluyendo las hormonas de estrés y las citoquinas entre otros¹, y da lugar a alteraciones metabólicas significativas (tabla I). Éstas conducen a la aparición de desnutrición con una pérdida de la masa magra muscular, un deterioro de las funciones de órganos sólidos y una disminución de la respuesta inmunitaria y la cicatrización². Las manifestaciones clínicas de la desnutrición más frecuentes en el enfermo grave son el incremento de las infecciones nosocomiales, el deterioro de la función respiratoria y el aumento de la mortalidad³. Por otro lado, la desnutrición asociada a la ausencia de ingesta oral del enfermo da lugar a alteraciones de la estructura y función de la mucosa intestinal, a un incremento de la respuesta inflamatoria a la enfermedad y a un aumento de la morbilidad infecciosa⁴.

No sabemos cuánto tiempo puede sobrevivir un paciente grave sin recibir nutrición. Parece obvio que no suministrar un soporte nutricional adecuado durante un determinado período de tiempo puede agravar las

carencias nutricionales preexistentes o facilitar el desarrollo de la desnutrición. Un meta-análisis que comparaba el efecto de la nutrición parenteral total respecto a los cuidados estándares en una población heterogénea de pacientes graves demostró únicamente una incidencia menor de complicaciones en el grupo tratado, si los pacientes estaban desnutridos en el momento de iniciar la nutrición, y no había cambios en la mortalidad⁵. No existen estudios similares que comparen la eficacia de la nutrición enteral en relación con los cuidados estándares, salvo un estudio dirigido a pacientes con cirugía gastrointestinal⁶. De hecho, unas recomendaciones recientes consideran que sólo es necesario administrar nutrición artificial al enfermo grave cuando se considere que será incapaz de suplir sus requerimientos nutricionales por vía oral durante un período de 5 a 10 días, siendo la vía de elección la vía enteral. Ambas recomendaciones tienen un nivel de evidencia moderado⁷.

La nutrición enteral es el modo preferido de administrar nutrición en los enfermos que necesitan nutrición artificial por ser segura y económica⁸. Esta afirmación es válida en función del tipo de enfermos y de las características de la dieta administrada. Un meta-análisis del efecto de la nutrición enteral comparado con la nutrición parenteral en pacientes con politraumatismo demostró que la nutrición enteral disminuyó la incidencia de complicaciones infecciosas y la mortalidad⁹. Otros estudios en poblaciones más homogéneas, como pancreatitis, quemados, pacientes quirúrgicos y traumáticos han demostrado que la nutrición enteral es segura y más eficaz que la nutrición parenteral total en términos de reducción de las complicaciones infecciosas aunque no de mortalidad¹⁰. También, determinadas dietas denominadas inmunomoduladoras han demostrado ser eficaces en la reducción de la infección nosocomial en poblaciones heterogéneas de pacientes graves y, en particular en pacientes quirúrgicos¹¹⁻¹⁴. La cuestión clave es cuándo hay que iniciar la provisión de nutrientes por vía gastrointestinal para magnificar estos efectos beneficiosos en los pacientes con un mayor grado de agresión.

Fundamentos del uso de nutrición enteral precoz en el paciente grave

El paciente crítico puede presentar diversas situaciones clínicas como la isquemia, la sepsis, el trauma y el ayuno que causan alteraciones manifiestas en la estructura y función de sistemas vitales y, en particular sobre la estructura intestinal y función destacando que, probablemente los nutrientes intraluminales tienen un papel fundamental en la prevención de dichas alteraciones¹⁵. El intestino contiene el 60-70% del tejido linfoide del organismo y sus funciones de barrera tienen mecanismos complejos. Por un lado, la ingesta estimula la secreción de IgA en las glándulas salivares

| <i>Parámetros metabólicos</i> | <i>Cambios respecto a la normalidad</i> |
|-----------------------------------|---|
| Gasto energético basal | Elevado |
| Consumo de oxígeno | Elevado |
| Metabolismo hidrocabonado | |
| Glucemia | Elevada |
| Gluconeogénesis | Elevada |
| Glucogenolisis | Elevada |
| Captación/oxidación de la glucosa | Elevada |
| Metabolismo lipídico | |
| Cetogénesis | Sin cambios/disminuida |
| Lipolisis | Elevada |
| Captación/oxidación | Elevada |
| Metabolismo proteico | |
| Síntesis proteica | Disminuida |
| Degradación proteica | Elevada |
| Síntesis hepática | Elevada |
| Síntesis muscular | Disminuida |
| Formación de urea | Elevada |

y del tracto biliar, que se une a las bacterias en la luz intestinal y previene así el ataque bacteriano a las células epiteliales intestinales, y la posterior inflamación local. Por otro lado, las placas de Peyer contienen linfocitos B y T que mantienen un estado inflamatorio permanente fisiológico de la mucosa intestinal. Las células de Kupffer en el hígado y bazo actúan también como barrera para las bacterias y las endotoxinas que penetran más allá del epitelio intestinal y del tejido linfático regional. Aunque la barrera epitelial íntegra y el sistema inmune adecuado son fundamentales para un correcto funcionamiento, la evidencia sugiere que la inmunidad celular juega un papel secundario en presencia de una mucosa intestinal íntegra en caso de inmunosupresión, sin que exista una mayor translocación bacteriana por la depleción de células T. Sin embargo, la translocación sí disminuye con una nutrición enteral completa¹⁶. Existen numerosos factores que pueden influir de un modo u otro en el mantenimiento de este fenómeno, desde el uso de antiácidos anti-H2 hasta la isquemia (fig. 1). Hay modelos experimentales que demuestran una expresión elevada de citoquinas procedentes de linfocitos intestinales, tras una agresión o isquemia, y también que la ausencia de nutrientes en la luz intestinal produce una disminución de la actividad linfocitaria y de la secreción intestinal de IgA¹⁷. Este fenómeno revierte con la administración intraluminal precoz de nutrientes, tanto a nivel local, como en otros órganos a distancia como el pulmón¹⁸. Hay ensayos clínicos que han demostrado la existencia de este fenómeno en pacientes con procesos sépticos como la pancreatitis¹⁹. Otro fenómeno vinculado a la inmunidad es la activación a distancia de los

polimorfonucleares como consecuencia de la falta de nutrientes en la luz intestinal. La prolongada estimulación de macrófagos da lugar a una excesiva producción de citoquinas y a la pérdida de los mecanismos de defensa. Estudios experimentales han demostrado que tras un politraumatismo, shock, cirugía cardíaca o vascular se produce una activación de los polimorfonucleares, desde el intestino a otros órganos diana²⁰, así como de mediadores inflamatorios como las proteínas de contacto ICAM-1 y las citoquinas IL1, IL6 y IL8²¹. El valor de estos hallazgos experimentales está pendiente, en todo caso, de ser validado en la práctica clínica. Por ahora, las evidencias indirectas de estas hipótesis se basan en el empleo de dietas dirigidas a manipular la respuesta inmune en fases de estrés y sus resultados no son del todo convincentes²².

La ausencia de alimentos, incluso durante períodos cortos de tiempo, produce en animales de experimentación alteraciones características de la estructura intestinal con una disminución de la altura de las vellosidades de la mucosa, una hipoplasia de las mismas y una disminución de su contenido de DNA, junto con alteraciones de la función como la actividad enzimática de las vellosidades y la secreción de IgA. Estos efectos son muy evidentes en los animales de experimentación pero menos acentuados en las personas y afectan fundamentalmente al intestino delgado²³. Estas lesiones revierten en cuanto se instaura la infusión de alimentos en el intestino²⁴. Modelos animales de isquemia-reperfusión han demostrado que las alteraciones morfológicas de la mucosa y la pérdida de vellosidades aparecen en 3-5 minutos, y su denudación en los treinta minutos

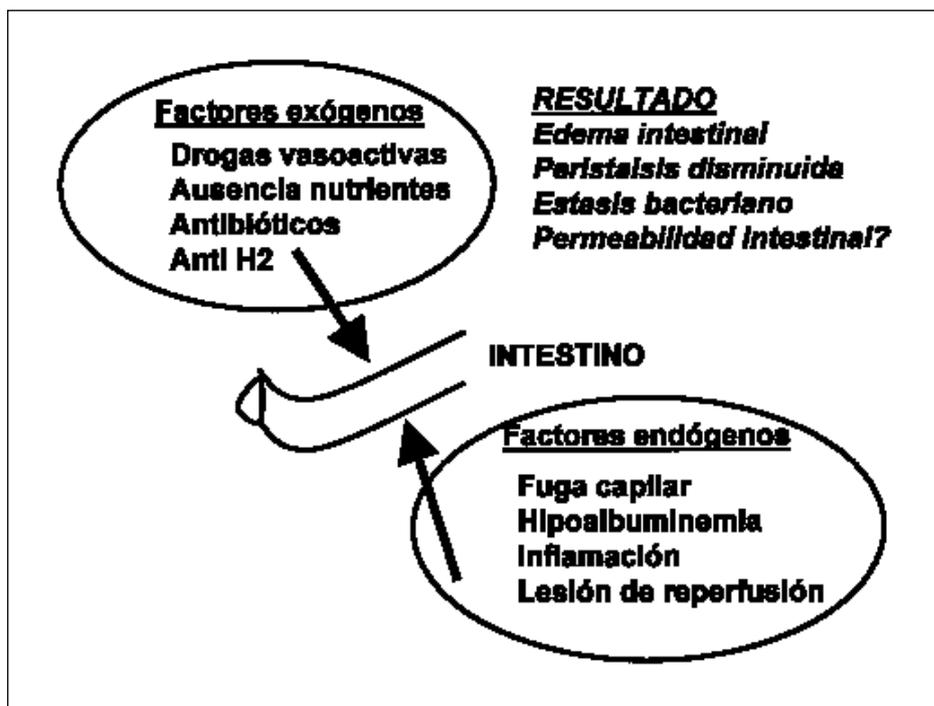


Fig. 1.—Factores relacionados con el aumento de la permeabilidad intestinal.

siguientes²⁵. No existen modelos similares en humanos, pero estos mismos fenómenos se han encontrado tras distintos tipos de agresión como las quemaduras, el politraumatismo, la sepsis o el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)²⁶. Estos cambios se atribuyen a una disminución del flujo mesentérico y una pérdida de la disponibilidad de oxígeno en la mucosa intestinal asociada a una vasoconstricción de leche esplácnico²⁷. Esta lesión de la mucosa sería la responsable del aumento de la permeabilidad intestinal y de la translocación bacteriana, entre otras causas (fig. 1). Este aumento de la permeabilidad intestinal se ha demostrado en muchas situaciones clínicas pero el fenómeno de la translocación bacteriana en estudios clínicos no está suficientemente comprobado, salvo en determinados casos²⁸. Además, la hipótesis de la lesión intestinal como motor del Síndrome de Fracaso Multiorgánico (SFMO) puede explicarse no sólo por un mantenimiento de la translocación bacteriana sino también por la mediación de citoquinas liberadas por el intestino en condiciones de isquemia²⁷. Esta hipótesis, sin embargo, tampoco está contrastada clínicamente. De forma indirecta, nuestro grupo de trabajo no demostró evidencia del aumento de la permeabilidad intestinal en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) aunque sí una menor incidencia de infecciones²⁹.

La alteración de la estructura intestinal puede condicionar malabsorción, disfunción de la motilidad, translocación bacteriana, y disfunción sistema inmune¹⁵. La malabsorción es uno de los fenómenos más frecuentes y fácilmente reconocibles. Generalmente provoca diarrea, aunque puede provocar también malnutrición. De hecho, algunos estudios han sugerido que la hipoalbuminemia juega un papel fundamental^{30,31}, encontrando una mayor incidencia de diarrea en pacientes con hipoalbuminemia. Los cambios estructurales, tales como la atrofia de las vellosidades, el edema y la isquemia afectan a la absorción por la disminución del área con capacidad de absorción intestinal, así como por la reducción del transporte de la mucosa y de la actividad enzimática de la misma. De igual manera, la disminución del flujo mesentérico deteriora aún más la capacidad de absorción. Los trastornos de la motilidad intestinal también aparecen en respuesta a la severidad de la enfermedad. La diarrea puede ocurrir hasta en un 40% de los casos, pero tal vez, la alteración más frecuente es la disminución de la motilidad gastrointestinal. El deterioro de la absorción y secreción de fluidos intestinales, da lugar a una distensión intestinal y alteración de la motilidad. La disminución del flujo mesentérico y los cambios en la flora bacteriana también influyen en la actividad motora intestinal. Determinados fármacos (como analgésicos, relajantes musculares y catecolaminas exógenas) todavía pueden empeorar más este fenómeno. El intestino es una barrera fisiológica, mecá-

nica e inmunológica para sustancias extrañas. Éstas pueden afectar no sólo a la mucosa intestinal, sino también al tejido linfoide intestinal, provocando la translocación bacteriana con el paso posterior, a través de la barrera epitelial de microorganismos a los nódulos linfoides mesentéricos, circulación portal y órganos a distancia. La disfunción de la barrera intestinal puede ocurrir como resultado de la atrofia de la mucosa o la lesión de la misma mientras que la translocación implica un proceso más complejo, con implicación tanto a nivel transcelular como paracelular³². De hecho, un estudio demostró que la colonización del tracto gastrointestinal superior estaba asociada con el desarrollo de fracaso multiorgánico en la primera semana en el 70-90% de los pacientes³³. La disfunción del sistema inmune intestinal a menudo coincide con la alteración de la barrera intestinal y a su vez, el sistema inmune intestinal también tiene una gran influencia en la respuesta inmune sistémica¹⁵. De hecho, el intestino sirve como fuente de mediadores inflamatorios durante la fase aguda de la enfermedad cuando se produce una reducción del tejido linfoide intestinal secundario a la atrofia o lesión intestinal junto a cambios cualitativos en el tejido linfoide, incluyendo disminución de la producción de IgA.

El uso de nutrición enteral puede atenuar todos estos fenómenos deletéreos asociados tanto a la ausencia de nutrientes intraluminales como a las condiciones de isquemia-reperusión. La efectividad de la nutrición enteral precoz se explicaría por la acumulación de diversos efectos beneficiosos: 1) una menor permeabilidad de la mucosa gastrointestinal por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal; 2) una disminución de la respuesta inflamatoria isquémica al frenar la liberación exagerada de citoquinas por los neutrófilos intestinales, y 3) una mejor función inmunitaria del tejido linfoide del intestino²⁶.

El uso clínico de la nutrición enteral precoz

El empleo de nutrición enteral se ha demostrado como el método más efectivo y económico para nutrir a los enfermos graves. Como ya hemos comentado, existen evidencias experimentales y algunas clínicas que permiten afirmar que la nutrición enteral es más beneficiosa que la nutrición parenteral al preservar mejor la función de barrera del intestino, la respuesta inmunitaria local y posiblemente la sistémica tras una agresión severa. Debido a la precocidad con que se producen los cambios en la barrera intestinal parece lógico administrar nutrientes intraluminales cuanto antes. Se ha demostrado que la nutrición enteral administrada en las primeras 48 horas de la agresión disminuye los niveles plasmáticos de TNF y la permeabilidad intestinal, medida con la prueba de lactulosa-manitol en pacientes quemados, en traumas craneales y tras cirugía gastrointestinal³⁵⁻³⁷. No obstante, en estu-

dios previos no se ha podido demostrar el papel de la nutrición enteral en la prevención del catabolismo proteico o la limitación del desarrollo del fracaso multiorgánico³⁸⁻³⁹. La diferencia fundamental entre los estudios más recientes y los más antiguos es el momento de inicio de la nutrición enteral que debe ser siempre inferior a las 48 horas de producirse el traumatismo o la agresión.

Hay evidencia suficiente para afirmar que, mientras no se pruebe lo contrario, la nutrición enteral precoz, definida como aquella que se inicia en las primeras 48 horas tras la agresión, tiene ventajas sobre cualquier otro método nutricional. En pacientes con traumatismo abdominal, la administración yeyunal de dieta disminuye la incidencia de infección nosocomial, en particular la neumonía, y la mortalidad en comparación con la nutrición parenteral⁹. Otros dos meta-análisis recientes, también demuestran una disminución significativa de la incidencia de la infección nosocomial cuando se administra nutrición enteral precoz^{10,40}. Hallazgos similares se obtienen en otros dos meta-análisis dirigidos a evaluar dietas inmunomoduladoras administradas de forma precoz¹³⁻¹⁴. Todos estos estudios adolecen, sin embargo, de una heterogeneidad de la población de estudio significativa por lo que sus resultados son parcialmente cuestionados. Existen datos en estudios clínicos que apoyan la hipótesis que aquí se presenta para determinados grupos de pacientes como los pacientes quirúrgicos¹³, traumáticos⁹, con trauma craneal⁴¹, sepsis⁴² y pancreatitis⁴³. Otro estudio español reciente realizado en un grupo heterogéneo de pacientes que recibió nutrición enteral precoz, presentaba una mortalidad menor que la predicha por el APACHE II, independientemente del tipo de dieta utilizada⁴⁴. Sin embargo, para obtener conclusiones definitivas, sería necesario trabajar con tamaños muestrales superiores a los 14.000 enfermos.

En los últimos años, la elección de nutrición nasogástrica o nasoentérica más allá del píloro ha sido motivo de numerosos estudios, con resultados en ocasiones contradictorios. En contraste, el empleo de gastrostomía percutánea es poco frecuente en las pacientes graves⁴⁵. Las ventajas de la nutrición gástrica sobre la post-pilórica las podemos resumir en los siguientes puntos: a) Proporciona una ruta de alimentación más fisiológica, favorecido por el pH gástrico con una mayor acción bactericida respecto al pH intestinal; b) posibilita la acción de las enzimas gástricas y la activación de las enzimas pancreáticas, necesarias para la hidrólisis de triglicéridos de cadena larga y la absorción gástrica de los ácidos grasos de cadena corta y media, y c) facilidad de colocación ya que el abordaje post-pilórico implica un mayor entrenamiento y el empleo de la radioescopia, o bien la participación del endoscopista⁴⁶. Sin embargo, la nutrición por la vía naso u orogástrica no está exenta de inconvenientes, entre los que podemos destacar la intolerancia gástrica y una mayor incidencia de neumonía nosocomial.

La intolerancia digestiva causada por un vaciamiento gástrico alterado, implica un mayor volumen de los residuos medidos y un menor aporte nutricional. Se establece como punto de corte un valor de 200 mL en dos aspiraciones consecutivas para la introducción de procinéticos, así como un valor de 500 mL en una única aspiración para la retirada de la nutrición⁴⁸. En la práctica, se recomienda un mayor esfuerzo en el intento de minimizar los factores de riesgo que favorecen la intolerancia, como pueden ser los fármacos (opiáceos, relajantes musculares, dopamina...), las alteraciones electrolíticas o el control de la hipertensión intracraneal en el caso de traumatismos craneo-encefálicos con el uso de procinéticos y el uso de sondas transpilóricas⁴⁹. Se ha demostrado que la intolerancia a la nutrición está relacionada con una mayor estancia en UCI e incluso mayor mortalidad. Esta asociación es independiente del SAPS II calculado al ingreso en la UCI o al comienzo de la NE, pero no es independiente del score SOFA calculado al inicio de la NE⁴⁷. Esta intolerancia puede dar lugar a un reflujo gastroesofágico exagerado y un aumento del riesgo de aspiración y de neumonía nosocomial. Así, existe controversia con respecto a una mayor incidencia de neumonía nosocomial en pacientes con nutrición gástrica. Estudios recientes apoyan una mayor proporción aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa⁴⁶. Un estudio randomizado, doble ciego concluyó que el empleo de la nutrición por vía transpilórica en pacientes no seleccionados no tiene mayor ventaja a la hora de reducir la incidencia de neumonía nosocomial en pacientes graves sometidos a ventilación mecánica⁴⁹. Además, se ha demostrado que la nutrición enteral es un factor independiente que modifica la incidencia de esta infección en el paciente grave tanto en pacientes traumáticos como en una población heterogénea de pacientes graves^{49,50}. Se han realizado múltiples esfuerzos, desde el uso de procinéticos hasta el empleo de sondas postpilóricas, para obviar la gastroparesia y evitar la incidencia elevada de neumonía asociada a la ventilación mecánica asumiendo la hipótesis de las microaspiraciones y la colonización gástrica por gérmenes patógenos. El uso de procinéticos no ha demostrado fehacientemente una mejoría del aporte calórico ni una disminución en la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica⁵¹. El abordaje transpilórico se ha demostrado eficaz en mejorar el aporte calórico y podría disminuir la incidencia de neumonía aunque también faltan estudios concluyentes^{49,53}. Todo ello hace que la nutrición enteral precoz fracase hasta en un 20% de los pacientes⁵⁴. Y de hecho, algunos estudios han encontrado una mayor mortalidad con el uso de nutrición enteral precoz⁵⁵. Otra área de incertidumbre es el efecto de la infusión de nutrientes en el tracto gastrointestinal en las primeras fases de una agresión, cuando la lesión de isquemia-reperusión está en pleno auge. Hay series descriptivas de casos de obstrucción intestinal e isquemia intestinal relacionados con el uso precoz de dietas enterales⁵⁶.

Existen diversas razones que hacen difícil obtener resultados precisos. En primer lugar, la dificultad que existe en los accesos al tracto digestivo en el enfermo crítico. En los pacientes graves, a menudo es necesario administrar la nutrición enteral en una localización más distal en el tracto gastrointestinal para evitar las complicaciones más frecuentes ya citadas, la gastroparesia, los residuos gástricos elevados y la intolerancia asociada a la nutrición gástrica. Está demostrado que la gastroparesia dificulta en numerosas ocasiones la alimentación en estómago, aunque por otro lado la nutrición enteral puede actuar como profilaxis de la gastroparesia y sangrado digestivo de los pacientes ingresados en UCI³⁷. Un trabajo de nuestro grupo ha demostrado que esta complicación, medida por la presencia de un nivel de residuo gástrico elevado, produce una ingesta calórica insuficiente de forma significativa⁵⁸. El hecho de no poder aportar un aporte calórico suficiente para prevenir la desnutrición puede ser un factor que impida demostrar la eficacia de la misma. A pesar de la controversia suscitada sobre las ventajas e inconvenientes de nutrición gástrica *versus* transpilórica, las recomendaciones establecidas por el grupo canadiense orientan al mayor empleo de nutrición transpilórica, principalmente en unidades con disponibilidad para su colocación, así como en el caso de pacientes con una mayor sospecha de intolerancia a la NE (empleo de inotropos, sedorelajación, volúmenes altos de residuos gástricos e imposibilidad de elevación del cabecero a 45°)¹⁰.

Una vez que se ha establecido una adecuada ruta de acceso enteral la siguiente decisión debe ser el tipo de fórmula enteral. Las dietas poliméricas contienen hidratos de carbono, proteínas y ácidos grasos y están disponibles con distintas osmolaridades mientras que las dietas elementales contienen aminoácidos, dextrosa u oligosacáridos como fuente de carbohidratos y ácidos grasos esenciales y triglicéridos de cadena media como fuente de lípidos y son siempre hiperosmolares. La utilidad de las dietas elementales está limitada por su coste elevado y su bajo valor nutricional y en general, sólo están indicadas cuando la nutrición con dietas poliméricas no mejoran el estado nutricional. Se han desarrollado fórmulas con capacidad inmunomoduladora para pacientes con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas (politraumatizados, enfermedades críticas, etc.)¹⁷ y existen numerosos estudios acerca de las ventajas y desventajas de las fórmulas enriquecidas, con resultados contradictorios en muchos de ellos. Un estudio randomizado en pacientes con traumatismo craneoencefálico, empleando NE precoz enriquecida, demostró un aumento de la retención de nitrógeno y del gasto energético durante la primera semana y una mayor recuperación desde el punto de vista neurológico, con una menor estancia hospitalaria⁴¹. Otro estudio de pacientes con sepsis demostró una mayor mortalidad en aquellos que recibieron dieta enriquecida con arginina, debido a un aumento de la liberación de citoquinas, así como un

aumento de la producción del óxido nítrico, contraindicando su empleo en pacientes con sepsis⁵⁹. Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas de los efectos de una nutrición enteral enriquecida con arginina, nucleótidos, ácidos grasos poliinsaturados tipo omega-3. De dichas revisiones se deduce la dificultad para conocer la mejor combinación de nutrientes, así como la heterogeneidad de los resultados de los distintos meta-análisis debido a la variabilidad de los grupos de pacientes seleccionados. Este debate sigue abierto por el momento, no pudiendo extraerse conclusiones definitivas¹³⁻¹⁴. El uso de glutamina, por el contrario, se ve claramente apoyado por varios estudios recientes, en particular en pacientes traumatizados y quemados⁶⁰.

Conclusiones

En la actualidad, la evidencia nos indica que en los pacientes graves ingresados en la UCI, la nutrición enteral debería ser de primera elección frente a la NPT siempre que sea posible. La nutrición enteral precoz, iniciada en las primeras 24-48 horas puede ser beneficiosa en los pacientes graves. Se ha demostrado que la administración intraluminal de nutrientes es superior a la nutrición parenteral total en los pacientes graves. La administración precoz atenúa la respuesta inflamatoria, disminuye la activación de los polimorfonucleares y tiene efectos beneficiosos sobre el trofismo intestinal, manteniendo la impermeabilidad de la barrera intestinal. Por otro lado, el empleo de nutrición enteral disminuye complicaciones específicas de la NPT como son la infección por catéter, la colestasis, la atrofia de la mucosa intestinal, el síndrome de sobrealimentación, la hiperglucemia y los costes sanitarios. Está menos clara la evidencia de sus efectos clínicos. En grupos homogéneos de pacientes como politraumatizados, quemados y cirugía gastrointestinal parece disminuir la incidencia de infección nosocomial. Este efecto no es tan obvio en poblaciones más heterogéneas de pacientes. Las razones de esta falta de eficacia están en relación tanto con la dificultad del acceso a la luz gastrointestinal, principalmente en el caso de la ruta postpilórica como a las complicaciones asociadas a dicho acceso, como la intolerancia gástrica y una mayor incidencia de neumonía si la vía de nutrición es gástrica. Además, el tracto gastrointestinal no tolera en ocasiones la perfusión intraluminal de nutrientes en condiciones de isquemia-reperfusion secundaria al shock y a la resucitación con catecolaminas, y a su vez, la intolerancia puede ser un marcador de hipoperfusión esplácnica. Por ello, el empleo de nutrición está limitado ya que puede inducir isquemia si el flujo mesentérico no puede ser aumentado debido a la hipovolemia o a la vasoconstricción. Las áreas de investigación más acuciantes son la evaluación de las técnicas de abordaje del tracto gastrointestinal, la selección de los pacientes que pueden beneficiarse de esta inter-

vención y la respuesta sistémica y gastrointestinal a la administración de determinados sustratos nutricionales en condiciones de estrés.

Otro tema que es motivo de debate en la actualidad, es la elección de dietas estándar frente a dietas inmunomoduladoras. Se han realizado numerosos estudios con resultados dispares. Se ha valorado el empleo de nutrientes como la arginina y la glutamina, con datos contradictorios con respecto a la mortalidad. Existen estudios que encuentran un aumento de la mortalidad con el empleo de arginina en pacientes sépticos por lo que no se recomienda en la actualidad su utilización rutinaria pero sí en poblaciones seleccionadas, fundamentalmente en enfermos quirúrgicos. Otro tipo de nutrientes como la glutamina tienen resultados más prometedores. En la actualidad, la glutamina enteral debería ser incluida en la dieta de pacientes quemados y politraumatizados, aunque no hay datos suficientes que apoyen su empleo en otros pacientes críticos. La heterogeneidad de los resultados de los meta-análisis, indica la necesidad de seleccionar una población homogénea para establecer de manera global los efectos de la nutrición con capacidad inmunomoduladora en los pacientes críticos. Hoy por hoy, el uso de la nutrición enteral precoz es una decisión clínica que debe de tomarse de forma individualizada en cada paciente aquilatando el coste-beneficio de la misma. Su empleo debe de formar parte de una estrategia terapéutica que minimize las complicaciones como la neumonía nosocomial y mantenga la efectividad nutricional y disminuya la incidencia de la infección nosocomial.

Referencias

- Vrees MD, Albina JE: Metabolic response to illness and its mediators. En: Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition. Rombeau JL, Rolandelli RH (eds.). WB Saunders, Philadelphia 2000, pp. 21-34.
- Barton RG: Nutrition support in critical illness. *Nutr Clin Pract* 1994, 9:127-139.
- Heyland DK: Nutritional support in the critically ill patients: a critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 1998, 14:423-440.
- Deitch EA, Winterton J, Li M y cols.: The gut as a portal of entry for bacteremia: role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987; 681-692.
- Heyland DK, MacDonald S, Keefe L y cols.: Total parenteral nutrition in the critically ill patient. A meta-analysis. *JAMA* 1998, 280:2013-2019.
- Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA y cols.: Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Br Med J* 2001, 323:1-5.
- 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* 2002, 26:90SA-92SA.
- Lipman TO: Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN* 1998, 22:167-182.
- Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ y cols.: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992, 216:172-183.
- Heyland KD, Dhaliwal R, Drower JW, Gramlich L, Dodk P and the Canadian Critical Care Practice Guidelines Committee: Canadian Clinical Practice Guidelines for nutritional support in mechanically ventilated critically ill patient. *JPEN* 2003, 27:355-373.
- Beale RJ, Bryg DJ, Bihary DJ: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999, 27:2799-2805.
- Heys SD, Walker LG, Smith I y cols.: Enteral nutrition supplementation with key nutrients in patients with critical illness. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999, 229:467-477.
- Heyland DK, Novak F, Drower JW y cols.: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001, 286:944-953.
- Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J y cols.: Immunonutrition in the Intensive Care Unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003, 22:221-233.
- Jon S Thompson: The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:190-197.
- Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang X: The gut: a central organ following surgical stress. *Surgery* 1988, 107:917-923.
- Napolitano L: Enteral feeding of the critically ill. *Curr Op Crit Care* 2000, 6:136-142.
- Fukatsu K, Zarzaur BL, Johnson CD, Lundberg AH, Wilcox HG, Kudsk KA: Enteral nutrition prevents remote organ injury a death after a gut ischemic insult. *Ann Surg* 2001, 233:660-668.
- Powell JJ, Murchison JT, Fearon KCH, Ross JA, Siriwardena AK: Randomized controlled trial of the effect of markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *British J Surg* 2000, 87:1375-1381.
- Moore FA: The role of gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999, 178:449-453.
- Griensven M, Stalp M, Seekamp A: Ischemia-reperfusion directly increases pulmonary endothelial permeability in vitro. *Shock* 1999, 11:259-263.
- Curtis J Wray, Mammen J, Hasselgren P-O: Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. *Nutrition* 2002, 18:971-977.
- Buchman AL, Moukarzel AA, Butha S y cols.: Parenteral nutrition is associated with intestinal morphological and functional changes in humans. *JPEN* 1995, 19:453-460.
- Lara TM, Jacobs DO: Effect of critical illness and nutritional support on mucosal mass and function. *Clin Nutr* 1998, 17:99-105.
- Robinson JWL, Mirkovitch V, Winistorfer B y cols.: Response of the intestinal mucosa to ischemia. *Gut* 1981, 22:512-527.
- Kudsk KA: Parenteral versus enteral nutrition. En: Shikora Sa, Martindale RG, Schwaitzberg SD (eds.). Nutritional considerations in the intensive care unit. Science, rationale and practice. Kendall/Hunt Publishing Co, Iowa (USA), 2002, pp. 119-130.
- Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993, 21(Supl. 2):S55-S68.
- Harris CE, Griffiths RD, Freestone N, Billington D, Atherson ST, MacMillan RR: Intestinal permeability in the critically ill. *Intensive Care Med* 1992, 18:38-41.
- Conejero R, Bonet A, Grau T y cols.: Effect of a glutamine-enriched diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized simple-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002, 18:716-721.
- Brinson RR, Kolts BE: Hypoalbuminemia as a indicator of diarrheal incidence in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987, 15:506-9.
- Hwang TL, Lue MC, Nee YJ y cols.: The incidence of diarrhea in patients with hypoalbuminemia due to acute or chronic malnutrition during enteral feeding. *Am J Gastroenterol* 1989, 2:29-35.
- Alexander JW: Nutrition and translocation. *JPEN* 1990, 14:1705-45.
- Marshall SC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract: the undrained abscess of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993, 218:111-119.

34. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E y cols.: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999, 25:157-161.
35. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX: Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection. *Burns* 200, 27:145-149.
36. Graham TW, Zadrozny DB, Harrington T: The benefits of early yeyunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989, 25:729-735.
37. Brooks AD, Hockwald SN, Heslin MJ y cols.: Intestinal permeability after early postoperative enteral nutrition in patients with upper gastrointestinal malignancy. *JPEN* 1999, 23:75-79.
38. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN y cols.: Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988, 104:727-733.
39. Eyer SDS, Micon LT, Konstantinides FN y cols.: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993, 34:639-644.
40. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001, 29:2264-2270.
41. Taylor SJ, Fetter SB, Jewkes C y cols.: Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999, 27:2525-2531.
42. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A y cols.: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000, 28:643-648.
43. Windsor AC, Kanwar S, Li AG y cols.: Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998, 42:431-435.
44. Caparrós T, López J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN* 2001, 25:229-308.
45. Preiser JC, Berré J, Carpentier y cols.: Management of nutrition in European intensive care units: results of a questionnaire. *Intensive Care Med* 1999, 25:95-101.
46. Neumann DA, DeLegge MH: Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care units: a prospective comparison of efficacy. *Crit Care Med* 2002, 30:1336-1348.
47. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P y cols.: Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors and complications. *Crit Care Med* 2001, 29:1955-1961.
48. McClave SA, Sneider H: Clinical use of gastric residual volumes as a monitor for patients on enteral tube feeding. *JPEN* 2002, 26:S43-S50.
49. Montejo JC, Grau T, Acosta J y cols.: Multicenter, prospective, randomized, single blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002, 30:796-800.
50. Torres A, Aznar R, Gatell JM y cols.: Incidence, risk and prognosis factors for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:523-528.
51. Tejada A, Bello S, Chacón E y cols.: Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma. *Crit Care Med* 2001, 29:304-309.
52. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG: Gastrointestinal pro-motility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002, 30:1429-1435.
53. Heyland KD, Drover JW, Dhaliwal R y cols.: Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. *JPEN* 2002, 26(Supl. 6):S51-57.
54. Grau T, Bonet A and the Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Nutrición enteral en el paciente crítico: dos poblaciones diferentes. *Nutr Hosp* 2001, 16(Supl. 1):44.
55. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D y cols.: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN* 2002, 26:174-181.
56. Scaife CL, Saffle JR, Morris S: Intestinal obstruction secondary to enteral feedings in burn trauma patients. *J Trauma* 1999, 47:859-863.
57. McClave SA, Marsano LS, Lukam JK: Enteral access for nutritional support. *J Clin Gastroenterology* 2002, 35(3):209-13.
58. Montejo JC and the Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units: Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. *Crit Care Med* 1999, 27:1447-1453.
59. Berolini G, Lapichino G, Radrizzini D y cols.: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003, 29:834-840.
60. Andrews FJ, Griffiths RD: Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr* 2002, 87(Supl. 1):S3-8.

Original

Food, energy and macronutrient intake of postmenopausal women from a menopause program

S. Schoppen* BS, A. Carbajal** PhD, A. M.^a Pérez-Granados* PhD, F. Vivas*** MD, PhD y M. Pilar Vaquero* PhD

*Department of Metabolism and Nutrition. Instituto del Frío. Spanish Council for Scientific Research (CSIC). **Department of Nutrition. Faculty of Pharmacy. Madrid Complutense University. Madrid. Spain. ***Madrid City Council Health Centre. Madrid. Spain.

Abstract

Objective: This study aimed to analyse the food, energy and macronutrient intake of a group of postmenopausal women participating in a health-care-program.

Methods: Subjects included were 38 healthy postmenopausal women aged between 46 and 60 years, recruited from the Menopause Program of the Madrid City Council. Physical activity, some anthropometric data and dietary information was obtained using a modified version of the dietary history method, which contained a 24-hour-recall and a food frequency questionnaire covering the preceding month as reference period. Dietary quality indexes, including those of the energy provided by macronutrients, alcohol and fatty acids and PUFA + MUFA/SFA and PUFA/SFA ratios were calculated.

Results: This group consumed a diet very similar to the traditional Mediterranean diet. Intake of vegetables (415 ± 165 g/d), fruits (396 ± 178 g/d) and fish (131 ± 69 g/d) was high and a wide variety of these products was consumed. Potato and cereal (157 ± 76 g/d) intake was low. Dairy products, meat, poultry and eggs were only a modest part of this diet. The fat quality (PUFA + MUFA/SFA = 2.26) was satisfactory.

Conclusion: The diet of this group of postmenopausal women attending a prevention program closely conforms to current nutritional guidelines. Physical activity, body weight and intake of vegetable foods are adequate and may be very useful to counterbalance the increased risk of several pathologies after menopause. However, consumption of carbohydrate rich foods is lower than recommended. Participation in the menopause health-

CONSUMO DE ALIMENTOS, ENERGÍA Y MACRONUTRIENTES EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS DE UN PROGRAMA DE MENOPAUSIA

Resumen

Objetivo: Analizar la ingesta de alimentos, energía y macronutrientes de un grupo de mujeres postmenopáusicas que participan en un programa de postmenopausia.

Métodos: La muestra está formada por 38 mujeres postmenopáusicas de 46 a 60 años de edad, pertenecientes al Programa de Menopausia del Excmo. Ayuntamiento de Madrid. Se ha recogido información sobre actividad física y parámetros antropométricos y dietéticos. Para conocer el consumo de alimentos se empleó una historia dietética modificada, constituida por un recuerdo de 24 horas y una frecuencia de consumo referida al último mes. Para juzgar la calidad de la dieta, se ha calculado: perfil calórico, perfil lipídico y las relaciones AGP + AGM/AGS y AGP/AGS.

Resultados: El grupo estudiado consume una dieta variada que responde a las características de la dieta Mediterránea tradicional. Presenta una alta ingesta y variedad de verduras y hortalizas (415 ± 165 g/día), frutas (396 ± 178 g/día) y pescado (131 ± 69 g/día). El consumo de cereales y patatas fue bajo (157 ± 76 g/día). Lácteos, carnes y huevos se consumen en cantidades moderadas. La calidad de la ingesta grasa fue satisfactoria (AGP + AGM/AGS = 2.26).

Conclusión: La dieta consumida por este grupo de mujeres postmenopáusicas que pertenecen a un programa de atención primaria se adecua a las recomendaciones actuales de dieta prudente. La actividad física, el peso corporal y la ingesta de alimentos de origen vegetal fueron adecuados y podrían actuar favorablemente y contrarrestar el mayor riesgo de diversas patologías durante la menopausia. El consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono fue, sin embargo, menor del recomendado. La participación en programas de prevención, especialmente en esta etapa de la vida, puede ser efectiva

Correspondence: Ángeles Carbajal Azcona
Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid
E-mail: carbajal@farm.ucm.es

Recibido: 26-IV-2004.
Aceptado: 12-VI-2004.

care-program is useful for weight control and dietary advice.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:101-109)

Key words: *Postmenopausal women. Food intake. Nutrient intake. Anthropometry. Physical activity. Health-care program.*

Introduction

Mean life expectancy of Spanish women now exceeds 82 years¹. Approximately one third of this time is postmenopausal, as menopause typically occurs at about 51 years of age².

Menopause, characterised by decreasing ovarian function, represents a major physiological and often psychological transition in the lives of women. Commencement of menopause, its symptoms and the metabolic changes that accompany this period vary greatly from one woman to another. Several studies on the health of menopausal women have shown that overall well-being during the climacteric period is highly related to the following variables: general good health and a healthy lifestyle including a balanced diet, non-smoking habits and regular physical exercise, a positive attitude towards ageing and menopause, a lasting partnership and good friendships³⁻⁵.

Menopause is associated with bone mineral loss, which can lead to osteoporosis, often asymptotic and undiagnosed. It increases the risk of fractures, including those of the hip and spine. Today, management of this risk focuses first on non-pharmacological measures, such as a balanced diet that includes sufficient dairy product intake among other foodstuff⁶⁻⁹. Calcium intake has also been associated with reduced fracture risk in peri- and postmenopausal women and also with beneficial effects in several non-skeletal disorders, primarily hypertension, and also in obesity and other diseases^{7,10}.

In addition, adverse changes in lipid metabolism have been reported during menopause. Oestrogen depletion has major repercussions on the cardiovascular system, influencing lipid and lipoprotein levels and blood pressure, which increase the risk of cardiovascular disease (CVD)¹¹. In addition, factors such as homocysteine levels¹², age, body mass index (BMI), food habits and others related to lifestyle, also greatly influence CVD risk^{13,14}.

During menopause women tend to gain body fat¹⁵ and undergo changes in body fat distribution. Centralisation of fat deposits occurs¹⁶ and may have direct implications in cardiovascular risk¹⁷. Some authors suggest that this body fat distribution pattern in women is more related to age than to menopause¹⁸. Obesity affects 60% of women after menopause as a consequence of the changes of the balance between

en el control del peso y en el seguimiento de hábitos dietéticos saludables.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:101-109)

Palabras clave: *Mujeres postmenopáusicas. Ingesta alimentaria. Nutrientes. Antropometría. Actividad física. Programa de menopausia.*

caloric intake and energy expenditure¹⁹. Blümel et al.²⁰ conclude that increased physical activity is highly recommended in order to prevent weight gain. Furthermore, regular exercise is known to be beneficial for overall health²¹.

Different lifestyle practices, particularly diet may delay the appearance of risk factors in this population group²²⁻²⁴. Women who have access to information about menopause may take preventive measures. Activities to promote health in this women aim to reduce the risk of fractures, CVD and obesity after menopause² and to improve overall quality of life.

Few studies of Spanish postmenopausal women have been carried out to determine their dietary intake as a whole or their consumption of nutrients and foodstuff although specific studies on certain nutrients^{25,26} have been published. The consequences of food intake necessarily involve foodstuff and nutrient and their combined effects and can only be evaluated by considering the entire eating pattern, because nutrient bioavailability depends on the amount ingested and on the other nutrients and non-nutrients consumed. An analysis of the patterns of food consumption offers an additional dimension when examining the relationship that exists between diet and disease risk^{14,27}. This descriptive study aimed to analyse the food, energy and macronutrient intake of a group of healthy postmenopausal women participating in a health-care program. Furthermore the study aimed to determine anthropometric measures and the physical activity of these women.

Methods

Subjects

All women were selected out of postmenopausal women who participate in the Menopause Program of the Madrid City Council. In this prevention program the women periodically undergo clinical evaluation by means of anthropometric measurements, blood tests, bone mineral density determination and mammography. Women also receive special attention with regard to menopause-related problems and information concerning the influence of dietary habits and lifestyle. In addition, these women learn of measures that may be taken to prevent numerous conditions that can

affect postmenopausal women. Their doctor plays an important role in counselling them with regard to making changes in their lifestyle, diet and exercise routines. Although the Madrid City Council has 13 medical health centres, the percentage of possible volunteers was limited by the number of centres willing to collaborate, the percentage of women receiving some kind of medical treatment and the percentage of women who did not comply inclusion criteria. From the possible volunteers a majority did not want or was not able, because of their personal situation, to participate in this study. Finally we recruited 38 postmenopausal women out of 4 centres from the Menopause Program of the Area of Health and Consumption of the Madrid City Council for participation in a series of nutritional intervention studies. The average attendance to the Menopause Program of the recruited women was 3.7 years.

Only women who had undergone natural menopause were recruited at ages between 46 and 60 years, and were at least one year of amenorrhoea. Exclusion criteria included obesity, hormone replacement therapy or any other medication known to affect bone and lipid metabolism and vitamin, mineral or phytoestrogen supplementation. Only one woman consuming calcium supplements, due to lactose intolerance, was included. Women who had followed a restrictive diet at some time during the previous year or who had experienced short-term changes in body weight were also excluded from the study.

In this report, dietetic, anthropometric and physical activity data from 38 lower-to-middle-class women, 53 ± 3.7 years of age (mean \pm SD) are reported.

The Ethics Committee of the Spanish Council for Scientific Research (CSIC) approved the study protocol.

Methods

General questionnaire

The questionnaire was designed to obtain personal data and information regarding lifestyle and socioeconomic status.

Dietary intake

Dietary information was obtained using a version of the dietary history method²⁸, which reflects the habitual dietary intake of the subject. Dietary history consisted of a food frequency questionnaire covering the preceding month as a reference period. Dietary data included in the questionnaire involved the foods that supply 95% of the energy in the average Spanish diet²⁹. A trained dietician carried out the dietary history of each study participant in a personal interview that lasted over one-and-a-half hours. The food frequency questionnaire was structured by meals, taking into account the dietary

habits of the participants. In addition to recording the frequency of food intake, the dietician took note of preparation methods and recipes as well as the quantity consumed. To estimate the portion sizes of every food item ingested, the subject referred to a photo-book³⁰ containing pictures of different portions of commonly eaten foods or estimated portions using units or standard household measures or, in some cases, grams. The dietary history was validated with a 3-days record.

Foods were classified and codified according to Spanish food-composition tables³¹ and energy, macronutrient, cholesterol and alcohol intake were calculated using this database. All food records were checked and coded by the same dietician who carried out the dietary history interview.

In order to judge the diet's quality, energy and macronutrient intakes were compared with current Spanish recommended dietary intakes and guidelines^{32,33}. Dietary quality indexes, including the energy provided by macronutrients, alcohol and fatty acids as well as PUFA + MUFA/SFA and PUFA/SFA ratios were also calculated.

Physical activity

The questionnaire about physical activity was completed during the interview. For its determination all women were asked about their occupation, sleeping hours and additional activities at work and during the rest of the day.

The physical activity questionnaire included representative values expressed as multiples of Resting Energy Expenditure (REE). Average daily exercise was calculated taking into account the intensity level and time spent on each activity. Activities were divided in 5 categories (resting, very light, light, moderate and heavy)³⁴.

Anthropometric data

Trained personnel obtained body weight and height in addition to waist and hip circumferences using standardised methodology.

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated balance scale, after breakfast and after emptying the bladder. Subjects were weighed wearing only light undergarments.

Standing body height was measured to the nearest 0.1 cm using a microtoise fixed to the wall. The subject stood barefoot with her heels together, hands and arms hanging relaxed, and measurements were taken with the Frankfurt plane in a horizontal position.

Duplicate waist and hip circumferences were taken to the nearest 0.1 cm using an inelastic, flexible tape measure. Waist circumference was recorded with the subject standing with her feet spread about 15 cm apart and her weight equally distributed between them. The

measurement was obtained midway between the lower rib margin and the iliac crest, at the end of a gentle exhalation. Hip circumference (maximum circumference over the buttocks) was also taken with the subject standing with her feet spread about 15 cm apart and her weight equally distributed between them. This measurement was also recorded to the nearest 0.1 cm. The body mass index (BMI) (kg/m²) and waist-to-hip ratio (WHR) of each study participant were also calculated.

Data analysis

Descriptive statistics were calculated using the SPSS statistical package. Raw means and standard deviations as well as median, range and number of consumers are presented.

Results

Table I includes the age, anthropometric data and activity level of the 38 postmenopausal study participants.

The mean BMI value was 25.9 ± 2.8 kg/m². Three women displayed a BMI above 30 kg/m², but no value over 32 kg/m² was recorded. None of the subjects modified her weight during the next 5 months. Nine women (23.7%) presented waist circumference values above 88 cm and a BMI above 27 kg/m² while 4 subjects (10.5%) exhibited a WHR of 0.90.

Half of the sample showed a moderate physical activity (1.64–1.69). Only one woman had a high activity factor (1.83) while the remaining study participants presented a light activity routine (activity factor = 1.45–1.63). Eighty-five per cent of the women walked at a moderate pace for 30 to 60 min/day and all of them used the underground and bus and thus had to climb stairs and all women realised cleaning and cooking activities.

Food groups and several individual food items of special interest in the diet of postmenopausal women are presented in tables II and III. Varying percentages of women did not consume any products within one or more of the following food groups: legumes, milk products, eggs, sugars and alcoholic beverages (table II). Cereal intake was low and displayed a wide dis-

Table I
Anthropometric and physical activity data of the study subjects

| | <i>Mean ± SD</i> | <i>Median</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|--------------------------------------|------------------|---------------|----------------|----------------|
| Age (years) | 53 ± 3.7 | 53 | 43 | 59 |
| Weight (kg) | 63.3 ± 8.1 | 61.4 | 48.6 | 79.5 |
| Height (cm) | 156.3 ± 6.2 | 155.0 | 141.0 | 166.0 |
| Body mass index (kg/m ²) | 25.9 ± 2.8 | 26.0 | 20.9 | 31.9 |
| Hip circumference (cm) | 99.2 ± 7.4 | 99.4 | 82.0 | 113.0 |
| Waist circumference (cm) | 84.2 ± 8.5 | 84.2 | 68.0 | 104.0 |
| WHR* | 0.85 ± 0.004 | 0.85 | 0.77 | 0.94 |
| Activity factor | 1.64 ± 0.11 | 1.54 | 1.45 | 1.83 |

*WHR: waist-to-hip ratio.

Table II
Food group intake among study subjects (g/d)

| | <i>Mean ± SD</i> | <i>Median</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|---------------------|------------------|---------------|----------------|----------------|
| Cereals | 157 ± 75.8 | 176 | 16.8 | 348 |
| Legumes | 17.1 ± 11 | 15.2 | 0 (N = 2) | 51.4 |
| Vegetables | 415 ± 165 | 388 | 139 | 829 |
| Fruit | 396 ± 178 | 396 | 19.3 | 799 |
| Dairy products | 428 ± 257 | 416 | 0 (N = 1) | 1,406 |
| Meat | 125 ± 61.8 | 123 | 4.3 | 290 |
| Fish | 131 ± 68.9 | 119 | 49.9 | 439 |
| Eggs | 23.9 ± 18.9 | 21.7 | 0 (N = 1) | 101 |
| Sugars | 9.4 ± 9.8 | 9.2 | 0 (N = 12) | 40 |
| Fat and oils | 32.1 ± 10.3 | 33.3 | 10 | 55 |
| Alcoholic beverages | 107 ± 174 | 28.9 | 0 (N = 8) | 873 |

N = number of consumers.

Table III
Intake of some foodstuff among study subjects (g/d)

| | Mean \pm SD | Minimum | Maximum | Consumers (N) |
|----------------------|-----------------|---------|---------|---------------|
| White bread | 79.5 \pm 55.2 | 1.1 | 200 | 35 |
| Whole wheat bread | 30.2 \pm 28.1 | 4.3 | 90 | 9 |
| Rice | 13.2 \pm 8.7 | 2.5 | 38.9 | 36 |
| Pasta | 13.2 \pm 10.9 | 1.8 | 48.2 | 33 |
| Bakery products | 27.8 \pm 28.4 | 2.9 | 85.7 | 9 |
| Cookies | 28 \pm 29.8 | 2.9 | 90 | 12 |
| Potatoes | 57.4 \pm 36 | 3 | 153 | 34 |
| Lettuce | 55.6 \pm 46.4 | 1.4 | 175 | 35 |
| Cucumber | 25.6 \pm 30 | 0.7 | 125 | 21 |
| Tomatoes | 82.3 \pm 55.5 | 9.3 | 275 | 37 |
| Oranges | 114 \pm 67.3 | 14.3 | 294 | 23 |
| Apples | 109 \pm 80 | 12.9 | 331 | 31 |
| Bananas | 46.6 \pm 21.6 | 17.1 | 85.7 | 13 |
| Whole milk | 169 \pm 164 | 1.6 | 459 | 11 |
| Skimmed milk | 300 \pm 260 | 35.4 | 1,054 | 14 |
| Yoghurt | 88.3 \pm 78.3 | 17.9 | 364.3 | 21 |
| Skimmed milk yoghurt | 98.9 \pm 52 | 35.7 | 196.4 | 14 |
| Sandwich cheese | 17.9 \pm 22.7 | 1.4 | 50 | 4 |
| Fresh cheese | 51.8 \pm 106 | 0.8 | 400 | 14 |
| Gruyere cheese | 7.6 \pm 10.1 | 2.1 | 30 | 7 |
| Mild Manchego cheese | 17.2 \pm 17.1 | 3.6 | 65.7 | 15 |
| Aged Manchego cheese | 14.9 \pm 10.6 | 3.6 | 30 | 5 |
| Cheese in portions | 6.4 \pm 7.3 | 0.4 | 26.4 | 15 |
| Chicken | 20.4 \pm 21.8 | 1.14 | 113.6 | 28 |
| Olive oil | 29.3 \pm 9.4 | 8.9 | 43.5 | 37 |
| Sunflower oil | 8.3 \pm 3.6 | 6 | 12.5 | 3 |
| Butter | 3.5 \pm 2.5 | 1.1 | 8 | 8 |
| Margarine | 4.1 \pm 5.4 | 0.7 | 15 | 8 |
| Wine | 81.1 \pm 112 | 5 | 440 | 26 |
| Beer | 81.2 \pm 185 | 4.3 | 849 | 20 |

persion. Most of the women (N = 35) consumed white bread, which was the most consumed food within the cereal group. Only 9 women consumed whole wheat bread (table III).

Vegetables and fruit intake was high but also varied greatly (table II). Intake of fresh fruit (generally as a dessert or between-meal snack) and salads (tomato, lettuce and cucumber), was high. The fruits eaten most were oranges, apples and bananas (table III).

The principal items in the group of dairy products were milk, primarily skimmed (36.8%), yoghurt (a maximum of 4 units per day) and a wide variety of cheeses (fresh and partially aged cheese (11% and 25% fat, respectively)) (table III). One woman did not consume dairy products due to lactose intolerance. Only 68.4% of the participants consumed sugars (sugar and honey).

Meat and fish intake were similar and presented a wide dispersion.

Practically all the women (37/38) used olive oil in cooking. A few of the participants used other oils such as sunflower oil or fats such as butter and margarine, but their intake was low (table III).

The most alcoholic beverages consumed were wine (consumed with meal) and beer (consumed between meals) (table III).

Table IV shows data on intake of energy, macronutrients and cholesterol, as well as data concerning some dietary quality indexes. Mean energy intake was adequate but 25% of the sample consumed between 1,415 y 1,676 kcal/d. Most women consumed a large amount of protein and fat and therefore caloric profile showed high energy percentage from proteins and fats, and low from carbohydrates. However, fat quality judged by PUFA/SFA and PUFA + MUFA/SFA ratios was satisfactory (table IV). Mean cholesterol intake was slightly over recommendations.

Discussion

Maintaining good nutrition is important for health promotion and disease prevention especially among postmenopausal women. The participants in this study, coinciding with the findings of Montero et al.³⁵,

Table IV
Energy and macronutrient intakes per day of the study subjects and dietary quality indexes

| | <i>Mean ± SD</i> | <i>Median</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|-------------------------------|------------------|---------------|----------------|----------------|
| Energy (kcal) | 2,084 ± 435 | 2,054 | 1,415 | 2,953 |
| Protein (g) | 91.2 ± 24.8 | 84 | 51.3 | 176 |
| Lipids (g) | 88.4 ± 26.4 | 84 | 54 | 152 |
| SFA (g) | 25.7 ± 10.4 | 22.1 | 11 | 55.4 |
| MUFA (g) | 42.3 ± 11.2 | 41.4 | 25.3 | 68.8 |
| PUFA (g) | 12.4 ± 5.8 | 10.2 | 5.3 | 31.8 |
| Carbohydrates (g) | 228 ± 60.6 | 217 | 125 | 426 |
| Fibre (g) | 21.3 ± 5.4 | 21.5 | 8.2 | 32.8 |
| Alcohol (g) | 9.05 ± 12.9 | 4.9 | 0 | 45.8 |
| Energy from protein (%) | 17.6 ± 3.2 | 17.6 | 13.4 | 26.7 |
| Energy from carbohydrates (%) | 41.1 ± 7.2 | 40 | 21.4 | 54.7 |
| Energy from lipids (%) | 37.9 ± 6.1 | 37.5 | 27.7 | 51.9 |
| Energy from alcohol (%) | 3.1 ± 4.7 | 0.82 | 0 | 17.9 |
| Energy from SFA (%) | 10.9 ± 2.9 | 10.9 | 6.1 | 20.9 |
| Energy from MUFA (%) | 18.2 ± 2.8 | 17.9 | 13.5 | 24.4 |
| Energy from PUFA (%) | 5.3 ± 2 | 4.7 | 3.3 | 11.6 |
| Cholesterol (mg) | 322 ± 126 | 299 | 133 | 623 |
| Cholesterol (mg/1,000 kcal) | 154.3 ± 49 | 142.5 | 72.2 | 279 |
| PUFA/SFA ratio | 0.51 ± 0.24 | 0.45 | 0.22 | 1.18 |
| (PUFA+MUFA)/SFA ratio | 2.26 ± 0.61 | 2.01 | 1.27 | 3.57 |

were conscious of their special physiological situation and tried to adapt to new dietary guidelines. Although the study of food consumption patterns is essential to detect groups at risk and apply appropriate measures to prevent certain diseases, until now, there is few data about food consumption in this group of the population available.

The women studied displayed a lifestyle and dietary habits that closely resemble those recommended to improve and forestall some of the consequences of the physiological changes that occur during this stage of life. These individuals maintained appropriate body weight, exercised regularly and consumed a diet very similar to the traditional Mediterranean diet considered to be a model of a healthy and adequate diet (high intake of vegetables and fruits, adequate ratios of fatty acid intake) and whose benefits have repeatedly been demonstrated³⁶⁻³⁹. In another study of this group of women, their good health status has been observed by determining cardiovascular disease risk parameters in serum and the Framingham ATP III tables⁴⁰.

Food intake of this postmenopausal women was very heterogeneous. Vegetables, fruit and fish intake was high and a wide variety of these products was consumed. Nevertheless, coinciding with the eating habits of many western countries, potato and cereal intake was low. Dairy products, meat, poultry and eggs were only a modest part of this diet. Intake of precooked and processed products was very low.

The high intake of fruit and vegetables (excluding potatoes), over 750 g/d, amply exceeds present-day

recommendations (> 250 g/d of vegetables and > 300 g/d of fruit)^{33,41}. It also exceeded that of other similar Spanish and European population groups^{42,43}. This plant food, particularly high in nutrient content, guarantee an adequate intake of minerals (potassium, magnesium, etc.), vitamins (antioxidants, folates, etc.), fibre, protein and a variety of potentially bioactive non-nutritive components, which may display various protective mechanisms^{6,38,44}. High consumption of fruit and vegetables is recommended to prevent cardiovascular diseases¹⁴ and osteoporosis^{45,46}. The risk of both pathologies increases after menopause and these women appeared to be well protected.

Lettuce, tomatoes and cucumbers, available year-round and eaten raw in the form of salads (with an olive oil dressing), represent almost 40% of the total vegetable intake. Apples, oranges and bananas represent 68% of all fruit consumed. A high intake of fresh and/or raw products, such as was the case in this study, makes nutrients (especially folate and vitamin C) available without any loss due to the cooking process. For example, half of the vitamin C ingested, which was very high, came from fresh or/and raw foods (data not reported).

Cereal and derivatives intake was below the values currently recommended in Spain (4-6 portions, including potatoes)³³. The unfavourable caloric profile of the diet (41% of energy from carbohydrates) was mainly due to the low consumption of cereals and potatoes and the moderate legume intake. This imbalance coincides with that of the Spanish population at large³⁰.

The mean legume intake was equivalent to approximately two portions a week. Greater legume consumption is recommended due to the health properties of these foods: good supply of minerals and vitamins, a very favourable type of fibre and protein, as well as its content of phytoestrogens, among others⁴⁷. A higher intake of legumes, cereals and potatoes would help balance the dietary caloric profile of this group of women, improving its dietary quality.

The high vegetable intake resulted in a high nutrient density of this diet (data not presented). It seems that the nutrient density of the diet was not diluted by the mean sugar and honey intake, which was quite low, since these products were almost only used to sweeten coffee, milk or tea.

Energy obtained from fat intake was higher than recommended³³, although its quality was satisfactory. Thirty-five per cent of total fat intake was from the group of fats and oils, mainly olive oil. The relatively high fat intake of these women could be partially compensated by its high quality. Most of it was from monounsaturated fatty acids (18.2% kcal). Olive oil supplied 50% of the total MUFA intake. The energy contributions of SFA and PUFA are both within the recommended values³³. The British Nutrition Foundation⁴⁸ recommends an energy intake from PUFAs of 7.5%, while the Spanish Society of Community Nutrition, due to the high MUFA intake in Spain, recommended that PUFAs should contribute approximately 5% of the energy supplied⁴⁹.

In addition, according to current national guidelines, the fat quality of the diet, judging from the PUFA + MUFA/SFA ratio, was satisfactory (recommended: > 2.00^{33,50}). This value is similar or higher than that found in other Mediterranean countries and thus better than that of northern European populations⁵¹. The low intake of butter, margarine and bakery products contributed to a better fat quality of the diet and to a very low ingestion of trans fatty acids (data not reported)^{52,53}. Because fat quality was acceptable, the diet of this group of postmenopausal women could be improved by only a small reduction in fat intake and enhancing the carbohydrate rich food, as discussed before.

The moderate intake of meat and eggs also contributed to a better diet quality, limiting saturated fat, cholesterol and sodium consumption, especially important at this age, while ensuring sufficient intake of certain nutrients as for example zinc, iron and vitamin B₁₂, among others. The also moderate consumption of dairy products ensured adequate calcium intake (1,007 ± 410 mg/d, data not reported). Sixty-seven percent of the calcium in the diet of these women came from dairy products, which implies high calcium bioavailability¹⁰.

The average fish intake, somewhat higher than that of meat, was the main source of n-3 PUFA (EPA and DHA) and of vitamin D. Fish supplied 76% of total vitamin D intake. This intake, together with the sufficient exposure to sunlight of these women, may be enough to meet their vitamin D requirements.

The consumption patterns of the subjects of the present study closely correspond with those of an adequate diet. This diet supplies an adequate density of nutrients, being based on food items without the necessity of using any kind of supplements.

Some authors indicate the consumption of an adequate diet is generally related to other characteristics of healthy life-style such as physical exercise, non-smoking and moderate alcohol consumption⁵⁴.

Only three of the women smoked and alcohol intake was moderate. Thirteen per cent reported drinking more than the maximum value recommended of 30 g/day³³. This moderate consumption of alcohol is considered a favourable dietary factor to prevent cardiovascular risk. According to the NRC⁵⁵ mean BMI was in the adequate range, while according to the SE-EDO study⁵⁶ these women present a slight overweight. Mean waist circumference was in the adequate range⁵⁷. Waist circumference and the WHR offer an estimate of intra-abdominal fat and both have been used as indicators for cardiovascular disease, diabetes, hypertension and other chronic diseases risks. In women, the reference cut-off points for risk are > 88 cm for waist circumference and > 0.80 for WHR^{14,58}.

Current guidelines recommend at least 30 minutes of moderately vigorous activity daily, including a brisk walk⁵⁹, in agreement, this group of postmenopausal women exercised regularly (including walking) and maintained body weight. This moderate physical activity and the satisfactory dietary patterns of these women can have a positive impact on the cardiovascular system⁶⁰ and bone density⁶¹.

Conclusions

Although the eating habits of the overall Spanish population have changed in recent years and are no longer those represented by the traditional healthy Mediterranean diet, the diet of this group of postmenopausal women closely conformed to current nutritional guidelines. Physical activity, weight control and intake of vegetable foods were adequate and may be very useful to counterbalance the increased risk of several pathologies due to the hormonal changes in the menopause period as well as other chronic diseases.

Nevertheless, we must recommend a decrease in the fat intake and an increased intake of cereals, legumes and potatoes in order to balance the caloric profile without adding excess calories to the diet. Participation in the Menopause Program appears to have a very positive effect in maintaining healthy habits that contribute to improving the quality of life and the health of these women.

Acknowledgement

We thank M^a Luz Rentero, MD; Carmen Otegui, MD; Mercedes Martín-Nieto, MD and Ignacio Sán-

chez-Arcilla, MD from the Madrid City Council, and the study participants.

Source of funding

This work was supported by Vichy Catalan, SA, and a fellowship from the "DAAD" (Germany).

References

1. INE (Instituto Nacional de Estadística) España en cifras. Madrid: INE; 2001.
2. Keller C, Fullerton J, Fleury J. Primary and secondary prevention strategies among older postmenopausal women. *J Nurse Midwifery* 1998, 43:262-272.
3. Guthrie JR, Smith MA, Dennerstein L, Morse C. Physical activity and the menopause experience a sectional study. *Maturitas* 1995, 20:7180.
4. Greene J, Visser AP. Longitudinal studies. *Maturitas* 1992, 14:157-160.
5. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba project. In: Reimer C, von Sydow K, ed. Psychosomatik der Menopause: Literaturüberblick 1988-1992. Stuttgart: Thieme, 1994: 225-236.
6. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:727-736.
7. NAMS (North American Menopause Society). The role of calcium in peri- and postmenopausal women: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2001, 8:84-95.
8. Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 2002, 12, Supl. 10:S1-S34.
9. Sclavo M. Physical Activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ital Heart J* 2001, 2:563-565.
10. Vaquero MP. Nutrición y enfermedades metabólicas del hueso. En: La alimentación y la nutrición en el siglo XXI. Madrid: Fundesforsa; 2002: 211-225.
11. Poehlman ET, Toth MF, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997, 4:322-326.
12. Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC et al. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000, 149:163-168.
13. Hall G, Collins A, Csemiczky G, Landgren BM. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women. *Maturitas* 2002, 41:177-185.
14. Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000, 102:2284-2299.
15. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995, 123:673-675.
16. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M. Menopausal obesity—myth or fact? Climacteric: *J Int Menopause Soc* 2001, 4:273-283.
17. Garaulet M, Pérez-Llomas F, Zamora S, Tébar FJ. Comparative study of the type of obesity in pre- and postmenopausal women: relationship with fat cell data, fatty acid composition and endocrine, metabolic, nutritional and psychological variables. *Medicina Clínica* 2002, 118:281-286.
18. Wang Q, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C. Total and regional body composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *Am J Clin Nutr* 1994, 60:843-848.
19. Milewicz A, Bidzinska B, Mikulski E, Demissie M, Tworowska U. Influence of obesity and menopausal status on serum leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide Y levels. *Gynecol Endocrinol* 2000, 14:196-203.
20. Blümel JE, Castelo-Branco C, Rocagliolo ME, Bifa L, Tacla X, Mammi L. Changes in body mass index around menopause: a population study of Chilean women. *Menopause* 2001, 8:239-244.
21. Anderson JJB, Sjöberg HE. Dietary calcium and bone health in the elderly: uncertainties about recommendations. *Nutr Rev* 2001, 21:263-268.
22. Owens JF, Matthews KA, Raikonen K, Kuller LH. It is never too late: change in physical activity fosters change in cardiovascular risk factors in middle aged women. *Prev Cardiol* 2003, 6:22-28.
23. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. *J Cardiol Risk* 2002, 9:315-322.
24. O'Brian Cousins S, Edwards K. Alice in menopause-land: the jabberwocky of medicalised middle age. *Health Care Women Int* 2002, 23:325-343.
25. Vidal MC, Farré R. Anthropometric assessment of nutritional status and estimate of iron and vitamin C intake in postmenopausal women and men over 45 years of age. *Nutr Hosp* 2001, 16:162-169.
26. Rico H, Canal ML, Mañas P, Lavado JM, Costa C, Pedrera JD. Effects of caffeine, vitamin D, and other nutrients on quantitative phalangeal bone ultrasound in postmenopausal women. *Nutrition* 2002, 18:189-193.
27. WHO. World Health Report. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization; 2002.
28. Cameron ME, van Staveren WA. Manual of methodology for food consumption surveys. Oxford: Oxford University Press; 1988.
29. Varela G, Moreiras O, Carbajal A, Campo M. Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación 1991. Encuesta de Presupuestos Familiares 1990/91. Tomo I. Madrid: INE; 1995.
30. Abbott M (ed). Portion photos of popular foods. The American Dietetic Association and Center for Nutrition Education. University of Wisconsin. Stout: 1997.
31. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. Madrid: Ediciones Pirámide; 2003.
32. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Ingestas recomendadas para la población española. En: Departamento de Nutrición, UCM, ed. Tablas de composición de alimentos. Madrid: Ediciones Pirámide; 2003.
33. Aranceta J, Serra-Majem LI. Estructura general de las guías alimentarias para la población española. Decálogo para una dieta saludable. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, ed. Guías alimentarias para la población española. Madrid: IM&C, 2001:183-194.
34. NRC (National Research Council). Recommended Dietary Allowances. Washington DC: National Academy Press; 1989.
35. Montero P, Bernis C, Varea C, Arias S. Hábitos alimentarios en mujeres: frecuencia de consumo de alimentos y valoración del cambio en el comportamiento alimentario. *Atención primaria* 1999, 23:127-131.
36. Carbajal A, Ortega RM. La dieta mediterránea como modelo de dieta prudente y saludable. *Rev Chil Nutr* 2001, 28:224-236.
37. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history and lifestyle. *Nutr Rev* 1997, 55:383-389.
38. Kushi LE, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in the light of contemporary knowledge I. Plant foods and dairy products. II. Meat, wine, fats and oils. *Am J Clin Nutr* 1995, 5(Supl. 6):S1407-S1415 and S1416-S1427.
39. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995, 61(Supl. 6):S1402-S1406.
40. Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Oubiña P, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. A Sodium-Rich Carbonated Mineral Water Reduces Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women. *J Nutr* 2004: 1058-1063.

41. Williams C. Healthy eating: clarifying advice about fruit and vegetables. *Brit Med J* 1995, 310:1453-1455.
42. Agudo A, Amiano P, Barcos A et al. Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five regions of Spain. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53:174-180.
43. Schroll K, Carbajal A, Decarli B et al. Food patterns of elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50(Supl. 2):S86-S100.
44. Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 1997, 26:1-13.
45. New SA. Nutrition Society Medal Lecture. The role of the skeleton in acid-base homeostasis. *Proc Nutr Soc* 2002, 61:151-64.
46. Tucker KL, Hannan MT, Kiel DP. The acid-base hypothesis: diet and bone in the Framingham Study. *Eur J Nutr* 2001, 40:231-237.
47. Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr* 1999, 70(Supl. 3):S439-S450.
48. British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids: nutritional and physiological significance: the report of the British Nutrition Foundation's task force. London: Chapman & Hall; 1992.
49. Serra-Majem LI, Aranceta J. Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Madrid: SENC. IM&C; 2001.
50. Carbajal A, Sánchez-Muniz F. Valoración de la calidad nutricional de una dieta. Guía de Prácticas. En: García-Arias MT, García-Fernández MC. Eds. Nutrición y Dietética. León: Universidad de León; 2003: 61a-67a.
51. Moreiras O, van Staveren WA, Amorim Cruz JA, Nes M, Lund-Larsen K. Intake of energy and nutrients. Euronut-SENECA. Nutrition and the elderly in Europe. *Eur J Clin Nutr* 1991, 45:105-119.
52. Van de Vijver LP, Kardinaal AF, Couet C et al. Association between trans fatty acid intake and cardiovascular risk factors in Europe: the TRANSFAIR study. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54:126-135.
53. Carbajal A, Cuadrado C, Núñez C, Beltrán B, Toledano G, Moreiras O. Estudio TRANSFAIR. II. Ingesta de ácidos grasos —cis y trans— a través de la dieta total en España. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000, 12:256-262.
54. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001, 73:1-2.
55. NRC (National Research Council). Diet and health. Implications for reducing chronic disease risk. Report of the Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission of Life Sciences. Washington DC: National Academy Press; 1989.
56. SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000, 115:587-597.
57. Obesidad y riesgo cardiovascular. Documento consensuado. Available at: http://www.searteriosclerosis.org/recomendaciones/monografico_obesidad.pdf. Accessed May 23, 2003.
58. WHO. Expert Committee on Physical Status Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
59. WHO. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. Joint FAO/WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916. Geneva: World Health Organisation; 2003.
60. Wang J, Weaver M, DuBose KD, Kirtland KA, Ainsworth BE. Participation in physical activity to lower the risk of heart disease or stroke. *J S C Med Assoc* 2002, 98:313-315.
61. Lewis RD, Modlesky CM. Nutrition, physical activity and bone health in women. *Int J Sport Nutr* 1998, 8:250-284.

Original

Valoración de la ingesta de nutrientes y energía en paciente crítico bajo terapia nutricional enteral

J. Abilés, G. Lobo, A. Pérez de la Cruz, M. Rodríguez, E. Aguayo, M. A. Cobo, R. Moreno-Torres, A. Aranda*, J. Llopis*, C. Sánchez* y E. Planells*

Unidades de Nutrición y Cuidados Críticos. Hospital Virgen de las Nieves. *Universidad de Granada. Granada. España.

Resumen

Introducción y objetivos: El enfermo crítico es especialmente susceptible a la desnutrición debido a que su situación hipermetabólica conlleva a un aumento de los requerimientos nutricionales, que muchas veces no se cubren con el aporte de las fórmulas enterales suministradas. El estudio de la ingesta nutricional resulta imprescindible en este tipo de paciente para conocer en qué medida se cubren sus necesidades energético-nutricionales, mejorando y monitorizando la terapia clínico-nutricional a seguir de la manera más personalizada posible.

Metodología: Es un estudio retrospectivo en el que se evaluaron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen de las Nieves desde enero a diciembre de 2003, mayores de 18 años bajo tratamiento nutricional enteral. Se estudiaron un total de 90 pacientes (52 hombres y 38 mujeres), el 81% de los mismos eran mayores de 50 años de edad, el 57% tuvieron estancias superiores a 8 días con una mortalidad del 21%.

Se valoró la ingesta desde el ingreso y durante todo el período de hospitalización.

Los requerimientos energéticos se calcularon a partir de la fórmula de Long modificada y se compararon las ingestas de micronutrientes con las recomendaciones generales existentes tanto para la población española como la europea la americana, y los requerimientos vitamínicos para pacientes en estado grave.

Resultados: En la figura 1 se presentan los porcentajes de ingestas medias de energía y nutrientes con relación a los requerimientos teóricos calculados para ambos sexos. El aporte energético medio fue para los hombres de 1.326 cal y de 917 cal para las mujeres.

Con respecto a la ingesta de macronutrientes, los valores encontrados tanto para las proteínas como para las grasas y los carbohidratos fueron inferiores al 50% de los requerimientos en ambos sexos.

Correspondencia: Dr. J. Abilés
Unidades de Nutrición y Cuidados Críticos.
Hospital Virgen de las Nieves.
Granada.
Recibido: 26-IV-2004.
Aceptado: 12-VI-2004.

NUTRIENTS AND ENERGY INTAKE ASSESSMENT IN THE CRITICALLY ILL PATIENT ON ENTERAL NUTRITIONAL THERAPY

Abstract

Introduction and objectives: The critically ill patient is especially susceptible to malnutrition due to his/her hypermetabolic state that leads to an increase in the nutritional requirements, which many times are not compensated with the administered enteral formulas. The assessment of nutritional intake is essential in this kind of patients to know to what level their energetic and nutritional requirements are fulfilled, improving and monitoring in the most individualized possible way to indicated clinical and nutritional therapy.

Methodology: This is a retrospective study in which all patients admitted to the Intensive Care Unit of Virgen de las Nieves Hospital were studied from January to December of 2003, aged more than 18 years, and on enteral nutrition. A total of 90 patients (52 men and 38 women) were studied, 81% of which were older than 50 years, and 57% had hospital stays longer than 8 days, with a 21% mortality rate.

Intake was assessed from time of admission and throughout the whole hospitalization period.

Energetic requirements were calculated according to the modified Long's formula and micronutrient intakes were compared to existing general recommendations for the Spanish, European and American populations, and to vitaminic requirements in critically ill patients.

Results: Percentages of mean energy and nutrient intakes in relation to theoretical calculated requirements for both genders are presented in figure 1. Mean energy intake was 1,326 cal in men and 917 cal in women.

With regards to micronutrient intake, the values found for proteins, fats, and carbohydrates were lower than 50% of the requirements for both genders.

The percentage of adequacy as referred to requirements for vitamins and minerals intake is shown in fi-

En la figura 2 se observa el porcentaje de adecuación a los requerimientos en el consumo de vitaminas y minerales. Las recomendaciones utilizadas para referencia corresponden a ingestas suficientes para cubrir requerimientos de individuos sanos, por lo tanto, los valores obtenidos en nuestro estudio muestran una adecuación superior al 75%, salvo casos particulares como la vitamina A y el magnesio.

Sin embargo al observar la figura 3, el cual nos muestra la adecuación de las ingestas vitamínicas a las dosis recomendadas para pacientes enfermos, la ingesta es inferior al 25% de lo requerido en todos los casos, estas deficiencias repercuten de manera significativa en la cicatrización, el sistema inmune, el cardiovascular y el nervioso así como en el metabolismo del resto de macronutrientes, provocando un desequilibrio en el sistema antioxidante y empeorando la situación clínica del paciente.

Conclusiones: El presente estudio nos confirma la necesidad de monitorizar de una manera personalizada las necesidades nutricionales en el paciente crítico y adaptar las recomendaciones a sus cambios metabólicos, ya que las mismas no están claramente definidas para estas situaciones en la actualidad. Es necesario aportar dosis de micronutrientes que se acerquen más a sus necesidades y así preservar o mejorar el estado nutricional y el equilibrio del sistema antioxidante, haciendo más eficaz el tratamiento clínico aplicado.

(Nutr Hosp 2005, 20:110-114)

Palabras clave: *Pacientes críticos. Dosis de micronutrientes. Terapia nutricional enteral.*

Introducción

La enfermedad crítica es una situación patológica grave, con riesgo vital inmediato y afección de múltiples órganos, que dependen de medidas extraordina-

rias de soporte tales como ventilación mecánica y nutrición artificial entre otros¹.

Esta situación puede incrementar drásticamente la producción de radicales libres de oxígeno y llevar a una situación de estrés oxidativo (EO), que incluye

gure 2. Reference recommendations used correspond to sufficient intakes to cover the healthy individual requirements, therefore, the values obtained in our study show and adequacy greater than 75%, with the exception of particular elements such as vitamin A and magnesium.

However, by taking a look at figure 3, which shows the adequacy of vitamins intake at recommended doses for sick patients, the intake is lower than 25% of the requirements in all cases, and these deficiencies significantly interfere with wound healing, the immune, cardiovascular and nervous systems, as well as with metabolism of the remaining macronutrients leading to an unbalanced situation of the antioxidant system, worsening the patient's clinical status.

Conclusions: the present study confirms the need for monitoring individually the nutritional requirements in the critically ill patient and adapting recommendations to his/her metabolic changes, since currently these recommendations are not clearly defined for these situations. It is necessary to provide micronutrients doses closer to the patient's demands, so that the nutritional status and the balance of the antioxidant system may be preserved or improved, making the adopted clinical treatment more effective.

(Nutr Hosp 2005, 20:110-114)

Key words: *Critically ill patient. Micronutrients doses. Enteral nutritional therapy.*

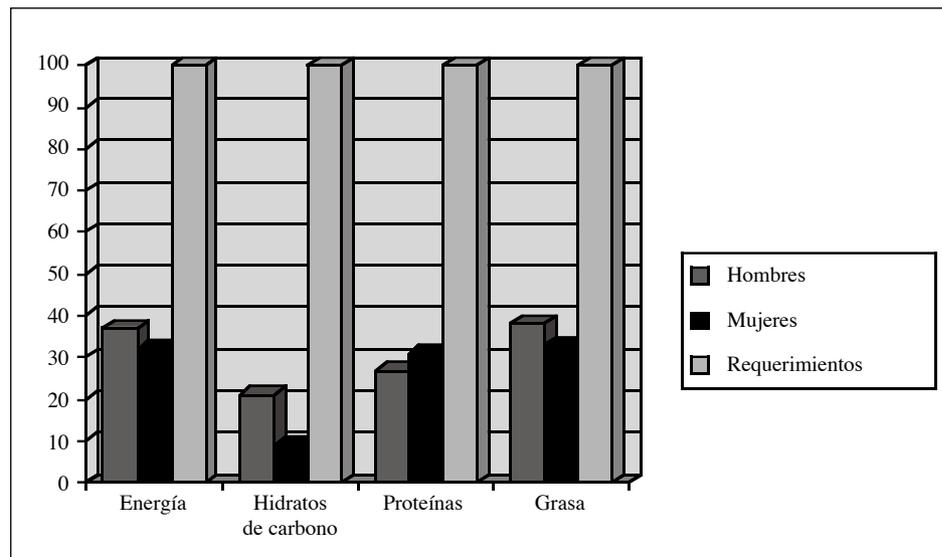


Fig. 1.—Adecuación de la ingesta de energía y macronutrientes con relación a los requerimientos calculados.

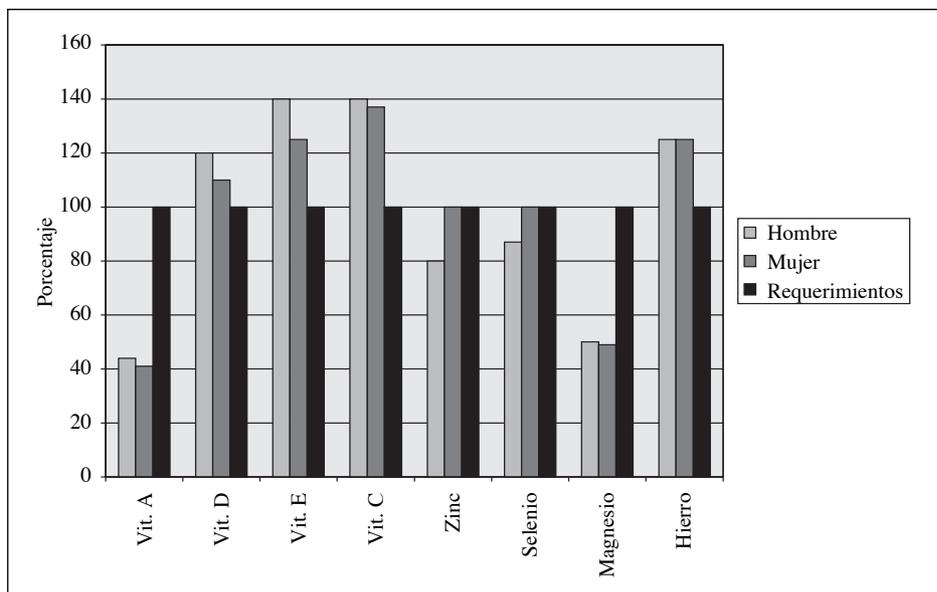


Fig. 2.—Adecuación de la ingesta de micronutrientes con relación a las recomendaciones para la población española.

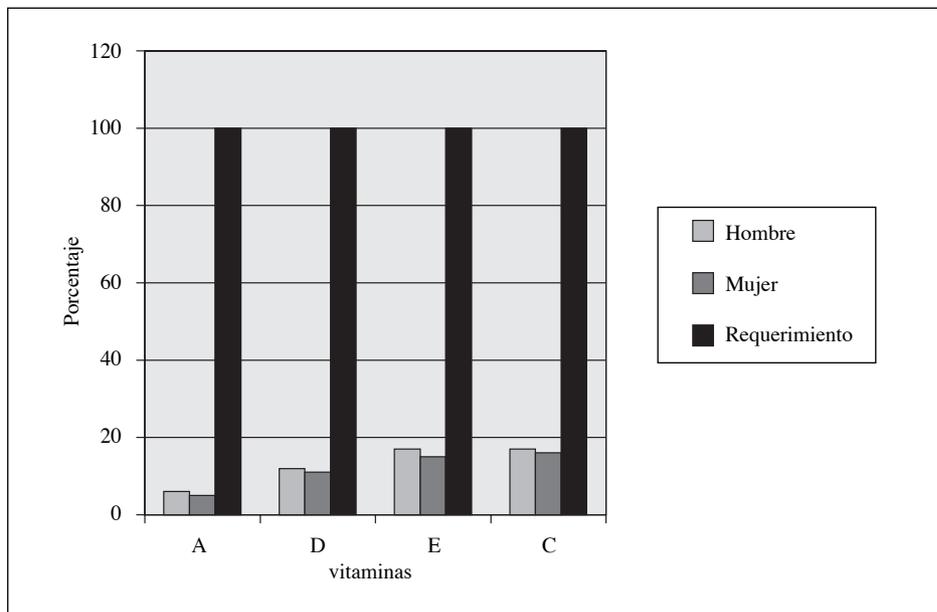


Fig. 3.—Adecuación de vitaminas con relación a los requerimientos para pacientes con injurias severas.

activación de células fagocíticas del sistema inmune, producción de óxido nítrico por el endotelio vascular, liberación de iones de hierro, cobre y metaloproteínas y peligro vascular¹.

Una inadecuada nutrición es un factor determinante del EO, siendo conocido que las deficiencias nutricionales de algunos micronutrientes relacionadas con el sistema de defensa antioxidante (magnesio, selenio, zinc, cobre, vitaminas A, C, E, entre otros) y el exceso de otros como el hierro se encuentra relacionados con alteraciones metabólicas ligadas a incrementos en la producción de radicales libres con el consiguiente daño oxidativo^{2,3}.

El enfermo crítico es especialmente susceptible a un déficit de nutrientes, ya que la condición hipermetabóli-

ca del mismo conlleva a un aumento de los requerimientos nutricionales que muchas veces no se cubren con el aporte de la fórmula estándar suministrada⁴.

Si bien se han realizado grandes esfuerzos para determinar las recomendaciones totales de energía y proteínas, y el consumo diario de micronutrientes necesarios para prevenir la aparición de deficiencias específicas, cabe destacar que las ingestas recomendadas para pacientes críticos no están claramente definidas, siendo aún motivo de constante evaluación. No existe un consenso nacional ni internacional de requerimientos específicos de vitaminas, minerales y elementos traza, aunque se considera que están incrementados ante situaciones graves⁵.

El estudio de la ingesta en éste tipo de pacientes resulta imprescindible para conocer en que medida se cubren sus necesidades energético-nutricionales y detectar posibles carencias en el consumo de nutrientes que puedan desequilibrar el sistema antioxidante, lo que nos permitirá adoptar medidas correctoras preventivas.

Metodología

Es un estudio retrospectivo en el que se evaluaron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen de las Nieves desde enero a diciembre de 2003, mayores de 18 años y bajo tratamiento nutricional enteral. Se estudiaron un total de 90 pacientes (52 hombres y 38 mujeres), el 81% de los mismos eran mayores de 50 años de edad, el 57% tuvieron estancias superiores al 8 días con una mortalidad del 21%.

Se valoró la ingesta desde el ingreso y durante todo el período de hospitalización, según las fórmulas comerciales prescritas y el volumen aportado al paciente detallado en las gráficas de nutrición enteral.

Los requerimientos energéticos se calcularon a partir de la fórmula de Long modificada². Dado que la etiología del paciente crítico es muy variada y que las recomendaciones actuales para individuos enfermos son muy escasas, hemos realizado un estudio comparativo de ingestas de micronutrientes dependiendo de las recomendaciones generales existentes tanto para la población española como la europea y la americana⁶⁻⁸; lo que nos aportaría datos para calcular la razón ingesta real/requerimientos, dependiendo de las recomendaciones empleadas.

Resultados y discusión

En la figura 1 se presentan los porcentajes de ingestas medias de energía y micronutrientes con relación a los requerimientos teóricos calculados para ambos sexos. El aporte energético medio fue para los hombres de 1.326 cal. y de 917 cal. para las mujeres, lo que representa un 37% y 32% de las necesidades calóricas. Resultados similares fueron observados por Farriol Gil y cols.⁹, quienes encontraron que los pacientes con quemaduras graves tenían una ingesta media de energía 40% inferior al teórico. Asimismo Rubinson L. Y cols.¹⁰ observaron una ingesta calórica en pacientes críticos del 49% con respecto a las recomendaciones del American College of Chest Physicians guidelines, asociándola con un mayor riesgo de infecciones nosocomiales. Es necesario un aporte calórico adecuado y oportuno en éstos pacientes para prevenir la malnutrición o revertirla. La baja ingesta media encontrada en nuestro estudio puede deberse al pequeño volumen (500 ml) con que se comienza la alimentación en los pacientes, ya que debe hacerse en forma gradual para evitar complicaciones cardiovasculares, pulmonares y metabólicas.

Con respecto a la ingesta de macronutrientes, los valores encontrados tanto para las proteínas como para las grasas y los carbohidratos fueron inferiores al 50% de los requerimientos en ambos sexos, apreciándose en éstos últimos una gran diferencia entre el consumo de hombres y mujeres (106 mg y 37 mg, respectivamente). Esto puede responder al hecho de que la mayoría de los hombres del estudio presentaron alguna patología respiratoria, por lo que recibían alimentación baja en hidratos de carbono.

En la tabla I se muestran las ingestas medias tanto en hombres como en mujeres de vitaminas y minera-

Tabla I
Ingesta media de micronutrientes en pacientes críticos con relación a las recomendaciones existentes

| Nutrientes | Ingesta media | | Recomendaciones | | | | | | |
|-----------------------|---------------|-------|--------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|-------------------------------|
| | Hombre | Mujer | Población española | | PRI ¹ | | IDR ² | | Injurias severas ³ |
| | | | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer | Hombre/Mujer |
| Vitamina A (μ g) | 441 | 411 | 1.000 | 800 | 700 | 600 | 900 | 700 | 7.500 |
| Vitamina D (μ g) | 6 | 5,5 | 5 | 5 | 15 | 10 | 10-15 | 10-15 | 50 |
| Vitamina E (mg) | 17 | 15 | 12 | 12 | >4 | >3 | 15 | 15 | 100 |
| Vitamina C (mg) | 85 | 82 | 60 | 60 | 45 | 45 | 90 | 75 | 500 |
| Zinc (mg) | 12 | 15 | 15 | 15 | 9,5 | 7 | 11 | 8 | - |
| Selenio (μ g) | 48 | 55 | - | - | 55 | 55 | 55 | 55 | - |
| Magnesio (mg) | 174 | 148 | 350 | 300 | - | - | 420 | 320 | - |
| Hierro (mg) | 12,5 | 12,7 | 10 | 10 | 9 | 8 | 8 | 8 | - |

¹ Ingestas recomendadas para Europa (PRI, *Population Recommendation Intakes*) 1992.

² Ingestas recomendadas para la población estadounidense y canadiense (RDIs, *Dietary Reference Intakes*) 2001.

³ Requerimientos vitamínicos de pacientes críticos con o sin sepsis, 1982.

les, así como los valores recomendados para la población Española⁶, la Europea (*Population Recommendation Intakes PRI*)⁷, la Americana (*Dietary Reference Intake RDIs*)⁸ y los requerimientos vitamínicos para pacientes críticos¹¹.

El aporte medio de vitaminas en relación con las ingestas recomendadas por los tres organismos en estudio presenta valores inferiores para la vitamina A y para la vitamina D según las IDR y PRI. No así el caso de las vitaminas C y E, cuyas ingestas superan ampliamente las recomendaciones, tanto en hombres como en mujeres.

Al comparar las ingestas medias de vitaminas con los requerimientos específicos para pacientes con patologías severas con o sin sepsis se observan valores muy bajos para todas las vitaminas analizadas.

Respecto al consumo de minerales, tanto el zinc como el selenio y el hierro, presentan cifras iguales o superiores a las de referencia. Solo la ingesta de magnesio fue deficiente con valores muy por debajo de lo recomendado en ambos géneros.

En la figura 2 se observa el porcentaje de adecuación a los requerimientos en el consumo de vitaminas y minerales. Las recomendaciones utilizadas como referencia corresponden a ingestas suficientes para cubrir requerimientos de individuos sanos, por lo que la comparación con el paciente crítico no contempla el aumento de las necesidades por la propia injuria y el estrés. Por lo tanto, los valores obtenidos en nuestro estudio muestran una adecuación superior al 75% en casi todos los micronutrientes, salvo casos particulares como la vitamina A y el magnesio cuyas deficiencias podrían repercutir de manera significativa en el caso de la primera en el mantenimiento de las membranas celulares, en la estabilidad de los epitelios, en la cicatrización y en el sistema inmune^{12,13}; asimismo la deficiencia de magnesio se relaciona con alteraciones en sistemas tan importantes como el cardiovascular, inmune, nervioso así como en el metabolismo del resto de micronutrientes¹⁴⁻¹⁷.

Sin embargo al observar la figura 3, el cual nos muestra la adecuación de las ingestas vitamínicas a las dosis recomendadas para pacientes enfermos es inferior al 25% en todos los casos.

Por lo tanto, el presente estudio nos confirma la necesidad de monitorizar de una manera personalizada los requerimientos nutricionales en el paciente crítico, ya que las recomendaciones para estas situaciones no están claramente definidas en la actualidad. Asimismo es importante aportar dosis de micronutrientes que se acer-

quen más a sus necesidades y así preservar o mejorar el estado nutricional y el equilibrio del sistema antioxidante, haciendo más eficaz el tratamiento clínico aplicado.

Referencias

1. Elieen M y cols.: Antioxidant in critical illness. *Archives of surgery* 2001, 136:1201-1211.
2. Mataix J: Nutrición y estrés oxidativo. En: *Nutrición y alimentación humana*. Ed. Ergón 2002, 1047-1064.
3. Marino P: El libro de la UCI. Ed. Masson 33-51, Barcelona (España) 2002.
4. Baines M, Shenkin A: Lack of effectiveness of short-term intravenous micronutrient nutrition in restoring plasma antioxidant status after surgery. *Clinical nutrition* 2002, 21 (2):145-15
5. American Society of Parenteral and Enteral nutrition: Guía para el uso de la nutrición enteral y parenteral en pacientes adultos. *Nutrición Clínica* 1994, 3(4).
6. Ingestas Recomendadas de Energía y Nutrientes para la Población Española. Instituto de Nutrición, Univ. Granada, 1998.
7. Ingestas recomendadas de proteína, vitaminas y minerales para Europa (PRI, population Recommendation Intakes), 1999.
8. Dietary reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Bromine, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, vanadium and Zinc. Standing Committee on Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board and Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington D.C.; 2001.
9. Farriol Gill M, Venereo Y, Company C y cols.: Ingesta de antioxidantes en pacientes con quemaduras graves. *Nutrición Hospitalaria* 2003, (18)(Supl. 1).
10. Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan J A. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32(2):350-7.
11. Fisher JE: Vitamin Requirement of Seriously Injured Patients with and without Sepsis. Report of the Tirth Ross Conference on Medical Research. Ed. Ross Laboratories, Columbus 1982. Original no consultado compendiado en Mora R, Soporte Nutricional especial. Ed. Panamericana 243, Bogotá (Colombia) 1997.
12. Olson, JA y cols.: Vitaminas liposolubles. En: *Conocimientos Actuales en Nutrición*. Ed. CONIN 256-392. Santiago de Chile, 1998.
13. McLaren DS: Vitamin A deficiency disorders. *J Indian Med Assoc* 1999, 97(8):320-3.
14. Sánchez-Morito N, Planells E, Aranda P, Llopis J: Magnesium-manganese interactions caused by magnesium deficiency in rats. *J Am Coll Nutr* 1999, 18(5):475-80.
15. Jiménez A, Planells E, Aranda P, Sánchez-Viñas M, Llopis J: Changes in bioavailability and tissue distribution of selenium caused by magnesium deficiency in rats. *J Am Coll Nutr* 1997, 16(2):175-80.
16. Planells E, Llopis J, Peran F, Aranda P: Changes in tissue calcium and phosphorus content and plasma concentrations of parathyroid hormone and calcitonin after long-term magnesium deficiency in rats. *J Am Coll Nutr* 1995, 14(3):292-8.
17. Planells E, Aranda P, Llopis J. Effect of chronic mg deficiency on mitochondrial selenium and glutathione peroxidase content in different rat brain structures. En *Metal Ions in Nutrition and Metabolism Research*, 2000.

Original

Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study

M. Muñoz, A. Romero*, M. Morales**, A. Campos*, J. A. García-Erce*** y G. Ramírez*

GIEMSA: Department of Biochemistry and Molecular Biology. School of Medicine. *Departments of Haematology and **Clinical Biochemistry. University Hospital "Virgen de la Victoria". University of Málaga. Spain. ***Department of Haematology. University Hospital "Miguel Servet". Zaragoza. Spain.

Abstract

Introduction: For critically patients, enteral immunonutrition results in notable reductions in infections and in length of stay in hospital, but not on mortality, raising the question as to whether this relate to the heterogeneous nature of critically ill patients or to the absence of the altered absorption of specific nutrients within the immunonutrient mix (e.g. iron). Immune-associated functional iron deficiency (FID) is not only one of the many causes or anaemia in the critically ill, but also a cause of inappropriate immune response, leading to a longer duration of episodes of systemic inflammatory response syndrome and poor outcome.

Objective: This prospective cross-sectional study was undertaken to assess the prevalence of FID in critically ill patients during their stay in intensive care (ICU) in order to find the more appropriate population of patients that can benefit from iron therapy.

Method: Full blood cell counts, including reticulocytes (RETIC), serum iron (SI), transferrin levels (TRF) and saturation (satTRF), serum TFR receptor (sTfR), ferritin (FRT) and C-reactive protein (CRP) were measured in venous blood samples from 131 random patients admitted to the ICU for at least 24 h (Length of ICU stay, LIS; min: 1 day; max: 38 days).

Results: Anaemia (Hb < 12 g/dL) was present in 76% of the patients (Hb < 10 g/dL in 33%), hypoferrremia (SI < 45 µg/dl) in 69%; satTRF < 20% in 53%; FRT < 100 ng/mL in 23%; sTfR > 2.3 mg/dL in 13%; and CRP > 0.5 mg/dL in 88%. Statistically significant correlations (r of Pearson; *p < 0.05, **p < 0.01) were obtained for serum CRP levels and WBC**, Hb*, TRF**, satTRF*, and FRT**. There was also a strong correla-

METABOLISMO DEL HIERRO, INFLAMACIÓN Y ANEMIA EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO. UN ESTUDIO TRANSVERSAL

Resumen

Introducción: En los pacientes críticos, la inmunonutrición por vía enteral disminuye significativamente la tasa de infecciones y la estancia hospitalaria, pero no la mortalidad, por lo que se plantea la cuestión de si esto es debido a la heterogeneidad de los pacientes críticos o a la ausencia o la absorción deficitaria de un nutriente específico en la mezcla administrada (p.e., hierro). La deficiencia funcional de hierro (DFH) causada por la inflamación no es sólo una de las causas de anemia en el paciente crítico, sino que también induce una respuesta inapropiada del sistema inmunitario, lo que origina una mayor duración de los episodios de respuesta inflamatoria sistémica y un peor pronóstico.

Objetivo: Este estudio transversal prospectivo se inició para evaluar la prevalencia de DFH en pacientes críticos durante su estancia en la UCI, y determinar la población de pacientes que podrían beneficiarse de la administración de hierro.

Métodos: Se realizaron recuentos hematológicos completos, incluyendo reticulocitos (RETIC), y determinación de los niveles séricos de hierro (SI), transferrina (TRF) y porcentaje de saturación (satTRF), receptor soluble de TFR (sTfR), ferritina (FRT) y proteína C-reactiva (CRP) en muestras de sangre venosa de 131 pacientes ingresados en UCI durante al menos 24 horas (estancia en UCI, min: 1 día; max: 38 días).

Resultados: Se detectó la presencia de anemia (Hb < 12 g/dL) en el 76% de los pacientes (Hb < 10 g/dL en el 33%), de hiposideremia (SI < 45 µg/dL) en el 69%; una satTRF < 20% en el 53%; una FRT < 100 ng/mL en el 23%; un nivel de sTfR > 2,3 mg/dL en el 13%; y de CRP < 0,5 mg/dL en el 88%. Se obtuvieron correlaciones significativas (r de Pearson; *p < 0,05, **p < 0,01) entre los niveles de CRP y los de WBC**, Hb*, TRF**, satTRF*, y FRT**. Hubo también una fuerte correlación entre TRF y FRT (-0,650**), pero no entre FRT y satTRF o

Correspondence: Prof. Manuel Muñoz
GIEMSA. Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
Campus de Teatinos, s/n.
29071 Málaga (Spain)
E-mail: mmunoz@uma.es

Recibido: 4-IV-2004.
Aceptado: 29-VI-2004.

tion between TRF and FRT (-0.650**), but not between FRT and satTRF or SI. LIS correlated with Hb*, CRP**, TRF*, satTRF* and FRT**.

Conclusion: A large proportion of critically ill patients admitted to the ICU presented the typical functional iron deficiency (FID) of acute inflammation-related anaemia (AIRA). This FID correlates with the inflammatory status and the length of stay at the ICU. However, 21% of the ICU patients with AIRA had an associated real iron deficiency (satTRF < 20; FRT < 100 and sTfR > 2,3). Since oral supplementation of iron seems to be ineffective, all these patients might benefit of iv iron therapy for correction of real or functional iron deficiency, which in turn might help to ameliorate their inflammatory status.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:115-120)

Key words: *Enteral route. Anemia. Iron. Inflammatory status.*

Introduction

The potential to modulate the activity of the immune system by interventions with specific nutrients is termed immunonutrition, which has three potential targets, namely the mucosal barrier function, the cellular defence, and the local or systemic inflammation. This concept may be applied to any situation in which an altered supply of nutrients is used to modify inflammatory or immune responses. However, immunonutrition has become associated most closely with attempts to improve the clinical course of critically ill and surgical patients, who will often require an exogenous supply of nutrients through the parenteral or enteral routes¹.

Four meta-analyses give a fairly consistent view of the clinical efficacy of enteral immunonutrition²⁻⁵. All four considered only randomised controlled trials in either surgical or critically ill patients and found that immunonutrition results in notable reductions in infections and in length of stay in hospital, but not on mortality. In general, the reduced infection rate and length of hospital stay are more pronounced in surgical than critically ill patients, and the reasons for these differences need to be investigated further in order to address whether these relate to the heterogeneous nature of critically ill patients or to the presence or absence of specific nutrients within the immunonutrient mix.

Critically ill patients are at greater risk of adverse outcomes than surgical patients. A biphasic response with an early hyperinflammatory response followed by an excessive compensatory response associated with immunosuppression is seen in many such patients. Therefore, early treatment needs to focus on decreasing the inflammatory response and prevent the compensatory immunosuppression.

Functional iron deficiency (FID) is a condition in which there is a decrease in iron available for metabo-

lic processes and critically ill patients may develop FID in response to immune activation⁶. At laboratory level, FID is characterized by serum transferrin saturation < 20%, serum ferritin < 100 ng/l, hypochromic red cells > 5%, or reticulocytes with low Hb content (CHr < 28 pg), in the presence of increased concentration of an inflammatory marker (e.g., C-reactive protein > 0.5 mg/dL)⁷. Research in animals and human beings has suggested that adequate iron stores are important not only for erythropoiesis but also for immune function and a deficiency may, therefore, predict patients with inappropriate immune responses⁸.

Conclusiones: Una gran parte de los pacientes críticos ingresados en la UCI presentan el DFH típico de la anemia relacionada con los episodios agudos (AREA). Este DFH se correlaciona con el estado inflamatorio y la duración de la estancia en UCI. Sin embargo, el 21% de los pacientes en UCI con AREA presentan además un déficit real de hierro (satTRF < 20; FRT < 100, and sTfR > 2,3). Dado que el tratamiento con hierro oral parece ser inefectivo, estos pacientes podrían beneficiarse de la terapia con hierro intravenoso para la corrección de su deficiencia real o funcional de hierro, lo que a su vez podría contribuir a una disminución de su estado inflamatorio.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:115-120)

Palabras clave: *Vía enteral. Anemia. Hierro. Estado inflamatorio.*

lic processes and critically ill patients may develop FID in response to immune activation⁶. At laboratory level, FID is characterized by serum transferrin saturation < 20%, serum ferritin < 100 ng/l, hypochromic red cells > 5%, or reticulocytes with low Hb content (CHr < 28 pg), in the presence of increased concentration of an inflammatory marker (e.g., C-reactive protein > 0.5 mg/dL)⁷. Research in animals and human beings has suggested that adequate iron stores are important not only for erythropoiesis but also for immune function and a deficiency may, therefore, predict patients with inappropriate immune responses⁸.

To this regard, Bellamy et al.⁹ found that duration of episodes of systemic inflammatory response syndrome and duration of stays at the intensive care unit were longer in critically ill patients with FID compared with patients without FID. This FID status can not be corrected by oral iron, since intestinal iron absorption is decreased in the presence of normal iron stores⁶. However, in a recent study, the administration of iron sucrose, alone or in combination with EPO, effectively reduced the requirements for allogeneic blood transfusion, and resulted in an amelioration of systemic inflammatory response and a reduction in mortality rate¹⁰.

Hence, functional iron status may be a marker of nutritional status or general health. Accordingly, this study was initiated to determine the prevalence of FID in critically ill patients during their stay in intensive care in order to find the more appropriate population of patients that can benefit from iron therapy.

Material and methods

Study design

In this prospective cross-sectional observational study, we included adult medical or surgical patients ad-

mitted to the general intensive care unit (ICU) of a tertiary referral teaching hospital over 3 months. Patient's enrolment was performed every Monday, and only those patients with a ICU stay longer than 24 h were included (Length of ICU stay, LIS; min: 1 day; max: 38 days).

Blood samples

Venous blood samples for determination of haematometric parameters were drawn in K₂-EDTA (3 mL; VenoJet II, Terumo, Belgium), whereas those for determination of biochemical parameters were drawn in serum separator (4 mL; Sepacell, VenoJet II, Terumo, Belgium). All samples were collected at the laboratory, after daily routine analyses had been performed, and no extra blood samples were taken from any patient.

Laboratory parameters

Full blood cell counts, including reticulocytes (RETIC) (Pentra 120 Retic, ABX, France). Serum iron (SI, $\mu\text{g/dL}$), transferrin levels (TRF, mg/dL) and saturation (satTRF, %) (Cobas Integra, Roche, Germany), ferritin (FRT, ng/mL), serum transferrin receptor (sTfR, mg/dL) and C-reactive protein (CRP, mg/dL) (Image, Beckman-Coulter, USA) were measured in venous blood samples. Corrected RETIC counts for the degree of anaemia (reticulocyte index, RI) was calculated according to the expression: $\text{RI} = \% \text{RETIC} \times (\text{observed Htc}/\text{normal Htc}) \times 0.5^{11}$.

Statistical analysis

All data are shown as the mean \pm standard deviation (n) and an unpaired Student t test was used for comparison of means. We used the test r of Pearson to correlate values. All statistics were performed using Microsoft Excel 2000 and SPSS 11.0 packages (Licensed to the University of Málaga, Spain). A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic and baseline characteristics of patients

A total of 131 patients were included in this observational cross-sectional study. Haematological and biochemical parameters were measured once by rescuing blood samples drawn for routine analyses. LIS at the moment of blood sample procurement varied between 1 and 38 days, with the following distribution: 57 (43.5%) out of 131 were in the ICU for up to 3 days (Group A), 35 (26.7%) between 4 and 7 days (Group B), and 39 (29.9%) 8 days or more (Group C). Since patient enrol-

ment were performed every Monday, we paid especial attention to avoid duplicate patient inclusion.

Mean age for the sample was 56 ± 17 years (range, 35-91 years). The majority of the patients were men (76%). Among surgical patients (50/131, 38%), the more frequently performed procedure was coronary artery bypass grafting, whereas sepsis and chronic obstructive pulmonary disease were the more frequent diagnostics among medical patients (81/131, 62%).

Haematologic parameters

Mean values, ranges, and 95% CI of full blood count are summarised in table I. One hundred (76.3%) out of 131 patients were anaemic (Hb < 12 g/dL), with 43 (32.8%) presenting Hb levels below 10 g/dL. However, most of them presented normal MCV. RETIC counts were between 0.52 and 6.72%, with inadequate RETIC corrected counts in many cases. WBC counts were elevated in 75 (57%) with neutrophilia in 65 (50%), whereas 16 (12%) presented lymphocyte count below $800/\mu\text{L}$ (lymphopenia). Mean values of haematologic data after patient stratification according to LIS are summarised in table III.

Iron metabolism and inflammatory status

Iron metabolism status was assessed by measuring SI, TRF, satTRF, sTfR, and FTR (table II). Hypoferrae-mia (SI < $45 \mu\text{g/dL}$) was observed in 90 (68.7%), satTRF < 20% in 69 (52.6%), sTfR > 1.9 mg/dL in 23 (17.6%) and > 2.3 in 17 (13%), FTR < 100 ng/mL in 30 (22.9%). The patient's inflammatory status was assessed by measuring serum levels of CRP (table II), which was found to be above the upper limit of normality (0.5 mg/dL) in 116 (88.1%) patients. Additional information was provided by WBC counts (table I) and TFR and FTR levels (table II). Mean values of iron metabolism parameters and CRP levels after patients stratification according to LIS are summarised in table III.

Table I
Haematologic characteristics of 131 ICU patients

| | Mean \pm SD | Range | 95% IC |
|------------------------------------|-----------------|------------|-----------|
| Hemoglobin (g/dL) | 10.9 \pm 1.7 | 7.3-16.9 | 10.6-11.2 |
| RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | 3.6 \pm 0.6 | 2.5-6.5 | 3.5-3.7 |
| MCV (fL) | 99.5 \pm 5.1 | 78.4-109.7 | 89.6-91.5 |
| RETIC (%) | 2.04 \pm 0.98 | 0.52-6.72 | 1.86-2.23 |
| RI | 1.28 \pm 0.86 | 0.01-5.09 | 1.13-1.43 |
| WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 10.6 \pm 4.4 | 3.2-26.9 | 9.8-11.3 |
| NEUT ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 8.7 \pm 5.1 | 2.1-42.0 | 7.8-9.7 |
| LYMP ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 1.3 \pm 0.6 | 0.2-3.6 | 1.1-1.4 |
| PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 189 \pm 97 | 22-651 | 170-207 |

RBC: red blood cells; MCV: mean corpuscular volume; RETIC: reticulocytes; RI: RETIC index; WBC: white blood cells; NEUT: neutrophils; LYMP: lymphocytes; PLT: platelets.

Table II
Parameters of iron metabolism and inflammatory status in 131 ICU patients

| | Mean ± SD | Range | 95% IC |
|--------------|-----------|---------|---------|
| SI (µg/dL) | 42 ± 38 | 6-217 | 35-48 |
| TRF (mg/dL) | 190 ± 73 | 41-434 | 177-202 |
| Sat TRF (%) | 28 ± 25 | 3-84 | 24-32 |
| sTfR (mg/dL) | 1.6 ± 1.2 | 0.7-8.6 | 1.4-1.8 |
| FRT (ng/mL) | 387 ± 462 | 3-2,835 | 306-467 |
| CRP (mg/dL) | 7.9 ± 6.2 | 0.03-26 | 6.8-8.9 |

SI: serum iron; TRF: transferrin; Sat TRF: TRF saturation; sTfR: serum TRF receptor; FRT: ferritin; CRP: C-reactive protein.

Table III
Parameters of iron metabolism and inflammatory status in 131 ICU patients, after stratification according to length of ICU stay at inclusion

| | Group A (n = 57) | Group B (n = 35) | Group C (n = 39) |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Hb (g/dL) | 10.6 ± 0.7 | 10.5 ± 1.5 | 10.3 ± 1.2 |
| RBC (× 10 ⁹ /µL) | 3.5 ± 0.5 | 3.7 ± 0.5 | 3.5 ± 0.4 |
| WBC (× 10 ³ /µL) | 9.9 ± 4.0 | 9.9 ± 3.3 | 12.1 ± 5.5* |
| SI (µg/dL) | 42 ± 35 | 45 ± 47 | 39 ± 33 |
| TRF (mg/dL) | 224 ± 74 | 168 ± 56 | 154 ± 63 |
| Sat TRF (%) | 23 ± 19 | 32 ± 30 | 32 ± 26 |
| sTfR (mg/dL) | 1.4 ± 1.1 | 1.6 ± 0.9 | 1.6 ± 1.2 |
| FRT (ng/mL) | 206 ± 230 | 474 ± 528 | 586 ± 563 |
| CRP (mg/dL) | 6.5 ± 6.0 | 9.1 ± 5.4 | 9.0 ± 6.7 |

SI: serum iron; TRF: transferrin; SatTRF: TRF saturation; sTfR: serum TRF receptor; FRT: ferritin; CRP: C-reactive protein. *p < 0.05, **p < 0.01 between groups. Group A: ≤ 3 days; Group B: 4-7 days; Group C: ≥ 8 days.

Correlations between inflammatory status and haematologic and iron parameters

Statistically significant positive and negative correlations (r of Pearson) were obtained for serum CRP levels and WBC, RBC, Hb, TRF, satTRF, and FRT, but not for CRP and sTfR (table IV, fig. 1). After stratification of patients according to LIS, most of these correlations remain significant for Groups A and B, whereas in Group C this was true only for SI (table III). There was also a strong correlation between TRF and FRT (-0.369; p < 0.01), but not between FRT and satTRF or SI. In the other hand, LIS correlated with Hb*, CRP**, TRF*, satTRF* and FRT**.

Discussion

Although there is no clear relationship between dietary iron intake and iron status, isotope studies have

Table IV
Correlations between inflammatory marker C-reactive protein and haematologic and iron metabolism parameters in 131 ICU patients

| | Total (n = 131) | Group A (n = 57) | Group B (n = 35) | Group C (n = 39) |
|--------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Hb (g/dL) | -0.246* | NS | -0.385* | NS |
| SI (µg/dL) | -0.458** | -0.481** | -0.628** | -0.326* |
| TRF (mg/dL) | -0.360** | -0.336* | -0.600** | NS |
| Sat TRF (%) | -0.295* | -0.346* | -0.474* | NS |
| sTfR (mg/dL) | NS | NS | NS | NS |
| FRT (ng/ml) | NS | NS | NS | NS |

Hb: haemoglobin; SI: serum iron; TRF: transferrin; SatTRF: TRF saturation; sTfR: serum TRF receptor; FRT: ferritin; CRP: C-reactive protein. *p < 0.05, **p < 0.01. Group A: ≤ 3 days; Group B: 4-7 days; Group C: ≥ 8 days.

identified multiple dietary factors that influence iron absorption, such as ascorbic acid, animal tissue, phytates and polyphenols. The modern diet contains less red meat and is lower in iron than that consumed 30 years ago; however, there is no evidence to suggest that current dietary changes will have a major impact on iron status in the general population¹².

In elderly populations, mean prevalence of folate (< 7 nmol/l) and vitamin B¹² (< 148 pmol/l) deficiencies is high^{13,14}, whereas iron deficiency use to be infrequent, although is more prevalent in women^{13,15}. In these populations, prevalence of anaemia based in the WHO criteria (Hb < 13 g/dL in men; < 12 g/dL in women) has been reported to be 3-6%^{13,14,16}. On the contrary, subjects with inflammatory process had a higher prevalence of anemia (22.2% men, 31.6% women)¹³.

However, ICU patients show a completely different picture. Henche-Morilla et al.¹⁷ evaluated oligoelement and trace element levels when patients are admitted into the ICU and were included into a total parenteral nutrition (TPN) program. They found that, on admission to the unit, patients showed low serum levels iron, transferrin, zinc and calcium, and normal magnesium, phosphorus and copper figures. It is well known that major surgery, trauma and sepsis is followed by a systemic inflammatory response, whose humoral mediators (e.g., interleukin-1, interferon-γ, and tumor necrosis factor-α) inhibit erythropoiesis both directly by suppressing erythroid colony growth and indirectly by suppressing erythropoietin production¹⁸. Most studies in critically ill adults focus on the longer stay patients and report an impaired EPO response to anaemia, based on comparison either with normal reference ranges or with a control group of patients with non-renal anaemia¹⁹⁻²¹. In contrast, one study of 10 patients with sepsis or septic shock in the first 4 days following admission demonstrated marked increases in EPO levels in those patients who subsequently died, paralleling changes in the acute phase response²². Similarly, Elliot et al.²³ found that EPO levels are high in the first 48 hours of critical illness in patients with ARF,

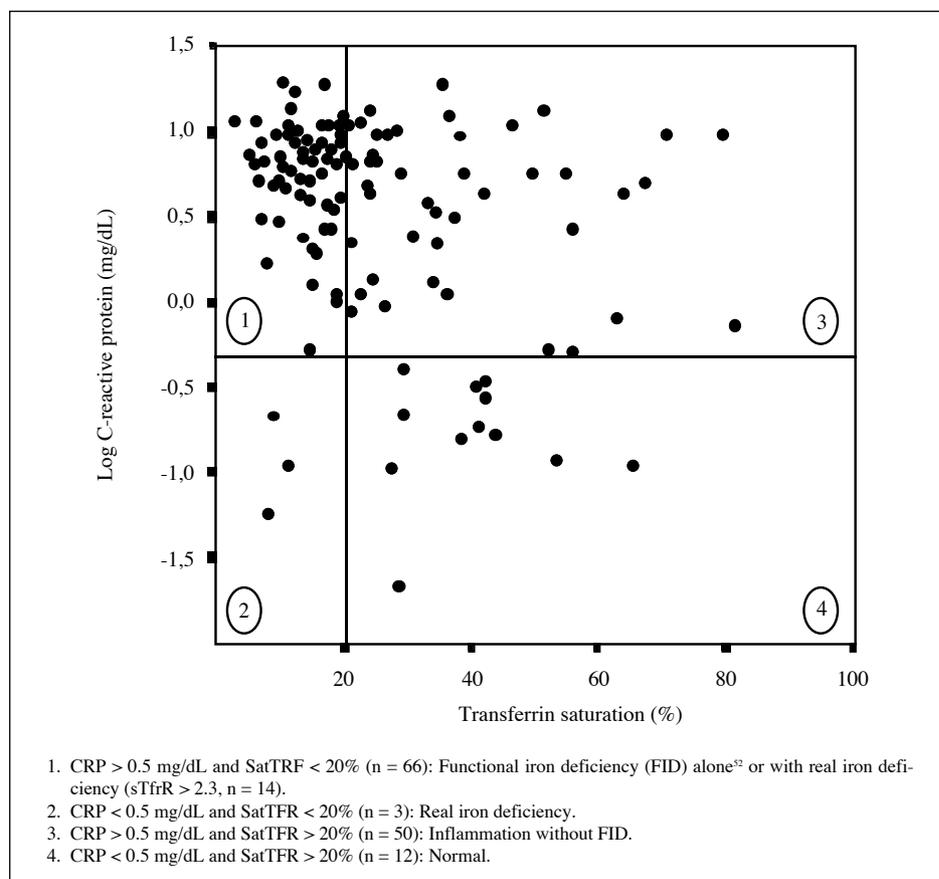


Fig. 1.—Correlation between levels of inflammatory marker (Log C-reactive protein) and functional iron deficiency (% transferrin saturation) in 131 ICU patients.

suggesting an acute renal response to injury. These patients also had the highest APACHE II scores and mortality rates. EPO levels then decline over time, together with a reduction in haemoglobin concentrations, and by day 3 in the ICU the EPO levels for almost all patients are in the low normal range. This indicates failure of EPO effect rather than failure of production as the one of the mechanisms for the anaemia of critical illness.

In addition, these cytokines induce a functional iron deficiency (FID) status^{24,25}; a clinical situation where the iron stores in the bone marrow macrophages is normal, but this iron is not available for erythropoiesis, due to an alteration of its release from the macrophages, of its incorporation to transferrin, or both⁶. Heparin, an hepatic acute phase protein recently discovered, seems to play a crucial role in these alterations²⁶.

Most of our patients presented with a low serum iron, low transferrin level and saturation, and high ferritin: a pattern which is typical of the anaemia of chronic disease. These changes occur rapidly in acute as well as chronic illness as part of the systemic inflammatory response¹⁰. In fact, correlation between CRP and iron metabolism parameters were stronger in Group B (LIS: 4-7 days), and it is well known that effects of major surgery on iron metabolism are maximum during the first postoperative week^{25,26}.

As expected, there was a strong negative correlation between TRF (a negative acute phase protein) and FRT

(a positive acute phase protein) (-0.650; $p < 0.01$), but not between FRT and satTRF or SI, indicating that stored iron is not available. Thus, the high C-reactive protein combined with the low transferrin saturation (fig. 1) and high ferritin support the view that, at least in part, the anaemia was a consequence of FID²⁷, whereas only a small proportion of patients (13%) showed a real iron deficiency combined with inflammation, as suggested by high sTfR levels²⁸. On average, the incidence of anaemia and the levels of Hb in our patients are similar to those recently reported for several European ICUs²⁹.

However, FID leads not only to a blunted erythropoiesis but to an inappropriate immune response as well⁸. This might explain why systemic inflammatory response episodes last longer in critically ill patients with FID, with prolonged stay at the ICU and increased morbidity⁹. This FID status could not be corrected by oral iron, since intestinal iron absorption is inhibited, due to an hepcidin-induced reduction of its release through the enterocyte basolateral membrane²⁶. On the contrary, once injected *in vivo*, the iron-carbohydrate complexes are metabolized, the iron is released where it then binds transferrin in the plasma, and the redundant carbohydrate moiety is then cleared via the liver³⁰. Hence, the intravenous iron emerged as a therapeutic option for the treatment of FID in these patients, since the increased erythropoietic effect (4.5-5.5 times that of basal) of IV iron last 7 to 10 days, after which the iron is se-

questered by the reticuloendothelial system³¹. In a recently published study the effectiveness of the administration of iron sucrose, alone or in combination with EPO, was assessed in a population of anemic critically ill patients¹⁰. Compared to those in the control group who only received folic acid, both treatments effectively reduced the requirements for ABT. In addition, patients treated with iron sucrose experienced an amelioration of systemic inflammatory response and a reduction in mortality rate. These beneficial effects were not as evident in patients receiving iron sucrose plus EPO, probably due to persistence of FID caused by the EPO-enhanced erythropoietic activity. Hence, it is possible that the correction of FID by administering iron sucrose has not only contributed to reduce the requirements for ABT by improving the erythropoietic response, but also to reduce postoperative morbi-mortality rate by restoring an adequate immune response.

Based on their findings, Henche-Morilla et al.¹⁷ arrived to the conclusion that the daily parenteral supplements of oligoelements should be higher than those recommended. We believe that this also applies to enteral nutrition, especially for those micronutrients, such as iron, for which intestinal absorption is limited by the systemic inflammation. From a theoretical point of view, our data support the idea that a significant amount of ICU patients might benefit from intravenous iron supplements, including those with enteral and parenteral nutrition. However, further research, preferably as a large randomised clinical trial, is needed to ascertain whether intravenous iron therapy might improved clinical outcomes in these patients.

Acknowledgement

This work has been partially supported by grant FIS PI 02/1826 from "Instituto de Salud Carlos III", Spain and the European Community, to Manuel Muñoz.

References

1. Culebras-Fernández JM, De Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A: Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. *Nutr Hosp* 2001, 15:67-77.
2. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999, 27:2799-805.
3. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer — a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999, 229:467-77.
4. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain A, Su XY, Suchner U: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001, 286:944-53.
5. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL et al.: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003, 22:221-33.
6. Andrews NC: Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999, 341:1986-95.
7. Thomas C, Thomas L: Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002, 48:1066-76.

8. Scrimshaw NS, Sangiovanni JP: Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997, 66:464S-477S.
9. Bellamy MC, Gednaey JA: Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 1998, 352:1903.
10. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiel A: Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000, 28:2773-8.
11. Erslev AJ: Reticulocyte enumeration. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *Williams Hematology*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:L28.
12. Heath AL, Fairweather-Tait SJ: Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002, 15:225-41.
13. Olivares M, Hertrampf E, Capurro MT, Wegner D: Prevalence of anemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54:834-9.
14. García Arias MT, Villarino Rodríguez A, García-Linares MC, Roncadio AM, García-Fernández MC: Iron, folate and vitamins B₁₂ & C dietary intake of an elderly institutionalized population in Leon, Spain. *Nutr Hosp* 2003, 18:222-5.
15. De Groot CPGM, Van den Broek T, A Stavereen W: Energy intake and micronutrient intake in elderly Europeans: seeking the minimum requirement in the SENECA study. *Age Aging* 1999, 28:469-74.
16. Charlton KE, Kruger M, Labadarios D, Wolmarans P, Aronson I: Iron, folate and vitamin B₁₂ status of an elderly South African population. *Eur J Clin Nutr* 1997, 51:424-30.
17. Henche Morilla AL, Romero Montero C, Llorente González C: Niveles de oligoelementos y elementos trazas en el momento de la admisión de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos. *Nutr Hosp* 1990, 5:338-44.
18. Clemens J, Spivak JL: Serum immunoreactive erythropoietin during the perioperative period. *Surgery* 1994, 115:510-5.
19. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Melot C et al.: Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997, 23:159-62.
20. Von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU: Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999, 27:2630-9.
21. Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, Fries D, Jelkman W, Fuchs D et al.: Blunted erythropoietic response to anaemia in multiply traumatized patients. *Crit Care Med* 2001, 29:743-7.
22. Abel J, Spannbrucker N, Fandrey J, Jelkman W: Serum erythropoietin levels in patients with sepsis and septic shock. *Eur J Haematol* 1996, 57:359-63.
23. Elliot JM, Virankabuttra T, Jones S, Tanudsintum S, Lipkin G, Todo S et al.: Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit Care* 2003, 7:R35-40.
24. Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, Keraaijenhagen RJ, Marx JJM: Postoperative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 1995, 25:383-9.
25. Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DJ, Beguin Y, Marx JJM, Van de Wiel A: Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998, 85:41-5.
26. Brugnara C: Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostics approaches. *Clin Chem* 2003, 49:573-8.
27. Rodríguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG: Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as cause of critical illness. *J Crit Care* 2001, 16:36-41.
28. Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I: Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haem* 2003, 25:353-7.
29. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al.: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002, 288:1499-507.
30. MacDougall IC: Intravenous administration of iron in epoetin-treated haemodialysis patients-which drugs, which regimen? *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:1743-5.
31. Goodnough LT, Shander A, Spence R: Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion* 2003, 43:668-76.

Original

Prevalencia de desnutrición en pacientes ingresados en un hospital de rehabilitación y traumatología

A. M.^a Sánchez López*, R. Moreno-Torres Herrera*, A. J. Pérez de la Cruz*, R. Orduña Espinosa*, T. Medina* y C. López Martínez**

*Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

**Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada. España.

Resumen

Objetivo: Diferentes estudios ponen de manifiesto la escasa atención concedida al estado nutricional en la historia y práctica clínica, lo que determina el desconocimiento del estado nutricional del paciente a su ingreso en el hospital y por tanto la imposibilidad de prevenir la malnutrición hospitalaria. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar la prevalencia de desnutrición de pacientes ingresados en un Hospital de Traumatología y Rehabilitación.

Métodos: Estudio observacional analítico en 250 pacientes (60% hombres y 40% mujeres) seleccionados aleatoriamente, a los que se realizó una evaluación nutricional al ingreso hospitalario, mediante antropometría (Peso, talla, IMC, PB, PCT, PCSA y PCSE) y pruebas bioquímicas (Albúmina, Prealbúmina y Transferrina).

Resultados: Según el IMC la prevalencia de desnutrición fue del 8%, el promedio de desnutrición de tipo calórico fue del 2,8% (según antropometría) y la prevalencia de desnutrición proteica se eleva al 54,8% (según marcadores bioquímicos).

Conclusiones: La elevada prevalencia de malnutrición proteica o visceral (54,8%) demostrada en este estudio, pone de manifiesto la importancia de determinar el estado nutricional al ingreso hospitalario, particularmente en los pacientes de tipo quirúrgico, como es el caso de la mayoría de los que ingresan en los hospitales traumatológicos.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:121-130)

Palabras clave: *Desnutrición hospitalaria. Evaluación nutricional. Marcadores bioquímicos. Antropometría.*

Correspondencia: Dra. Rosario Moreno-Torres Herrera
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Avda. Fuerzas Armadas, 2
18014 Granada
E-mail: rmtherrera@fundacionhvn.org

Recibido: 12-V-2004.
Aceptado: 30-VI-2004.

MALNUTRITION PREVALENCE IN PATIENTS ADMITTED TO A REHABILITATION AND ORTHOPEDIC SURGERY HOSPITAL

Abstract

Objective: Different studies show the scarce attention granted to the nutritional state in historical and clinical practice, what determines the ignorance of the patient's nutritional status to their entrance in the hospital and, therefore, the impossibility to prevent the hospital malnutrition. The objective of our study has been to determine the prevalence of patients' malnutrition entered in a Hospital of Orthopedic surgery and Rehabilitation.

Methods: Observational and analytical study in 250 randomized patients (60% men and 40% women), who were nutritionally evaluated when entering the hospital, by means of anthropometry (Weigh, height, BMI, skinfold, corporal circumferences) and biochemical tests (Albumin, Prealbumin and Transferrin).

Results: According to the BMI the prevalence of malnutrition was of 8%, the average of caloric malnutrition was of 2,8% (according to anthropometry) and the prevalence of many-sided malnutrition rises to 54,8% (according to biochemical markers).

Conclusions: The high prevalence of fundamental malnutrition (54,8%) demonstrated in this study, it shows the importance of determining the nutritional status when entering the hospital, particularly surgical type patients as is the case of most of those who enter the Orthopedic surgery hospitals.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:121-130)

Key words: *Hospital malnutrition. Nutritional assessment. Biochemical markers. Anthropometrics.*

Introducción

En los países desarrollados la desnutrición hospitalaria es un hecho que pasa frecuentemente inadvertido, siendo considerado como un problema menor si se compara con la sobrealimentación. Sin embargo, la malnutrición influye considerablemente en el desarrollo de la enfermedad y por tanto en la evolución del paciente, provocando además consecuencias sociales y económicas^{1,2}.

Los primeros trabajos al respecto fueron publicados en 1936 por Studdley, encontrando que los pacientes que habían sufrido una pérdida de peso superior al 20% presentaban una tasa de mortalidad 10 veces superior a los que mantenían un peso normal³. Sin embargo, aunque estos datos se remontan a los años 30, la realidad demuestra que la malnutrición hospitalaria es un hecho presente en nuestro días.

Naver, en 1997, encontró una prevalencia de malnutrición entre los pacientes médicos hospitalizados del 45%, cuando la valoración es de tipo antropométrico y del 62% si ésta es de tipo bioquímico (transferrina y linfocitos)⁴. Trabajos más recientes, realizados por nuestro equipo de investigación, revelan cifras según antropometría del 2,8%, que se elevan al 70% al considerar marcadores bioquímicos⁵.

Un paciente hospitalizado es un paciente de riesgo desde el punto de vista nutricional; la propia dinámica hospitalaria así lo determina: ayunos prolongados, supresión de alimento por pruebas diagnósticas, sueroterapia durante largos periodos de tiempo, etc.^{6,7}. Según resultados publicados por Agradí, un 75% de enfermos hospitalizados cuyos valores de albúmina, linfocitos o hematocrito eran normales, presentó durante su ingreso disminución en alguno de dichos marcadores, indicativa de malnutrición hospitalaria^{8,9}.

Los pacientes malnutridos son sujetos susceptibles de prolongar su estancia hospitalaria, frente a los no malnutridos¹⁰, por su menor resistencia frente a infecciones, al asociarse la hipoproteinemias al incremento de la incidencia de infecciones postoperatorias^{11,12}, y por el retraso en la cicatrización de las heridas, signos todos ellos agravados en el anciano, que puede desarrollar el denominado "síndrome de encamamiento". Todo ello origina un aumento de la morbi-mortalidad y de los costes sanitarios y sociales^{13,14}.

Resulta paradójico que en una sociedad en constante desarrollo y expansión científica, como es la del siglo XXI, las tasas de malnutrición sigan siendo tan elevadas, pudiendo evitarse con algo tan sencillo como un diagnóstico precoz y un adecuado soporte nutricional.

Nuestro grupo de investigación ha venido realizando distintos trabajos destinados a conocer el riesgo nutricional de pacientes hospitalizados⁵. Los resultados señalan una elevada prevalencia de desnutrición al ingreso, así como un incremento de su incidencia durante la estancia hospitalaria. Sin embargo, son necesarios más estudios que permitan identificar los grupos poblacionales y las patologías de mayor riesgo de desarrollar desnutrición hospitalaria.

En este trabajo se presentan los resultados globales de un estudio realizado en el Hospital de Traumatología y Rehabilitación (perteneciente al Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada), con objeto de evaluar nutricionalmente a los pacientes que ingresan en dicho hospital.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional analítico de una cohorte integrada por 250 pacientes, ingresados en el hospital de Traumatología y Rehabilitación de Granada durante el año 2002.

A todos los participantes, que fueron seleccionados aleatoriamente por el Servicio de Admisión del hospital, se le realizó una evaluación nutricional que incluía el estudio antropométrico y pruebas bioquímicas.

Sujetos del estudio

Pacientes de ambos sexos, que cumplieran con los criterios de inclusión preestablecidos (Mayores de 18 años, ingresados en los distintos Servicios del hospital) y que no presentaban ninguno de los criterios de exclusión (obesidad, anorexia o bulimia o con imposibilidad de colaborar en el estudio).

La selección de la muestra se realizó por un método aleatorio sistematizado, escogiendo un paciente de cada 6 del registro diario de ingresos (ordenados cronológicamente de acuerdo a la hora de ingreso), lo que permitió incluir en el estudio a 3-4 pacientes diarios. De acuerdo con el promedio de ingresos, se estableció un tamaño muestral de 250 pacientes, de los cuales el 60% fueron hombres (54 ± 18 años) y el 40% restante mujeres (57 ± 21 años).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital. Previamente a su aceptación como participantes, todos ellos fueron instruidos sobre el objetivo y la metodología a seguir en el estudio.

Estudio antropométrico

Las medidas antropométricas se realizaron con material homologado y periódicamente calibrado para corregir desajustes: Balanza Anó Sanyol (Barcelona, España) con tallímetro adaptado, de sensibilidad 100 g y 1 cm; caliper Holtain LTD (Crymych, Wallis, UK), de sensibilidad 0,2 mm y presión constante en sus ramas de 10 g/mm² de superficie de contacto; y cinta antropométrica metálica flexible Holtain LTD (Crymych, UK), de sensibilidad 1 mm.

Se midieron: Peso (kg), Talla (cm), Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m²). Perímetro muscular braquial (PMB, cm). Pliegue Cutáneo Tricipital (PCT, mm),

Pliegue Cutáneo Subescapular (PCSE, mm), Pliegue Cutáneo Abdominal (PCSA, mm). El estudio antropométrico se realizó en todos los participantes en condiciones similares, por un mismo observador entrenado, siguiendo las recomendaciones^{15,16}.

Se consideró que un determinado compartimento corporal está afectado, cuando alguno de los marcadores antropométricos presenta valores inferiores al 90% del establecido como estándar¹⁷, en base a las tablas de Alastrué¹⁵ para población española. Como estándares se establecieron el percentil 50 de dichas tablas (según edad y sexo) para PMB y PCT, y el percentil 5 de las mismas para PCA y PCS¹⁷.

Pruebas bioquímicas

Las muestras de sangre fueron tomadas de la vena antecubital, con los sujetos en ayunas. Se midieron las concentraciones séricas de albúmina (g/dL), prealbúmina (mg/dL) y transferrina (mg/dL). Todas las determinaciones se realizaron en un autoanalizador Hitachi Modular DDPP (Roche Diagnostics S.L, España), con reactivos estandarizados y cumpliendo los criterios de calidad establecidos.

Los resultados de las pruebas bioquímicas se compararon con los valores establecidos para la población adulta (tabla I).

Valoración del estado nutricional

Con los datos antropométricos y bioquímicos se procedió a la valoración cualitativa y cuantitativa del ESTADO NUTRICIONAL según criterio estándar^{17,18}. Desde el punto de vista cualitativo, se clasificó el estado nutricional en:

- Normal: Sin alteración de ningún compartimento corporal (graso o proteico) y con los valores de los distintos parámetros antropométricos por encima del 90%.
- Malnutrición Calórico - Proteica (MCP - Marasmo): Afectación del compartimento graso (pliegues cutáneos y peso corporal) y/o proteico-muscular (PMB).
- Desnutrición Proteica (Kwashiorkor): Afectación únicamente del compartimento proteico visceral (albúmina, prealbúmina y transferrina).

| | Albúmina (g/dL) | Prealbúmina (mg/dL) | Transferrina (mg/dL) |
|-----------------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| Valores normales | > 3,5* | > 18 | 250-350 |
| Desnutrición leve | 3,0-3,5 | 17,9-15 | 150-250 |
| Desnutrición moderada | 2,5-2,9 | 14,9-10 | 100-150 |
| Desnutrición grave | < 2,5 | < 10 | < 100 |

* Media \pm desviación estándar.

- Desnutrición Mixta: Características de marasmo y kwashiorkor simultáneamente.

Desde el punto de vista cuantitativo, se clasificó el estado nutricional en:

- Normal: Peso/ peso ideal (P/PI) > 90% normal o albúmina sérica > 3,5 g/ dL.
- Desnutrición leve: P/PI = 80-90% normal o albúmina sérica 3,0 - 3,5 g/ dL.
- Desnutrición Moderada: P/PI= 60-79% normal o albúmina sérica 2,5 - 2,9 g/ dL.
- Desnutrición Grave: P/PI < 60% normal o albúmina sérica < 2,5 g/dL.

El estado nutricional, según IMC, se clasifica en las siguientes categorías¹⁹:

- Desnutrición: IMC < 20 kg/m²
- Normal: 20-24,9 kg/m²
- Sobrepeso: 25-29,9 kg/m²
- Obesidad: >30 kg/m²

Estudio estadístico

Los resultados de las variables numéricas se expresan como media aritmética y desviación estándar ($X \pm SD$) y los de las variables categóricas en frecuencias (%). Para la comparación de resultados se han utilizado test de la t de Student. Previamente se determinó la aleatoriedad de los resultados experimentales obtenidos para las variables de respuesta. A continuación se realizó la comprobación de la normal distribución de los datos, por el test de Kolmogorov-Smirnov y de la homogeneidad de las varianzas, mediante el test de Levene. El análisis estadístico se ha efectuado mediante el programa informático SPSS 10.0 para Windows, habiéndose fijado en todos los casos un nivel de significancia del 95% ($P < 0,05$).

Resultados

Estudio antropométrico

En la tabla II se recogen los resultados medios de la valoración antropométrica, tras la distribución por sexos.

| | Hombres ($X \pm DE$) | Mujeres ($X \pm DE$) |
|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Peso (kg) | 70,7 \pm 10,2 | 64,7 \pm 10,1 |
| Talla (cm) | 169,8 \pm 6,8 | 162,6 \pm 5,9 |
| Peso/ Peso ideal (%) | 99,4 \pm 15,0 | 108,8 \pm 16,2 |
| IMC (kg/m ²) | 25,3 \pm 4,7 | 26,1 \pm 5,7 |
| PB (cm) | 25,36 \pm 5,5 | 24,6 \pm 5,8 |
| PCT (mm) | 19,1 \pm 6,5 | 22,6 \pm 8,0 |
| PCSA (mm) | 23,1 \pm 8,6 | 25,0 \pm 8,7 |
| PCSE (mm) | 21,7 \pm 7,0 | 22,7 \pm 8,4 |

PB: Perímetro braquial, PCT: Pliegue cutáneo tricipital, PCSA: Pliegue cutáneo subabdominal, PCSE: Pliegue cutáneo subescapular.

En las mujeres, el peso promedio es mayor al señalado por Alastrué, en todos los grupos de edad, particularmente a partir de los 40 años, mientras que en los hombres el peso promedio se corresponde con los valores establecidos como normales¹⁵. En hombres y en mujeres, no hay diferencias significativas entre el peso promedio y peso ideal ($P < 0,05$).

De acuerdo a la clasificación del IMC, en ambos sexos y particularmente en hombres, son mayores las frecuencias en los dos extremos, malnutrición y obesidad (tabla III), pero sin que se observen diferencias entre los diferentes rangos de edad, excepto en las mujeres a partir de los 50 años (fig. 1).

Los valores medios de PB, para ambos sexos y en la mayoría de los rangos de edad, se alejan bastante de los considerados como referencia (figs. 2 y 3), siendo inferiores al 90% del correspondiente percentil 50.

En las figuras 4 y 5 se comparan los valores medios de PCT en cada grupo de edad en relación al percentil 50 del estándar establecido, observándose grandes diferencias entre los distintos rangos.

Los valores medios de los pliegues cutáneos subabdominal (PCSA) y subescapular (PCSE) fueron supe-

Tabla III
Distribución IMC¹⁹ y sexo

| IMC (kg/m ²) | | Total % | Hombres % | Mujeres % |
|--------------------------|--------------|---------|-----------|-----------|
| < 20 | Desnutrición | 8,0 | 7,3 | 9 |
| 20-24,9 | Normal | 53,6 | 53,3 | 54 |
| 25-29,9 | Sobrepeso | 30,0 | 30,7 | 29 |
| > 30 | Obesidad | 8,4 | 8,7 | 8 |

* % sujetos.

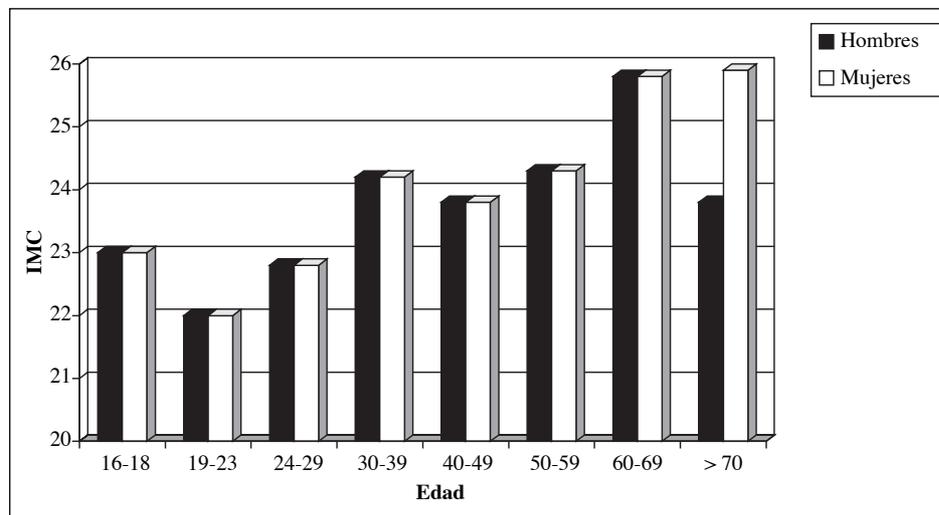


Fig. 1.—Valores medios de IMC por grupos de edad (hombres y mujeres).

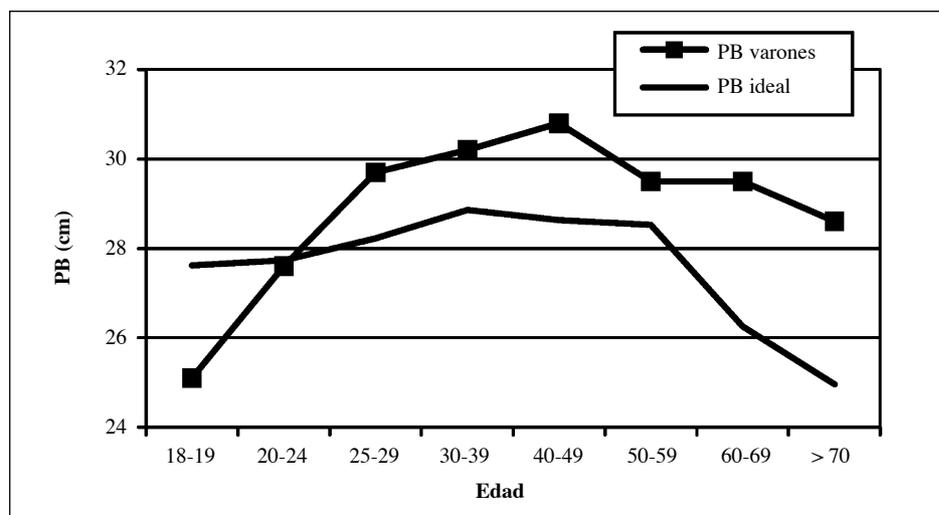


Fig. 2.—Valores medios de PB por grupos de edad en hombres.

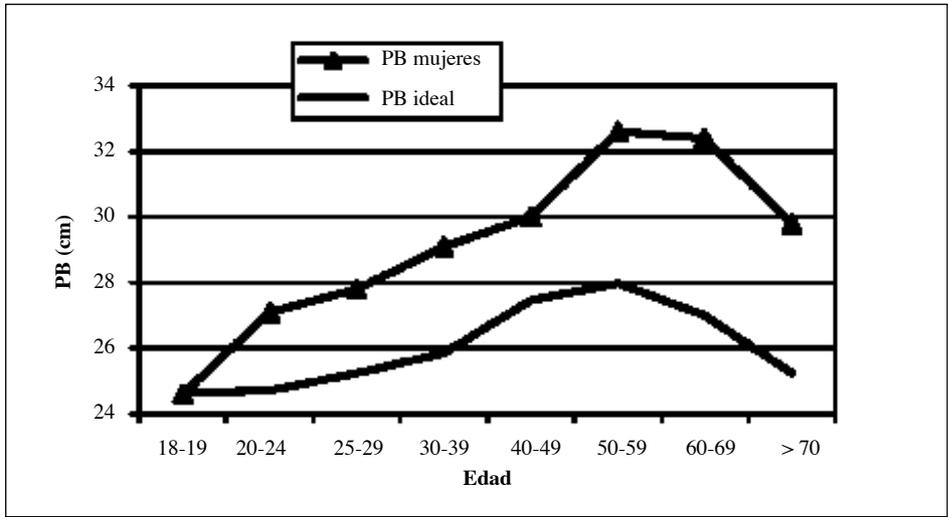


Fig. 3.—Valores medios de PB por grupos de edad en mujeres.

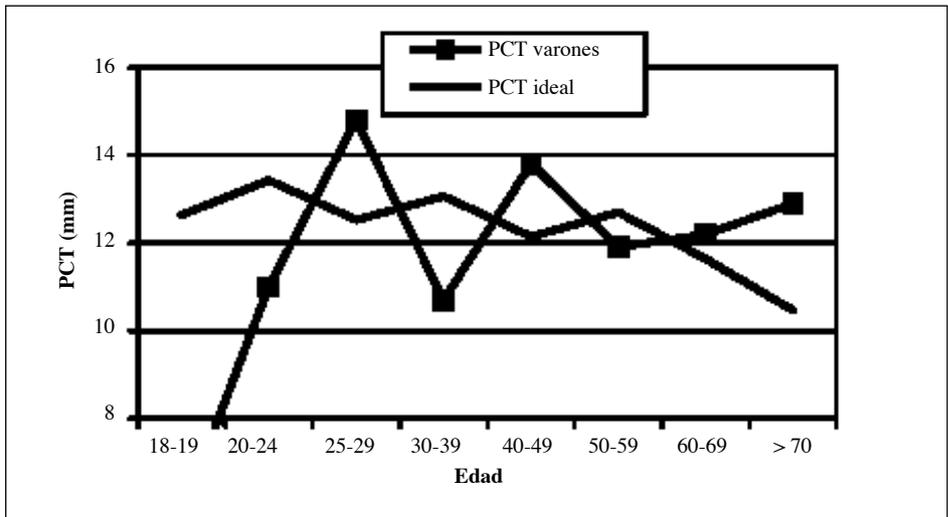


Fig. 4.—Valores medios de PCT por grupos de edad en hombres.

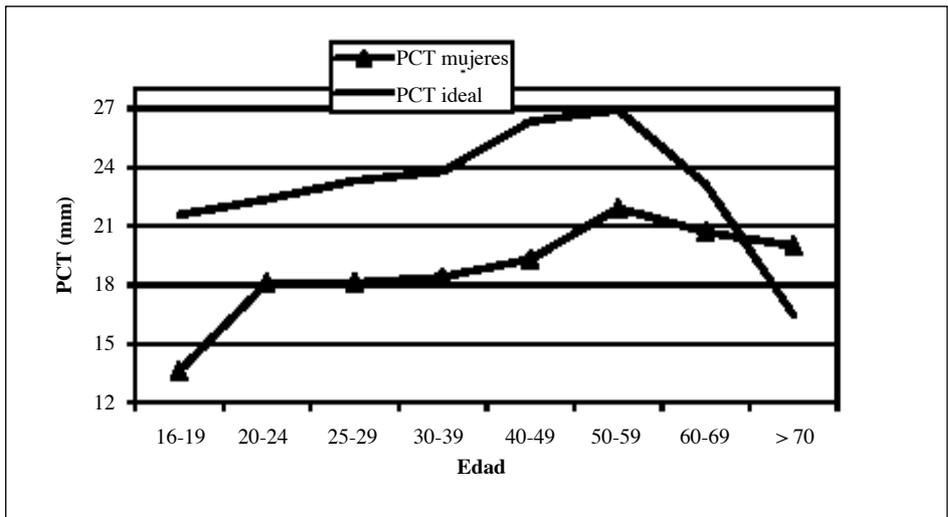


Fig. 5.—Valores medios de PCT por grupos de edad en mujeres.

riores al percentil 5, para todos los grupos de edad y en ambos sexos (figs. 6, 7, 8 y 9).

Pruebas bioquímicas

En la tabla IV se recogen los resultados totales de la valoración bioquímica y tras la distribución por sexos.

Los valores promedio de albúmina y transferrina, en ambos sexos, son significativamente inferiores a los considerados como normales (3,5 g/L y 250-350 mg/dL, respectivamente) ($P < 0,05$) y menores en las mujeres con respecto a los hombres ($P < 0,05$).

Valoración nutricional

La prevalencia de desnutrición mixta (según IMC) es del 8%; el promedio de desnutrición de tipo calórico es del 2,8% (según antropometría) y la prevalencia

desnutrición proteica se eleva al 54,8% (según marcadores bioquímicos).

Los parámetros antropométricos más afectados fueron PB y PCT y los bioquímicos, albúmina y transferrina.

La clasificación del estado nutricional desde el punto de vista cuantitativo se recoge en las tablas V y VI.

Discusión

La valoración del estado nutricional se ha realizado mediante la combinación de técnicas antropométricas y bioquímicas, lo que permite garantizar la información obtenida, ya que en caso contrario, la alteración aislada de alguno de estos parámetros debido a la patología de base, podría inducir a error en la valoración final del paciente²⁰.

Los parámetros antropométricos pueden determinarse con un equipo básico y en un tiempo mínimo,

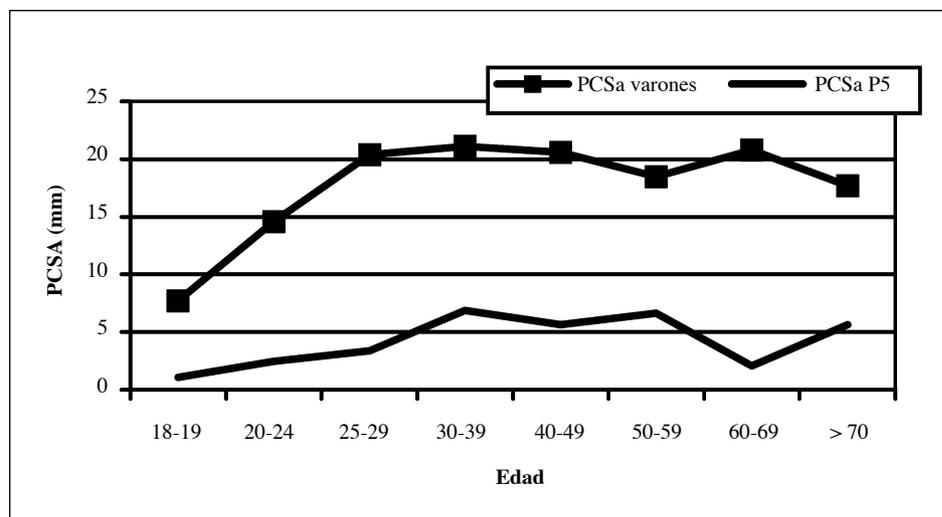


Fig. 6.—Valores medios de PCSA por grupos de edad en hombres.

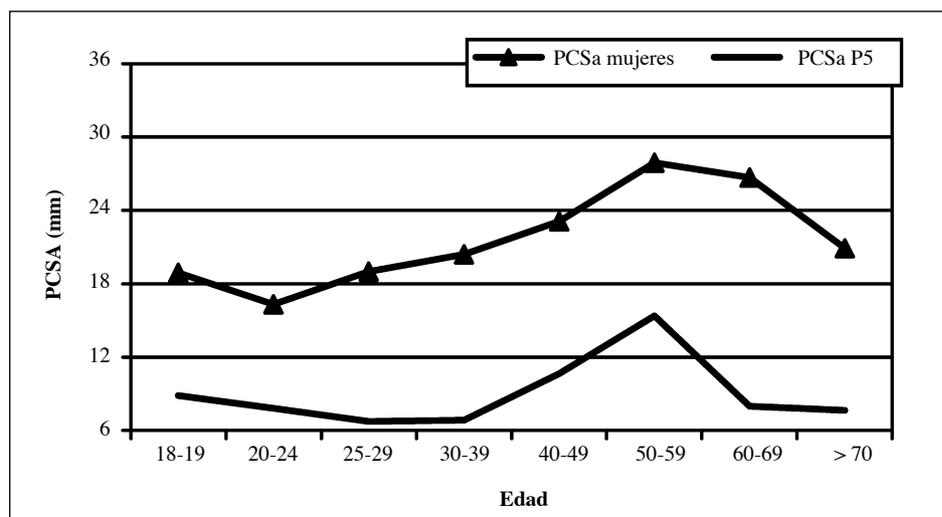


Fig. 7.—Valores medios de PCSA por grupos de edad en mujeres.

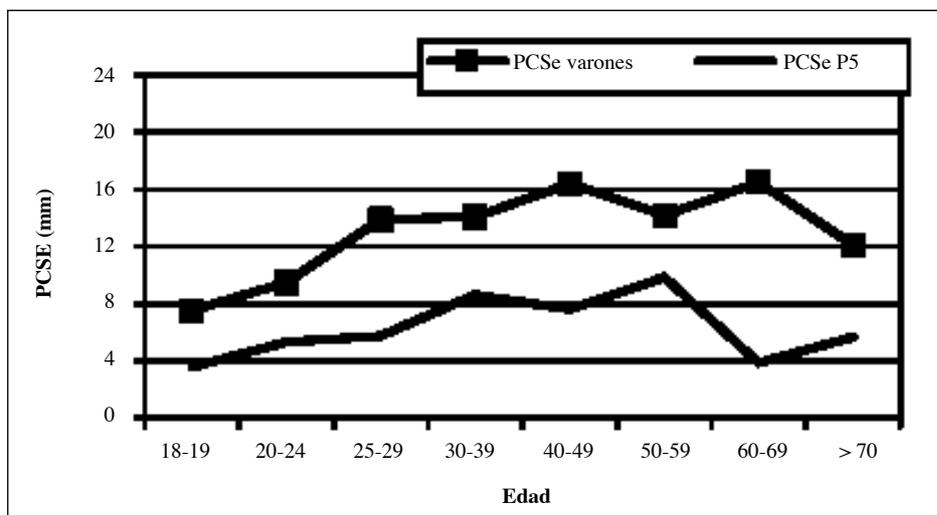


Fig. 8.— Valores medios de PCSE por grupos de edad en hombres.

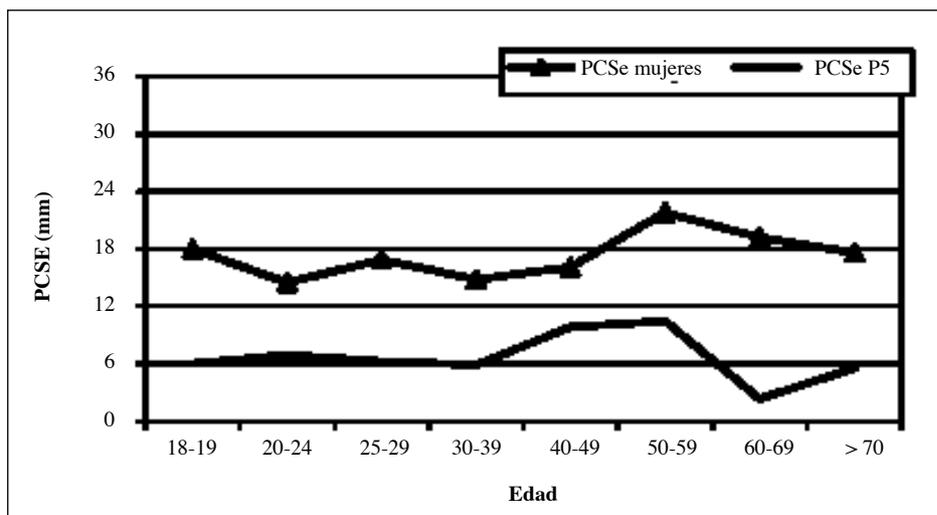


Fig. 9.— Valores medios de PCSE por grupos de edad en mujeres.

Tabla IV
Resultados valoración bioquímica tras la distribución por sexos

| | Total ($X \pm DE$) | Hombres ($X \pm DE$) | Mujeres ($X \pm DE$) |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Albumina (g/L) | 3,4 ± 0,6* | 3,5 ± 0,6 | 3,3 ± 0,6 |
| Prealbumina (mg/dL) | 20,4 ± 5,5 | 20,7 ± 5,26 | 20,2 ± 5,9 |
| Transferrina (mg/dL) | 202,7 ± 53,22 | 205,0 ± 54,4 | 198,1 ± 51,2 |

* Media ± desviación estándar.

por lo que la experiencia y metodología han hecho de ellos “valores de referencia” para definir estado nutricional, desplazando a otros más sofisticados donde se invierte mayor cantidad de tiempo¹⁵.

Las medidas antropométricas proceden directamente del cuerpo del paciente, estimando la composición

corporal total. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la valoración antropométrica es útil para cuantificar la grasa corporal, al ingreso, pero no lo es tanto durante la estancia, puesto que presenta variaciones tardías²¹.

Actualmente no existe una medida única que sea un buen marcador antropométrico²²⁻²⁴, por lo que en nuestro trabajo determinamos conjuntamente peso, talla, IMC, PB, PCT, PCSA y PCSE para valorar a los pacientes. Se trata de mediciones relativamente sencillas, pero cuyos resultados pueden alterarse por errores en la técnica o en la interpretación, por lo que se expresan en percentiles y no como proporciones (%)^{22,25,26}.

Es significativo el hecho de que ningún servicio del Hospital registre el peso al realizar la anamnesis del paciente. Aunque como valor único no define el estado nutricional, si proporciona una idea global cuando se compara con el valor ideal y se determina si existe diferencia de peso en los últimos 6 meses²⁷. Mcwhirter

Tabla V
Clasificación del estado nutricional según antropometría

| | Normal | Desnutrición leve | Desnutrición moderada | Desnutrición grave |
|-------------|--------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| PB | | | | |
| Total | 67,2* | 2,4 | 18,0 | 12,4 |
| Hombres | 67,3 | 4,0 | 18,0 | 10,7 |
| Mujeres | 67,0 | – | 18,0 | 15,0 |
| PCT | | | | |
| Total | 96,4 | 0,8 | 1,2 | 1,6 |
| Hombres | 96,6 | – | 0,7 | 2,7 |
| Mujeres | 96,0 | 2,0 | 2,0 | – |
| PCSA | | | | |
| Total | 99,2 | 0,8 | – | – |
| Hombres | 98,7 | 1,3 | – | – |
| Mujeres | 100 | – | – | – |
| PCSE | | | | |
| Total | 98,4 | 0,8 | – | – |
| Hombres | 98,0 | 2,0 | – | – |
| Mujeres | 99,0 | 1,0 | – | – |

PB: Perímetro braquial, PCT: Pliegue cutáneo tricípital, PCSA: Pliegue cutáneo subabdominal, PCSE: Pliegue cutáneo subescapular. * % sujetos.

Tabla VI
Clasificación del estado nutricional según marcadores bioquímicos

| | Normal | Desnutrición leve | Desnutrición moderada | Desnutrición grave |
|---------------------|--------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| Albúmina | | | | |
| Total | 47,9* | 34,1 | 12,0 | 6,0 |
| Hombres | 52,3 | 35,7 | 8,7 | 5,3 |
| Mujeres | 42,4 | 33,3 | 17,2 | 7,1 |
| Transferrina | | | | |
| Total | 20,0 | 60,4 | 18,8 | 0,8 |
| Hombres | 22,0 | 60,0 | 16,7 | 1,3 |
| Mujeres | 17,0 | 61,0 | 22,0 | – |
| Prealbúmina | | | | |
| Total | 72,8 | 10,0 | 13,6 | 3,6 |
| Hombres | 76,0 | 11,3 | 10,0 | 2,7 |
| Mujeres | 68,0 | 8,0 | 19,0 | 5,0 |

* % sujetos.

y Pennington evaluaron nutricionalmente, a su ingreso en un hospital, a 500 pacientes de los cuales 200 (40%) presentaron criterios de desnutrición, resultando significativo que solo 96 de los pacientes desnutridos al ingreso, tenían documentado algún tipo de información nutricional en sus historias clínicas².

En nuestro estudio, se han demostrado diferencias significativas entre los distintos grupos de edad. En las mujeres, el peso medio es mayor que el considerado

ideal¹⁷ para todos los grupos etáreos ($P < 0,05$), particularmente a partir de los 40 años. En los hombres, por el contrario, no se han demostrado dichas diferencias.

Son ya clásicos los trabajos de Bistran y cols. que indican la utilidad de las medidas antropométricas, fundamentalmente % de peso perdido, PCT y PB, para la valoración nutricional de pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos²⁸. Publicaciones más recientes inciden también en el interés de dichas determinaciones al ingreso hospitalario²⁹. Por ello, en nuestro estudio, se determinaron IMC, complexión del área muscular del brazo (PB) y pliegue tricípital (PCT).

El parámetro más adecuado para la estimación de la masa muscular en pacientes hospitalizados es la medida del PB^{30,31}. En nuestro trabajo, no se han observado diferencias en los valores medios de PB frente a los establecidos por Alastrué¹⁷, para ninguno de los grupos etáreos de mujeres ($P > 0,05$ en varones fueron superiores a los considerados como estándar ($P < 0,05$)¹⁷.

Tanto los pliegues cutáneos subabdominal (PCSA) como subescapular (PCSE), fueron superiores al percentil 5 en ambos sexos, y en los varones superiores incluso al percentil 50. En definitiva, en base a PCSA y PCSE, al ingreso los varones presentaron mejor estado nutricional.

Los marcadores bioquímicos son más sensibles que los antropométricos para valorar estado nutricional³², son objetivos y proporcionan información preclínica y subclínica de gran valor diagnóstico. Farré y cols. en 1998 evaluaron la utilidad de determinados indicadores; encontrando que los pacientes que al ingreso presentaban albúmina inferior a 3,5 g/dL y recuento de linfocitos inferior a 1.500/mL, tenían una probabilidad de sufrir complicaciones postoperatorias del 90,2% y de padecer una neumonía en el postoperatorio del 75%; por el contrario, cuando ambas magnitudes se situaban en cifras normales, la probabilidad de padecerlo era del 1%³³.

En nuestro estudio, uno de los marcadores más afectados fue la albúmina. Considerando que los participantes son fundamentalmente quirúrgicos, son resultados coincidentes con los de Pareja, que señala cifras del 55% de los pacientes ingresados en servicios quirúrgicos con valores de albúmina inferiores a 3,5 g/dL³⁴.

Sin embargo, para diagnosticar una malnutrición proteica, es importante considerar que la albúmina y demás proteínas viscerales, pueden presentar “falsos positivos”. La hipoalbuminemia puede ser reflejo de malnutrición, por disminución de la síntesis de esta proteína, aunque también de una expansión del líquido extracelular. A pesar de ello, los marcadores bioquímicos son los más aceptados por su menor margen de error, y actualmente los más utilizados en la práctica clínica^{35,36}.

La alteración del compartimento proteico visceral representa la mayoría de los casos de desnutrición en los pacientes estudiados (58%), siendo los más afecta-

dos los de tipo oncológico (tumores maxilofaciales y cerebrales). Generalmente se trata de enfermos con problemas nutricionales, incluyendo alteraciones del gusto, anorexia y pérdida de peso. Se estima que 2/3 de dichos enfermos mueren con debilidad progresiva y acusada pérdida tisular^{37,38}. En este sentido, Pareja y cols. detectaron que de 76 enfermos con riesgo de sufrir malnutrición hospitalaria, 20 eran oncológicos³⁴.

De acuerdo con la metodología empleada, los resultados de la valoración antropométrica y bioquímica, revelan una elevada prevalencia de desnutrición en el ámbito hospitalario estudiado. Otros trabajos realizados en pacientes con similares características, es decir, predominantemente quirúrgicos, señalan cifras del 54%²⁸. Hill y cols, en 1997, encontraron una prevalencia de desnutrición del 52%³⁹. Y en definitiva, desde 1974 hasta ahora se han realizado más de 150 estudios clínicos, varios de ellos en España, que confirman que el riesgo de desnutrición en pacientes hospitalizados es una realidad^{5,40-41}.

Como causas de dicha desnutrición cabe citar: la patología de base, la dinámica hospitalaria y la escasa atención concedida al estado nutricional en la historia y práctica clínica; así como, el no poder detectar al ingreso y durante la hospitalización, la situación nutricional del enfermo y, por consiguiente, no poder actuar a tiempo.

En conclusión, la proporción de pacientes que ingresa en el HRT de Granada con déficit del compartimento proteico visceral es elevada (54,8%), siendo aun más evidente cuando se compara con el compartimento graso (2,8%). La cuantificación al ingreso, o al menos de forma prequirúrgica, de los marcadores bioquímicos del estado nutricional (albúmina y transferrina, principalmente) posibilitaría el diagnóstico precoz de las situaciones de desnutrición, ya que la determinación postquirúrgica no refleja correctamente la situación real, al estar sometido el paciente a sueroterapia, stress hormonal, etc.; y permitiría además, establecer las adecuadas medidas terapéuticas y nutricionales.

Referencias

1. Pennington CR, Mcwhirter JP: Patients go hungry in British hospital. Malnutrition is common, unrecognised, and treatable in hospital patients. *BMJ* 1997, 314:752.
2. Edington J, Kon P, Martyn CN: Prevalence of malnutrition in patients in medical practice. *Clinical Nutrition*, 1996, 15:60-63.
3. Studdley HO: Percentage of weight loss, a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936, 106:458-460.
4. Naber TH, Shemer T, De Bree A y cols.: Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disesse complications. *Am J Clin Nutr* 1997, 66(5):1232-1239.
5. Desnutrición en pacientes hospitalizados: prevalencia, incidencia de factores de riesgo y costes. Informe anual. Servicio Andaluz de Salud, 2001.
6. Gassull M, Cabré E, Vilar L y Montserrat A: Nivel de ingesta alimentaria y su posible papel en el desarrollo de malnutrición calórico-proteica en pacientes gastroenterológicos hospitalizados. *Med Clin (Barc)*, 1985, 85:85-87.

7. Butterworth CE: Malnutrition in the hospital. *JAMA* 1974; 230-858.
8. Agradi E, Messina V, Campanella G y cols.: Hospital Malnutrition: incidence and prospective evaluation of general medical patients during hospitalization. *Acta Vitaminol Enzymol* 1984, 6:235-242.
9. Roldán JP, Pérez I, Irles JA, Matín R: Malnutrición en pacientes hospitalizado: estudio prospectivo y aleatorio. *Nutr Hosp* 1995, X(4):192-198.
10. Gram A, De Hoog S: Nutritional assessment and support. 3rd de Seattle 1985:171-2.
11. Sandrick YH: Findieg and feeding the malnourished. *Qual Rev Bull* 1980, 6:13-16.
12. De Hoog S: Nutrition screening and assement in a university hospital. En: Nutritional screening and assement as Components of Hospital Admission. Report of the Eighth Ross Roundtable on medical issues. Columbus OH: Ross Laboratories, 1998:2-8.
13. Kestetter JE, Holmoset BA, Fitz PA: Malnutrition in the institutionalized adulte. *JAMA. Duet Assoc.* 1992, 92(9):1109-1116.
14. Chamorro Quirós J: Malnutrición hospitalaria. Valoración del estado nutricional. *Nutrición Clínica* 1998, 18:56-9.
15. Alastrué Vidal A, Rull Lluch M, Camps Ausas I, Ginesta Nus C, Melus Moreno MR, Salvá Lacombe JA: Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. Índice adiposo - muscular, índices ponderales y trablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin (Barc)* 1998, 91:223-36.
16. Alastrué Vidal A, Sitges Serra A, Jaurrieta Más E, Sitges Creus A: Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med Clin (Barc)* 1982, 78:407-15.
17. Ricart W, González Huix F, Conde V, Gruo per L'Evaluació de la Composició Corporal de la Població de Catalunya: valoración del estado de nutrición a través de la determinación de parámetros antropométricos: nuevas tablas en la población laboral de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1993, 100:192-8.
18. Sabaté J: Estimación de la ingesta dietética: métodos y desafíos. *Med Clin (Barc)* 1993, 100:591-6.
19. Garrow JS, Webster J. Quetelet's Index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985, 9:147-153.
20. Esquius M, Schwatz S, López-Hellín J, Andreu AL, García E: Parámetros antropométricos de referencia en la población anciana. *Med. Clin (Barc)* 1993, 100:692-8.
21. Clapés Estapá J: Malnutrición Hospitalaria. *Nutrición y obesidad* 2000, 6:322-325.
22. Charney P: Nutritin Assessment in the 1990S: Where Are We Now? [Review]. *Nutrition in Clinical Practice* 1995, 10:131-139.
23. Silberman H: Evaluation of Nutritional Status. En: Silberman H. Parenteral and Enteral nutrition for the Hospitalized Patients. *Prentice Hall Inc.* 1982, pp 19-51.
24. Bastidas J, Essenfeld-Sekler E: Los Marcadores Nutricionales en la evaluación de pacientes Desnutridos y sujetos sanos. Estudio Prospectivo en 100 sujetos. Trabajo especial para optar al título de Magister Scientiarum en Medicina Interna otorgado por la UCV. 1983.
25. Hill G: The Clinical Assessment of Adult Patiens with Protein Energy Malnutrition [editorial]. *Nutrition in Clinical Practice* 1995, 10:1291-30.
26. Mason JB, Rosemberg IH: Desnutrición Energético-Proteica. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Matin JB, Fauci As, Kasper DI, Harrison's: *Principles of Internal Medicine, 13ª edición New York*; McGraw-Hill; 1994, pp. 512-31.
27. Gómez PMJA, Purroy A, Larralde F: Composición corporal de pacientes sometidos a hemodiálisis de mantenimiento en régimen ambulatorio. *Nutrición Hospitalaria* 1989, 4:48-50.
28. Bristian BR, Blackburn GI, Hallowel E, Heddle R. Protein status of general surgical patients. *JAMA* 1974, 230:858-860.
29. Braunschweig C, Gómez S, Sheean PM: Impact of declines in nutritional status on autcomes en adult patiens hospitalized for more than 7 days. *Jam Diet Assoc* 2000, 100:1316-22.

30. Alonso Franch M, Redondo del Río MP: El cuerpo humano: técnicas de estudio de la composición corporal. En técnicas y métodos de investigación en *Nutrición Humana* 2002, 6:135-64.
31. Raya Muñoz J, Arroyo Nieto A, Del Árbol JL, Bolaños J, Aguirre JC, Rico Irlles J: Valoración del estado nutricional en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna. Estudio de 100 casos: *Revista Clínica Española* 1991, 188:178-184.
32. Martín Peña G, Canalejo Castrillero E: Composición corporal. Valoración del estado nutricional. En: Celaya Pérez Editor. Tratado de Nutrición Artificial - Tomo 1. España: *Grupo Aula Médica*. 1998: 71-82.
33. Farré R, Frasquet I, Ibor JF: Complicaciones postoperatorias en pacientes malnutridos: impacto económico y valor predictivo de algunos indicadores nutricionales. *Nutr Hosp* 1998, 13 (5):233-239.
34. Pareja Rodríguez de Vera A, Aznarte Padial P, De la Rubia Nieto A, López Soriano F: Evaluación del estado nutricional al ingreso hospitalario: identificación de pacientes con riesgo de malnutrición. *Nutrición Hospitalaria* 2000, 15:156-163.
35. Lemonnier D, Acher S, Boukaiba N, Flament C, Doucet C, Piau A y cols.: Discrepancy between anthropometry and biochemistry in the assessment of the nutritional status of the elderly. *Eur J Clin Nutr* 1991, 45:281-286.
36. Rapin CH y Lesourd B: La malnutrición protéino-énergétique chez le malade agé hospitalisé. *Rev Prat* 1990, 40:1490-1494.
37. García Almansa A, García Peris P, Soler de la Mano FJ y Pérez Palencia M: Soporte nutricional en el paciente neoclásico. Nutrición artificial. *Ed Venus Industrias Gráficas*. Zaragoza, 1989: 493-512.
38. Sastre A: Nutrición y enfermedad neoplásica. Aula Médica. Sustrato proteico. *Ed. CEA*, Madrid, 1989: 85-95.
39. Hill GL, Pickford I, Young CA, Schorah CJ y cols.: Malnutrition in Surgical patients. *The Lancet* 1977, 26:689-692.
40. Cabrerizo L y cols.: Incidencia de malnutrición en pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp* 1993; 2.
41. Gassull y cols.: Prevalencia de malnutrición energético-proteica en pacientes gastroenterológicos. *Rev Esp Enf Ap Digest*, 1986, 70:3.
42. Prieto y cols.: Estado nutricional de los pacientes de cirugía digestiva. *Nutr Hosp* 1993; 2.
43. Serrano y cols.: Parámetros nutricionales y morbi-mortalidad en hospitalización clínica. *Nutr Hosp* 1996; 2.

Original

Prótesis enterales en el tratamiento paliativo de la obstrucción gastroduodenal: técnica endoscópica

J. Espinel Díez, F. Jorquera Plaza, A. Domínguez Carbajo, D. López Cuesta, P. Suárez Álvarez, C. Bailador Andrés, M. Álvarez Posadilla y J. L. Olcoz Goñi

S. de A. Digestivo del Hospital de León. España.

Resumen

La obstrucción gastroduodenal neoplásica puede causar una significativa morbilidad. La inserción de prótesis enterales como tratamiento paliativo es una aceptable opción para conseguir un adecuado vaciamiento gástrico sin la morbilidad asociada a la cirugía paliativa, con menor mortalidad relacionada con el procedimiento y menor coste, proporcionando una mejor calidad de vida. Es importante unificar y consolidar la técnica endoscópica de colocación de las prótesis enterales evitando variaciones que impidan un adecuado análisis de los resultados de esta técnica.

(Nutr Hosp 2005, 20:131-134)

Palabras clave: *Prótesis enterales. Procedimientos endoscópicos. Vaciamiento gástrico.*

ENTERAL PROSTHESES FOR PALLIATIVE TREATMENT OF GASTRODUODENAL OBSTRUCTION: ENDOSCOPIC PROCEDURE

Abstract

Malignant gastroduodenal obstruction may cause significant morbidity. Insertion of enteral prostheses as a palliative treatment is an acceptable option to achieve an appropriate gastric voiding without the morbidity associated to palliative surgery, with a lesser procedure-related mortality and a lower cost, while providing a better quality of life. It is important to unify and consolidate the endoscopic procedure for the placement of enteral prostheses, avoiding variations that may preclude an adequate analysis of this procedure outcome.

(Nutr Hosp 2005, 20:131-134)

Key words: *Enteral prostheses. Endoscopic procedure. Gastric emptying.*

Introducción

La obstrucción gastrointestinal neoplásica está causada en la mayoría de los casos por cánceres en grado avanzado pancreáticos, gástricos, duodenales y de la vía biliar¹. En concreto, el cáncer de páncreas supone la etiología neoplásica más frecuente, esti-

mándose su incidencia en el 17-30% de los pacientes en esta fase de la enfermedad². La obstrucción gastroduodenal puede causar una significativa morbilidad que incluye náuseas, vómitos intratables, esofagitis, alteraciones electrolíticas, desnutrición y deshidratación³. Los pacientes con neoplasias avanzadas e irresecables que ocasionan este cuadro, precisan un tratamiento paliativo que les permita tener un acceso al intestino delgado para conseguir una nutrición adecuada y así obtener la mejor calidad de vida posible. Tradicionalmente, este tratamiento ha consistido en la realización de una gastroyeyunostomía abierta que asocia una considerable morbi-mortalidad en este grupo de pacientes debilitados y con una corta esperanza de vida^{4,5}. En los últimos 10

Correspondencia: Jesús Espinel Díez
Brianda de Olivera, 13 - Esc. 2 - 3.º B
24005 León
E-mail: jespinel@telefonica.net

Recibido: 12-IX-2004.
Aceptado: 17-I-2005.

años varias series han mostrado la eficacia y seguridad del tratamiento endoscópico en estos pacientes, mediante la colocación de prótesis enterales⁶⁻¹⁰. Nuestro grupo fue uno de los primeros que aportó su experiencia en la literatura respecto al tratamiento paliativo alternativo a la cirugía en la obstrucción gastroduodenal neoplásica, mediante la inserción de *wallstents* enterales⁶. Con el paso del tiempo hemos consolidado nuestra técnica endoscópica, en un campo en el que se han descrito diferentes técnicas tanto endoscópicas como radiológicas intervencionistas.

Antes de describir la técnica endoscópica conviene tener en cuenta que en la valoración de la obstrucción gastroduodenal neoplásica hay que considerar además que estos pacientes pueden tener imposibilitada la ingesta oral por diseminación tumoral, que reduce la motilidad intestinal y el apetito. La carcinomatosis peritoneal difusa con obstrucción intestinal o la obstrucción funcional del vaciamiento gástrico pueden ser el resultado de la afectación neural (plexo celíaco) por el tumor¹¹.

Técnica

El procedimiento debe realizarse en una sala equipada con fluoroscopia. Es indispensable la ayuda de otro endoscopista o enfermera familiarizada con los procedimientos endoscópicos terapéuticos como la CPRE con colocación de prótesis autoexpandibles.

La sedación puede realizarse por parte del endoscopista con midazolam y meperidina si bien, una sedación con control por anestesia permitirá al endoscopista centrarse de forma prioritaria en la técnica.

El paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo o decúbito prono, permitiendo esta última una mejor visión anatómica en la fluoroscopia. Debe evitarse la posición de decúbito supino por el alto riesgo de aspiración de los contenidos gástricos retenidos.

Utilizamos un duodenoscopio de 13 mm de calibre y canal terapéutico de 4,2 mm (Olympus). Con él se alcanza la estenosis neoplásica (fig. 1) y habitualmente se realiza un intento de pasar a su través, siempre que no represente un esfuerzo excesivo que aumente el riesgo de perforación. No es recomendable tampoco por este motivo realizar dilataciones de la estenosis. Una vez alcanzada la estenosis, mediante un esfinterotomo (fig. 2) aplicamos un contraste no iónico diluido al 50% que nos permite obtener un estudio radiológico contrastado y valorar mejor la anatomía, la longitud de la estenosis y el grado de obstrucción. A continuación utilizando el mismo esfinterotomo, pasamos una guía hidrofílica biliar de 0,035 inch a través de la estenosis, al menos 20 cm distal al punto de la obstrucción, lo que dará estabilidad en la colocación de la prótesis. Una vez colocada la guía, se retira el esfinterotomo y se pasa la prótesis por la guía, a través del canal del duodenoscopio (fig. 3) desplegando la prótesis en el centro de la estenosis mediante control endos-

cópico y fluoroscópico (figs. 4, 5 y 6). La prótesis que empleamos es *Wallstent* enteral (Boston SC) y alcanza una vez desplegada un calibre de 22 mm y una longitud de 60 ó 90 mm. La elección de la longitud de la prótesis se hace teniendo en cuenta que una vez expandida mantenga al menos 2 cm sus extremos libres de la estenosis. Es recomendable una vez colocada la prótesis realizar 24 h después un tránsito gastrointestinal que confirme la permeabilidad de la estenosis y descarte otras distales. Si existe permeabilidad del tracto intestinal se inicia a continuación la ingesta oral con dieta líquida y progresivamente blanda.

Las prótesis enterales pueden colocarse con éxito en la mayoría de los pacientes. Los fracasos en la técnica se producen habitualmente por imposibilidad de pasar la guía por la estenosis o por otras dificultades anatómicas añadidas.

No es infrecuente que coexista una obstrucción de la vía biliar en estos pacientes. Generalmente se desarrolla antes que la gastroduodenal y mediante CPRE se puede insertar una prótesis biliar. Si la obstrucción biliar ocurre después de la gastroduodenal y ya se ha

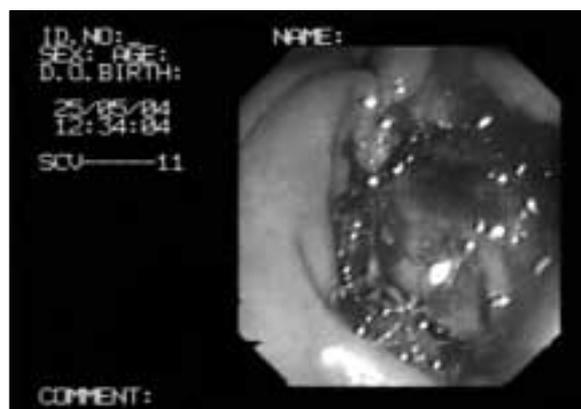


Fig. 1.—Estenosis duodenal neoplásica.



Fig. 2.—El esfinterotomo utilizado en la CPRE sirve en esta ocasión para aplicar contraste en la luz duodenal y para facilitar el paso de la guía por la estenosis.



Fig. 3.—Prótesis enteral avanzando sobre la guía a través de la estenosis.



Fig. 4.—Prótesis enteral parcialmente desplegada.



Fig. 5.—Prótesis enteral completamente desplegada. Aspecto radiológico.

colocado la prótesis duodenal, es preciso realizar un abordaje transparietohepático para drenar la obstrucción biliar pues resulta muy difícil acceder a la vía biliar mediante CPRE a través de las mallas de la prótesis enteral.

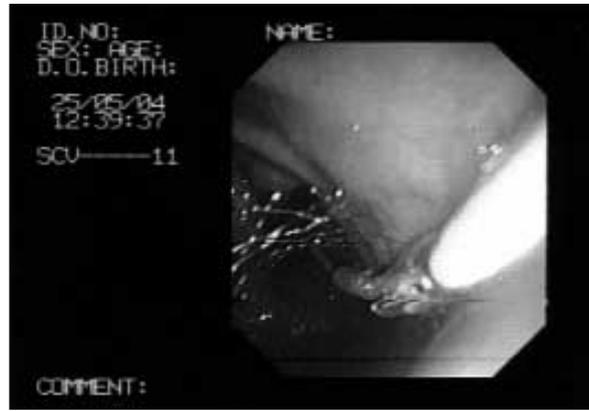


Fig. 6.—Prótesis enteral desplegada. Aspecto endoscópico.

Tabla I
Wallstent enteral. Resultados

| | Endoscopia |
|--|---------------------------------|
| N.º pacientes | 24 |
| Sexo | Hombre: 9 Mujeres: 15 |
| Edad media | 79,04 |
| Mortalidad día 30, n.º (%) | 4 (16,6%) |
| Complicaciones, n.º (%) | 1 (4%) • Aspiración pulmonar |
| Días en iniciar tolerancia | 2,4 |
| Vaciamiento gástrico eficiente n.º (%) | 24 (100%) |
| Días de ingreso | 7,1 |
| Supervivencia (semanas) | 20 |
| Localización neoplasia: | |
| • Gástrica | 4 |
| • Duodeno | 2 |
| • Ampolla | 2 |
| • Páncreas | 13 |
| • Vía biliar | 1 |
| • Vesícula | 2 |

Eficacia

Los datos publicados ponen de manifiesto que el tratamiento paliativo de la estenosis gastroduodenal mediante prótesis enterales consigue similares éxitos que con el tratamiento paliativo quirúrgico, obteniéndose mejoría clínica en aproximadamente el 90% de los pacientes¹¹⁻¹⁷. Aunque puede advertirse una mayor recurrencia de síntomas obstructivos, sin embargo la técnica endoscópica se asocia con menor morbilidad, mortalidad relacionada con el procedimiento y coste^{12,13,15,17}. Además, se trata de una técnica poco invasiva, bien tolerada por los pacientes y evita inconvenientes como: anestesia general, sondaje nasogástrico, laparotomía, nutrición parenteral y reposo en cama, proporcionando una mejor calidad de vida.

Nuestra experiencia se inició en julio de 1999⁶ y desde entonces hemos colocado 26 prótesis enterales autoexpandibles en 24 pacientes con obstrucción gastroduodenal neoplásica irreseccable (Tabla I). Se ha conseguido la colocación correcta de las 26 prótesis en los 24 pacientes (100%). Dos pacientes precisaron dos prótesis coaxiales en la misma sesión al advertirse que, una vez expandida la prótesis inicial, el margen de uno de los extremos respecto a la estenosis era inferior a 2 cm. Se consiguió la paliación de los síntomas y la posibilidad de una ingesta adecuada (dieta blanda o por turmix) en todos ellos (100%), siendo la media en iniciar la tolerancia de 2,4 días (rango: 1-5 días). La estancia media hospitalaria ha sido de 7 días (rango: 2-30 días). La supervivencia media de 20 semanas. No hubo mortalidad relacionada con las exploraciones y la mortalidad a día 30 fue del 16,6%. En el momento de realizar este análisis, todos los pacientes fallecidos (23 pacientes), lo han sido por la evolución de su enfermedad, no presentando clínica obstructiva enteral. Un paciente permanece vivo con prótesis normofuncionante.

En nuestra serie desarrollaron obstrucción biliar 18 pacientes (75%). En ocho casos antecedió a la gastroduodenal, en nueve fue concomitante y en uno, posterior (10 meses después). El 92% de los pacientes con cáncer de páncreas incluidos en este estudio (12/13 pacientes) precisaron drenaje de la vía biliar. En cinco casos (41,6%) antecedió, en seis fue concomitante (50%) y en un caso (8,3%) ocurrió después de la aparición de la estenosis gastroduodenal.

Complicaciones

Diversas complicaciones pueden ocurrir durante o después de la colocación de una prótesis enteral. Las primeras incluyen: complicaciones relacionadas con la sedación, aspiración pulmonar, mala posición de la prótesis, perforación y sangrado. Las complicaciones tardías pueden ser: migración de la prótesis, hemorragia, fístula y perforación.

La obstrucción de la prótesis por crecimiento del tumor se trata mediante la inserción de otra prótesis coaxial a la inicial.

En nuestra serie hemos recogido como complicación un episodio de insuficiencia respiratoria aguda (aspiración pulmonar), al finalizar el procedimiento, en un paciente que fue sedado por anestesiista. El paciente fue controlado durante 24 horas en la UCI, pasando posteriormente a planta sin secuelas.

Referencias

1. Shone DN, Nikoomanesh P, Smith-Meek MM, Bender JS: Malignancy is the most common cause of gastric outlet obstruction in the era of H2 blockers. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:1769-70.
2. Watanapa P, Williamson RC: Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992, 79:8-20.
3. Patton JT, Carter R: Endoscopic stenting for recurrent malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg* 1997, 84(6): 865-6.
4. Weaver DW, Wiencek RG, Bouwman DL, Walt AJ: Gastrojejunostomy: is it helpful for patients with pancreatic cancer? *Surgery* 1987, 102:608-613.
5. Van der Schelling GP, Van den Bosch RJ, Klinkenbij JH, Mulder PG, Jeekel J: Is there a place for gastroenterostomy in patients with advanced cancer of the head of the pancreas? *World J Surg* 1993, 17:128-32.
6. Espinel J, Vivas S, Muñoz F, Jorquera F, Olcoz JL: Palliative treatment of malignant obstruction of gastric outlet using an endoscopically placed enteral wallstent. *Dig Dis Sci* 2001, 46:2322-2324.
7. Nassif T, Prat F, Meduri B, Frisch J, Choury AD, Dumont JL y cols.: Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expandable metallic stents: results of a multicenter study. *Endoscopy* 2003, 35:483-9.
8. Feretis C, Benakis P, Dimopoulos C, Georgopoulos K, Milas F Manouras A y cols.: Palliation of malignant gastric outlet obstruction with self-expanding metal stents. *Endoscopy* 1996; 28:225-8.
9. Soetikno RM, Lichtenstein DR, Vandervoort J, Wong RC, Roston AD, Slivka A y cols.: Palliation of malignant gastric outlet obstruction using an endoscopically placed Wallstent. *Gastrointest Endosc* 1998, 47:267-70.
10. Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk Lang A: Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004, 36:543-50.
11. Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Sakai Y, Nagao J: Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004, 36:73-8.
12. Webb BM, Baron TH, Yacavone RF, Yates MR: Endoscopic versus surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction: a retrospective analysis. *Gastrointest Endosc* 2000, 51(4):AB221 (abstract).
13. Yim HB, Jacobson BC, Saltzman JR, Johannes RS, Bounds BC, Lee JH y cols.: Clinical outcome of the use of enteral stents for palliation of patients with malignant upper GI obstruction. *Gastrointest Endosc* 2001, 53:329-32.
14. Wong YT, Brams DM, Munson L, Sanders L, Heiss F, Chase M y cols.: Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer: surgical vs endoscopic palliation. *Surg Endosc* 2002, 16:310-2.
15. Johnsson E, Thune A, Liedman B: Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation. *World J Surg* 2004, 28:812-7.
16. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, Paparelli C, Cavallaro G y cols.: Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004, 24:269-71.
17. Mittal A, Windsor J, Woodfield J, Casey P, Lane M: Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. *Br J Surg* 2004, 91:205-9.

Alimentos Funcionales

La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles

M. Rivero Urgell*, A. Santamaría Orleans** y M.^a Rodríguez-Palmero Seuma***

*Gerente Técnico. **Jefe Formación e Información. ***Técnico I+D+I. Laboratorios Ordesa. Sant Boi de Llobregat. España.

Resumen

La alimentación durante los primeros meses de vida tiene una influencia decisiva no sólo en las fases tempranas del desarrollo del niño sino también en su salud a largo plazo. Por ello, la incorporación de nuevos ingredientes funcionales a las leches infantiles es hoy objeto de numerosos estudios, dando cada vez productos más novedosos y semejantes a la leche humana, patrón de oro, que los contiene en forma natural. Hoy día, los avances tecnológicos han permitido la obtención de estos ingredientes a partir de fuentes de tipo animal o vegetal para su adición en leches y cereales infantiles. En el presente estudio se revisa el interés nutricional y funcional de los principales ingredientes funcionales de interés en la alimentación del lactante, como son los ácidos grasos poliinsaturados, β -palmitato, nucleótidos, oligosacáridos con efecto prebiótico, probióticos, carnitina y taurina. Su incorporación en los alimentos infantiles ha sido posible tras la realización de estudios en animales y estudios clínicos que proporcionan una sólida base científica que garantiza tanto su correcta biodisponibilidad como su eficacia en el recién nacido. En el futuro, gracias a un mayor conocimiento de la composición de la leche materna y a la realización de estudios adicionales será posible la incorporación de nuevos ingredientes que permitan la obtención de leches infantiles cada vez más similares a nivel nutricional y funcional a la leche materna.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:135-146)

Palabras clave: *Cereales infantiles. Leche materna. Nivel nutricional.*

Correspondencia: Dra. Montserrat Rivero Urgell
Laboratorios Ordesa
Carretera del Prat 9-11
08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona)
E-mail: montserrat.rivero@ordesa.es

Recibido: 14-V-2004.
Aceptado: 30-VI-2004.

THE IMPORTANCE OF FUNCTIONAL INGREDIENTS IN PEDIATRIC MILK FORMULAS AND CEREALS

Abstract

Feeding during the first months of life has a decisive influence not only in early developmental phases of children but also in their long-term health. Therefore, inclusion of new functional ingredients to pediatric milk formulas is, nowadays, the matter of a number of studies, incorporating day-by-day newer products and more similar to human milk, the gold standard, which contains them in a natural way. Nowadays, technological advances have made possible to obtain these ingredients from animal or vegetal sources for their addition into pediatric milk formulas and cereals. In the present article, the main functional ingredients, such as polyunsaturated fatty acids, palmitate, nucleotides, pre- and probiotic oligosaccharides, carnitine and taurine are reviewed with regards to their nutritional and functional interest in infant feeding. Their incorporation in pediatric foods has been possible after carrying out animal and clinical studies that provide a solid scientific basis which guarantees their proper bioavailability and their efficacy in the newborn. In the future years, thanks to a better understanding of maternal milk composition and to the performance of further studies, it will be possible to add new ingredients that will allow to obtain pediatric milk formulas more and more similar to maternal milk from a nutritional and functional point of view.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:135-146)

Key words: *Pediatric cereals. Maternal milk. Nutritional level.*

Conferencia presentada en el XI Congreso de la Sociedad Española de Nutrición dentro de la Mesa "Ingredientes que proporcionan a los alimentos funciones específicas".

Introducción

La importancia y el interés de los ingredientes funcionales en la alimentación se ponen hoy de manifiesto por el aumento de consumo de los muchos alimentos que los incorporan frente a los que no los contienen.

La Unión Europea, al igual que el resto de países desarrollados, ha incrementado su apoyo económico de forma considerable a los grupos de trabajo que investigan nuevos ingredientes con actividad funcional y demuestran su eficacia con estudios experimentales en animales y clínicos en humanos.

Dada la trascendencia de la alimentación para el óptimo desarrollo tanto físico como intelectual en las primeras etapas de la vida, la incorporación de nuevos ingredientes funcionales a las leches infantiles es hoy objeto de numerosos estudios, dando cada vez productos más novedosos y semejantes a la leche humana, patrón de oro, que los contiene en forma natural.

Se han seleccionado para este artículo algunos de estos ingredientes que fueron objeto de trabajo por su interés y novedad en el último Congreso de la *Sociedad Española de Nutrición*.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), y en especial el ácido araquidónico de la serie n-6 (AA, C20:4n-6) y el ácido docosahexaicoico de la serie n-3 (DHA, C22:6n-3), tienen una gran

importancia en el desarrollo infantil, ya que durante el período perinatal se acumulan en cantidades considerables en ciertos tejidos como son el sistema nervioso central, particularmente en las membranas neuronales sinápticas, y en las células fotorreceptoras de la retina¹.

El período de máxima vulnerabilidad comienza a las 32 semanas de gestación, justo cuando el desarrollo cerebral es mayor, y se extiende hasta los 2 años de vida. Durante este período los AGPI-CL se acumulan progresivamente en el sistema nervioso central, tal como evidencian los estudios post-mortem realizados en fetos y niños¹.

Durante la gestación existe una transferencia de los AGPI-CL desde la madre al feto que se realiza a través de la placenta. El análisis de la composición lipídica de sangre en cordón umbilical revela que en la última fase de la gestación las concentraciones de los ácidos grasos precursores (ácido linoleico y ácido linoléico) son relativamente bajas, mientras que la de sus derivados de cadena larga (ácido araquidónico y ácido docosahexaicoico) son elevadas, un fenómeno que se conoce con el nombre de biomagnificación. Se ha demostrado que este transporte preferente de AGPI-CL a través de la placenta se realiza por mediación de proteínas ligadoras de ácidos grasos específicas y proteínas de transferencia².

Tras el nacimiento y durante los primeros meses de vida, los recién nacidos en general y de forma particular los nacidos a pretérmino presentan un riesgo elevado de padecer un déficit de AGPI-CL, ya que aunque son capaces de sintetizar estos com-

Tabla I
Recomendaciones sobre ingesta de ácidos grasos poliinsaturados en lactantes

| | Directiva Europea ¹ | | FAO/WHO, 1994 ² | | ISSFAL, 1994 ³ | NIH Workshop | Koletzko (Workshop, | | SCF, 2003 ⁴ | |
|-----------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|---------|------------------------|--------------------|
| | Leche inicio | Leche continuación | pretérmino mg/kg/d | término mg/kg/d | | 1999 ⁵ | pretérmino | término | Leche inicio | Leche continuación |
| | | | | | | % AG totales | % AG totales | | | |
| AGPI-CL n-6 | < 2% AG totales | - | - | - | - | - | - | - | < 2% AG totales | < 2% AG totales |
| AGPI-CL n-3 | < 1% AG totales | - | - | - | 70-150 mg/kg/d | - | - | - | < 1% AG totales | < 1% AG totales |
| 18:2n-6 | 0,3-1,2 g/100 kcal | > 0,3 g/100 kcal | 700 | 600 | 0,5-0,7 g/kg/d | 10 | - | - | 0,5-1,2 g/100 kcal | 0,5-1,2 g/100 kcal |
| 18:3n-3 | > 50 mg/100 kcal | - | 50 | 50 | - | 1,5* | - | - | > 100 mg/100 kcal | > 100 mg/100 kcal |
| relación | 5-15 | - | - | - | - | - | - | - | 5-15 (5-20) | 5-15 (5-20) |
| 18:2n-6/18:3n-3 | | | | | | | | | | |
| 20:4 n-6 | < 1% AG totales | - | 60 | 40 | 60-100 mg/kg/d ⁷ | 0,50 | 0,4 | 0,35 | < 1 % AG totales | < 1% AG totales |
| 22: 6n-3 | - | - | 40 | 20 | 35-75 mg/kg/d ⁷ | 0,35 | 0,35 | 0,20 | - | - |
| 20:5n-3 | - | - | - | - | - | <0,10 | - | - | - | - |

AG: ácidos grasos; AGPI-CL: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

¹ Directiva 91/321/EEC, de 14 de mayo, relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación.

² FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization). Lipids in early development. In: *Fats and oils in human nutrition*. Report of a Joint Expert Consultation FAO/WHO, Roma, pp. 49-55.

³ ISSFAL Board Statement: Recommendations for the Essential Fatty Acid Requirement for Infant Formulas, June 1994.

⁴ Workshop on the Essentiality of and Recommended Dietary Intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. *J Am Coll Nutr* 1999; 18:487-9.

⁵ Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T y cols.: Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001; 90:460-464.

⁶ Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae (SCF/CS/NUT/IF/65 Final). European Commission, 18 May 2003.

⁷ Recomendado para recién nacidos pretérmino.

*La recomendación es de > 50 mg/100 kcal en caso que la fórmula infantil contenga DHA.

puestos a partir de los precursores esenciales, el ácido linoleico (C18:2n-6) y el ácido linolénico (C18:3n-3), los sistemas enzimáticos todavía se encuentran inmaduros^{3,4} y el grado de síntesis no llega a ser suficiente para satisfacer las elevadas necesidades durante esta etapa.

Por ello, un aporte adecuado de AGPI-CL en estas primeras etapas de la vida es crucial para lograr un desarrollo funcional óptimo del recién nacido. Los estudios realizados en lactantes demuestran que los AGPI-CL intervienen en una gran diversidad de funciones y procesos biológicos:

- A nivel de la membrana celular, influencia sobre la fluidez de membrana, la permeabilidad para el intercambio de metabolitos, la actividad de los enzimas y receptores y la respuesta eléctrica frente a la excitación^{5,7}.
- Incremento de los niveles de AGPI-CL en plasma, eritrocitos y cerebro de los lactantes alimentados con leche materna o con leches infantiles suplementadas con AA y DHA en comparación con los lactantes alimentados con leches infantiles que sólo contienen los ácidos grasos esenciales linoleico y linolénico⁸.
- La maduración de estructuras relacionadas con la visión y una función óptima de la retina, tal como han demostrado los estudios electroretinográficos y de agudeza visual⁹.
- Un óptimo desarrollo del sistema nervioso central y neurológico, de forma que los lactantes alimentados con leches infantiles suplementadas con AGPI-CL consiguen mayores puntuaciones en los test de resolución de problemas^{10,11}.
- El ácido araquidónico se relaciona con el crecimiento de los niños y se ha asociado con un mayor peso al nacer¹².
- La modulación de la absorción de distintos nutrientes a nivel intestinal¹³.
- Influencia en la consistencia de las heces de los lactantes¹⁴.
- La modulación de la respuesta inmunológica en el lactante. Las fórmulas para prematuros suplementadas con AGPI-CL inducen poblaciones linfocitarias en plasma CD4/CD8 semejantes a las de los lactantes alimentados con lactancia materna¹⁵.

La leche materna contiene cantidades significativas de ácido araquidónico (AA), el ácido graso poliinsaturado de cadena larga mayoritario de la serie n-6 y de ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido graso poliinsaturado de cadena larga mayoritario de la serie n-3¹⁶⁻¹⁹. Estos compuestos derivan de los ácidos grasos esenciales de sus respectivas series (ácido linoleico y ácido α -linolénico). En la leche materna y las leches infantiles, no sólo es importante la cantidad global de cada ácido graso por separado sino también que exista una relación adecuada entre

los niveles de los ácidos grasos esenciales y AGPI-CL de las series n-3 y n-6.

La relación ácido linoleico/ácido linolénico de la leche materna es de alrededor de 10^{18,19} y los Comités de Expertos recomiendan que el cociente entre estos dos compuestos en las fórmulas para lactantes sea similar a la leche materna y evite valores extremos²⁰.

En el caso de los AGPI-CL, el contenido de los compuestos de la serie n-6 en los lípidos cerebrales del recién nacido es aproximadamente el doble que el de la serie n-3²¹. Esta relación se mantiene en la leche materna y se considera que cubre las necesidades del recién nacido, incluso en prematuros²², por tanto será la relación a conseguir en la formulación de las leches infantiles^{21,22}.

En relación a la adición de AGPI-CL en las leches infantiles, Laboratorios Ordesa ha realizado diversos ensayos clínicos en los últimos 15 años en los que ha participado con la finalidad de conocer su biodisponibilidad y su influencia sobre el desarrollo del lactante.

Dado que la concentración de AGPI-CL en plasma y eritrocitos se correlaciona con el contenido a nivel de retina y estructuras cerebrales^{23,24}, en uno de los estudios se midieron los niveles de AGPI-CL (ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico) en el plasma y membrana de los eritrocitos de recién nacidos a término sometidos a diferentes formas de lactancia. Se compararon tres grupos, uno de los cuales se alimentó con lactancia materna exclusivamente, otro con una leche de inicio no suplementada con AGPI-CL y un tercer grupo alimentado con una leche de inicio suplementada con AGPI-CL. Las muestras se obtuvieron a los 7, 30 y 90 días del nacimiento. Los estudios demostraron que la suplementación con AGPI-CL conseguía una evolución del patrón lipídico semejante al que consiguen los niños alimentados al pecho, que no consiguen en modo alguno los lactantes alimentados con una leche de inicio no suplementada con AGPI-CL²⁵.

Estos resultados coinciden con los encontrados por otros autores²⁶⁻²⁹, y sugieren que durante las primeras semanas de vida los recién nacidos a término no han desarrollado totalmente la capacidad enzimática para sintetizar los AGPI-CL que necesitan a partir de sus precursores, produciéndose una disminución de los niveles eritrocitarios y plasmáticos de estos compuestos en los lactantes que ingieren leches no suplementadas.

En otro estudio más reciente, se ha evaluado la influencia de la fuente de AGPI-CL sobre la biodisponibilidad de estos nutrientes y sus efectos fisiológicos en el recién nacido. Los resultados han mostrado que tras tres meses de ingesta de la leche infantil, la administración de AGPI-CL en forma de fosfolípidos o triglicéridos no tiene ninguna influencia sobre las concentraciones plasmáticas, y que los niveles de AA y DHA en plasma dependen fundamentalmente de la composición lipídica de la leche³⁰.

La ESPGHAN reconoce desde 1991 la importancia de los AGPI y recomienda su adición en las fórmulas para prematuros²⁰. Asimismo, la adición de AA y DHA a las leches infantiles de inicio ha sido recomendada por diversos investigadores e instituciones³¹⁻³³ y hoy día un gran número de leches para prematuros y lactantes disponibles en Europa están enriquecidas en estos componentes.

β-Palmitato

En la leche materna el ácido representa un 25% de los ácidos grasos de la leche humana y más del 70% está esterificado principalmente en la posición 2 (o posición beta) de la molécula del triglicérido^{34,35}. La razón de esta esterificación preferencial en la glándula mamaria y sus implicaciones metabólicas no se conocen del todo. Esta especial configuración de los triglicéridos de la leche materna tiene una serie de implicaciones fisiológicas a nivel digestivo, entre las que destaca su influencia sobre la absorción y digestibilidad tanto de la fracción lipídica como del calcio y del magnesio³⁶.

Al contrario de lo que ocurre en la leche materna, en la que una elevada proporción de ácido palmítico se encuentra en posición β de los triglicéridos, en la mayor parte de las leches infantiles el ácido palmítico se representa en cantidades importantes en las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos.

Durante la digestión de las grasas los ácidos grasos en posiciones 1 y 3 de los triglicéridos quedan libres a nivel del lumen intestinal, lo cual resulta desfavorable para su aprovechamiento debido a la tendencia de los ácidos grasos libres de coprecipitar con el calcio presente en el tracto digestivo, formando jabones cálcicos insolubles^{37,38}. Estos jabones cálcicos no pueden ser absorbidos por el lactante, por lo que provocan un menor aprovechamiento tanto de la grasa como del calcio presentes en las leches infantiles.

Sin embargo, cuando el ácido palmítico se encuentra en posición β, es absorbido rápidamente en forma de 2-monoglicérido (2-monopalmitina), sin formar los mencionados jabones cálcicos insolubles, consiguiendo una mayor absorción de la grasa y el calcio presentes en las leches infantiles^{36,39}.

En las leches infantiles, la opción de incrementar indiscriminadamente la concentración de calcio para favorecer una correcta mineralización ósea no parece ser una alternativa adecuada, ya que podría provocar una mayor formación de jabones cálcicos insolubles con los ácidos grasos saturados presentes en el producto³⁶ que precipitarían y provocarían una menor absorción tanto de la grasa como del calcio. Como alternativa, el aumento de la presencia de ácido palmítico en posición β, resulta la opción más adecuada para incrementar la biodisponibilidad del calcio y mejorar su absorción.

Al incrementar el porcentaje de ácido palmítico en posición β de las leches infantiles, se consigue una menor concentración de calcio y de ácido palmítico a

nivel fecal³⁶, indicando una mayor absorción de estos compuestos a lo largo del tracto digestivo, e incluso se ha comprobado que el calcio absorbido es depositado a nivel esquelético, ya que los lactantes alimentados con leches enriquecidas en β-palmitato presentan una mayor densidad ósea^{36,40}.

Además de tener implicaciones nutricionales, el contenido de ácido palmítico de las leches infantiles también tiene influencia sobre la consistencia de las heces de los lactantes⁴⁰. Los jabones cálcicos parecen ser responsables de la dureza de las heces por lo que, a mayor concentración de β-palmitato, menor formación de jabones cálcicos y deposiciones más suaves y más parecidas a las de los lactantes alimentados con leche materna.

La efectividad de la suplementación de las leches infantiles con β-palmitato se ha valorado en un ensayo clínico en el que se estudiaron las pérdidas fecales de ácidos grasos, calcio y magnesio en recién nacidos a término alimentados con lactancia materna o con dos leches infantiles con diferentes proporciones de ácido palmítico en posición β (una de ellas con un contenido de β-palmitato estándar similar al resto de leches de infantiles del mercado y la otra con un contenido lipídico especialmente enriquecido en β-palmitato)⁴¹.

Los resultados de este estudio demostraron que, tras un período de 2 meses, los niveles fecales de ácido palmítico y de ácidos grasos totales en las heces del grupo alimentado con una leche enriquecida en β-palmitato fueron significativamente inferiores a los del grupo que se alimentó con una leche infantil estándar⁴¹.

Este hecho demuestra una mayor absorción intestinal de la fracción lipídica en general y de ácido palmítico en particular en el grupo de lactantes alimentados con una leche infantil enriquecida en β-palmitato, respecto a los lactantes alimentados con una leche infantil estándar.

En referencia a los niveles de calcio y magnesio en heces, la concentración de calcio fecal en los grupos de lactancia materna y leche enriquecida en β-palmitato disminuyó, aunque la disminución no llegó a ser estadísticamente significativa⁴¹.

Así pues, la leche enriquecida en β-palmitato mostró claras ventajas nutricionales ya que se incrementó la absorción total de grasa (especialmente de β-palmitato) y la de calcio y magnesio, demostrando una mayor biodisponibilidad de estos compuestos. Por otro lado, favoreció la reducción en la formación de jabones cálcicos, por lo que se considera un producto de interés en la prevención de la aparición del estreñimiento en los lactantes.

En otro estudio realizado se determinó la eficacia clínica de una fórmula infantil enriquecida en β-palmitato en el tratamiento del estreñimiento de los lactantes. En el estudio se incluyeron 45 lactantes a los que se administró una fórmula enriquecida con un 49% de β-palmitato durante 14 días. A tiempo cero y a los 7 y 14 días de ingesta de la fórmula se realizó la valoración de la frecuencia y consistencia de las deposiciones, así como

de los síntomas asociados. El estudio demostró que tras 2 semanas de ingesta de la fórmula infantil en el grupo tratado con la nueva fórmula el porcentaje de lactantes que presentaba 1-2 deposiciones al día era muy superior que en el grupo control ($p < 0,001$), así como el porcentaje de lactantes con una consistencia suave o formada de las heces ($p < 0,001$). En general el estudio demostró que un 80% de los lactantes que tomó la fórmula enriquecida con β -palmitato presentó una mejora de la sintomatología asociada al estreñimiento, mientras que en el grupo control sólo un 21% de los lactantes notó una mejora de los síntomas⁴².

Nucleótidos

Los nucleótidos son componentes intracelulares de bajo peso molecular, constituidos por una base nitrogenada en anillo (purina o pirimidina), una pentosa y uno o varios grupos fosfatados en unión éster⁴³.

Estas moléculas, además de formar las unidades monoméricas precursoras de los ácidos nucleicos ADN y ARN, son fundamentales en el metabolismo intermediario (ATP), formando parte de coenzimas (CoA) en la cadena respiratoria (NAD, FMN) e interviniendo como mensajeros en la respuesta celular (AMP, GMP)⁴⁴.

Estos nutrientes son considerados semi-esenciales en ciertas situaciones cuando su síntesis endógena es insuficiente para cubrir las necesidades del organismo, tal como sucede en:

- la prematuridad,
- en el retraso de crecimiento fetal,
- en afecciones intestinales y
- en situaciones de ingestas de nutrientes limitada⁴⁵.

Puesto que la síntesis *de novo* y la recuperación de los nucleótidos son procesos metabólicos muy costosos (una replicación del DNA necesita por lo menos 10^9 moléculas de nucleótidos), un aporte exógeno de nucleótidos en la dieta puede optimizar la función de los tejidos de división rápida, especialmente el epitelio intestinal y las células del sistema inmune⁴⁶.

Asimismo, en la alimentación del recién nacido, la suplementación con nucleótidos ejerce un papel beneficioso sobre la maduración del sistema inmunitario, el crecimiento y desarrollo del intestino delgado, el metabolismo lipídico, las funciones hepáticas y la recuperación ponderal en prematuros y recién nacidos de bajo peso.

Efectos fisiológicos de los nucleótidos en el lactante

a) Modulación de la respuesta inmune

Las investigaciones sobre los efectos inmunológicos de la adición de nucleótidos a la alimentación de

los lactantes demuestran que estos componentes tienen una clara influencia en la función inmunitaria, ejerciendo una estimulación tanto a nivel humoral como celular⁴⁷.

Estimulación de la inmunidad humoral. Las respuestas de anticuerpos tras vacunación en lactantes alimentados con una fórmula fortificada con nucleótidos muestran títulos de anticuerpos más elevados frente a *Haemophilus influenza* tipo B y difteria respecto a los lactantes que recibieron una fórmula convencional⁴⁸. Los lactantes pretérminos alimentados con una fórmula suplementada con nucleótidos exhiben unos niveles plasmáticos de IgM e IgA superiores a los lactantes alimentados con fórmulas sin nucleótidos⁴⁹. En la alimentación de lactantes prematuros, la suplementación con nucleótidos induce concentraciones séricas de anticuerpos IgG contra la β -lactoglobulina superiores, lo que ha sido interpretado como una maduración del sistema inmune humoral⁵⁰.

Estimulación de la inmunidad celular. Se ha comunicado un aumento de la actividad de las células *natural killer*, de la activación de los macrófagos y de la producción de interleukina-2 en lactantes alimentados al pecho o en los que recibían leches suplementadas con nucleótidos, en relación con los que habían sido alimentados con leches no enriquecidas⁴⁷.

b) Efectos gastrointestinales'

Diversos estudios realizados en lactantes demuestran que la suplementación con nucleótidos reduce la duración de diarrea⁴⁴, disminuye el estreñimiento, meteorismo y regurgitaciones⁵¹ y tiene un efecto beneficioso sobre la flora fecal⁵².

c) Efectos sobre los lípidos plasmáticos

En los recién nacidos, se ha demostrado que la administración de nucleótidos produce un aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga⁵³. Asimismo, posee otros efectos sobre el metabolismo lipídico, como por ejemplo la influencia sobre la síntesis de proteínas⁵⁴ y la reducción de los niveles plasmáticos de las VLDL y aumento de las HDL⁵⁵.

d) Efectos sobre el crecimiento

Los nucleótidos influyen positivamente sobre el *catch-up* (recuperación ponderal) acelerado en prematuros y recién nacidos de bajo peso para la edad de gestación⁵⁶. En un ensayo clínico, realizado por nuestro equipo en el Hospital Clínico Universitario de Granada en el que se evaluaron los efectos sobre el peso y la talla de una leche suplementada con nucleótidos, respecto a lactantes alimentados con diferentes fórmu-

las lácteas no adicionadas con nucleótidos, se encontró que los valores medios de peso y talla fueron significativamente superiores a los del grupo de lactantes alimentados con leches no suplementadas con nucleótidos⁵⁷.

La leche humana tiene una alta concentración de nucleótidos, mientras que en la leche de vaca, materia prima con la que se elaboran la mayoría de las fórmulas infantiles, se encuentran prácticamente ausentes.

Como consecuencia de las evidencias experimentales y clínicas del papel beneficioso que los nucleótidos de la dieta ejercen sobre el metabolismo y el sistema inmune del recién nacido, la Comisión de las Comunidades Europeas publicó el 28-2-1996 la Directiva 96/4/CE en la que se especifica que clase de nucleótidos y en qué proporciones se pueden añadir a los fórmulas para lactantes y fórmulas de continuación, determinando también el nivel de concentración de los mismos⁵⁸.

Los nucleótidos que la Directiva de la Unión Europea (posteriormente traspuesta a nivel nacional en la Reglamentación Técnico-Sanitaria referente a los preparados de inicio y preparados de continuación)⁵⁹ aprueba son: citidina 5'-monofosfato (máximo 2,50 mg/100 kcal), uridina 5'-monofosfato (máximo 1,75 mg/100 kcal), adenosina 5'-monofosfato (máximo 1,50 mg/100 kcal), guanosina 5'-monofosfato (máximo 0,50 mg/100 kcal) e inosina 5'-monofosfato (máximo 1,00 mg/100 kcal).

Prebióticos

La microbiota intestinal del neonato es un ecosistema complejo compuesto por más de 400 especies distintas, que poseen diversas funciones de tipo nutritivo, metabólico, inmunológico y protector las cuales tienen una gran influencia no sólo sobre la salud del colon, sino también a nivel sistémico. La instauración de la flora intestinal en el lactante tras el nacimiento es un proceso complejo en el que intervienen factores internos y externos tales como factores ambientales, el tipo de parto, la flora intestinal materna o el tipo de alimentación del lactante.

Desde hace varias décadas se conocen las diferencias en la composición de la flora intestinal entre lactantes alimentados al pecho y aquellos alimentados con leches infantiles. En general, los recién nacidos alimentados con leche materna presentan una flora con predominio de bifidobacterias, mientras que en los alimentados con fórmula las bifidobacterias coexisten en igual proporción con otras especies bacterianas⁶⁰.

Entre los componentes presentes en la leche materna que contribuyen al predominio de bifidobacterias en la flora intestinal de los lactantes alimentados al pecho se encuentran los oligosacáridos y otros carbohidratos no digeribles. Hoy por hoy en la leche materna se han identificado más de 130 oligosacáridos, los cuales

contienen lactosa y además están constituidos al menos por alguno de los 5 siguientes residuos de monosacáridos: ácido siálico, N-acetil-glucosamina, fructosa, glucosa y galactosa. Los oligosacáridos promueven el crecimiento de bifidobacterias Gram positivas en el tracto gastrointestinal, particularmente de *Bifidobacterium bifidum*, lo que inhibe la multiplicación de microorganismos patógenos tales como *Escherichia coli* y *Shigella*⁶¹ y mejora la salud del tracto gastrointestinal.

Se han identificado diversos tipos de funciones de los oligosacáridos presentes en la leche materna, entre las que se encuentran:

- a) De tipo inmunológico: estimulación del crecimiento y proliferación de bifidobacterias e inhibición de agentes patógenos.
- b) De tipo digestivo: regulan el tránsito intestinal gracias al aumento del volumen de bolo digestivo.
- c) De tipo nutritivo: mejoran la asimilación de minerales como el calcio y el magnesio⁶².

El efecto de los oligosacáridos sobre el sistema inmune puede llevarse a cabo mediante un mecanismo directo o indirecto. En el primer caso, los oligosacáridos actúan como análogos de los receptores intestinales (ya que las bacterias enteropatógenas y sus toxinas utilizan la porción oligosacárida de las glicoproteínas como diana para su adhesión). El mecanismo indirecto se basa en que los oligosacáridos pueden servir como sustrato alimenticio de los componentes de la flora intestinal y contribuir así a la reducción del pH intestinal que ayuda a inhibir el crecimiento de algunos patógenos gastrointestinales⁶¹.

Los prebióticos se definen como ingredientes fermentables pero no digeribles, tipo carbohidratos u oligosacáridos, que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de las especies bacterianas que se consideran beneficiosas para el organismo, principalmente las bifidobacterias⁶². Para que un compuesto tenga acción prebiótica debe cumplir fundamentalmente los siguientes requisitos: debe llegar al colon sin modificarse, tal como ocurre con la fibra alimentaria, y debe ser utilizado como sustrato alimenticio que estimula la flora bacteriana saprófita existente, obteniéndose efectos beneficiosos para el huésped.

El origen de los oligosacáridos prebióticos utilizados en alimentación puede ser lácteo (galactooligosacáridos) o vegetal (fructooligosacáridos e inulina).

Al igual que la leche materna, los galactooligosacáridos contienen una elevada proporción de galactosa. Consisten en cadenas de galactosa con un residuo de glucosa en uno de los extremos de la cadena, siendo la longitud total de 2 a 7 monómeros. Los distintos monómeros se unen mediante enlaces (1-4) y (1-6).

Los fructooligosacáridos son cadenas formadas por unidades de fructosa unidas mediante enlaces (2-1) que contienen un residuo de glucosa en uno de los ex-

tremos. La longitud de las cadenas oscila entre 2 a 7 monómeros.

Sus beneficios para la salud y su seguridad han sido demostrados en numerosos estudios clínicos⁶³. En ellos se ha demostrado que los oligosacáridos prebióticos son capaces de incrementar los recuentos de bifidobacterias intestinales, así como causar la reducción de ciertas bacterias patógenas^{62,64}.

Probióticos

Además de la ingesta de oligosacáridos prebióticos, otra de las estrategias para modular la microflora intestinal de lactante, estimular el crecimiento de bifidobacterias e inhibir otras especies potencialmente patógenas es la administración oral de especies de microorganismos seleccionadas.

Los *probióticos* se definen como microorganismos vivos que se ingieren con el fin de obtener un efecto beneficioso independiente de su valor nutritivo intrínseco⁶⁵, obteniéndose una mejoría del balance microbiano intestinal. Los componentes más frecuentes de los elementos probióticos son bacterias lácticas del tipo lactobacilos o bifidobacterias (tabla II). La adición de probióticos a las leches infantiles se ha llevado a cabo durante muchos años con fines tecnológicos, y más recientemente con el fin de promover la salud del lactante evitar la entrada de posibles microorganismos patógenos.

Los criterios para considerar que un probiótico pueda ser utilizado como suplemento en la alimentación se presentan en la tabla III.

Recientemente, el Comité Científico de Alimenta-

Tabla II

Ejemplos de probióticos empleados con mayor frecuencia para la suplementación de alimentos¹

| |
|---|
| Lactobacilos |
| <i>L. casei rhamnosus</i> |
| <i>L. acidophilus</i> |
| <i>L. casei</i> |
| <i>L. bulgaricus</i> |
| <i>L. plantarum</i> |
| <i>L. reuteri</i> |
| Bifidobacterias |
| <i>B. infantis</i> |
| <i>B. bifidum</i> |
| <i>B. longum</i> |
| <i>B. breve</i> |
| <i>B. animalis</i> |
| Otros microorganismos gram positivos |
| <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. thermophilus |
| <i>S. intermedius</i> |

¹ Adaptada de Collins MD y Gibson GR: probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(Supl.):1052S-1057S.

Tabla III

Características que debe cumplir un probiótico para la suplementación de alimentos

- La cepa debe ser preferentemente de origen humano.
- Estabilidad a ácidos y sales biliares, para garantizar la supervivencia en el tracto gastrointestinal. Estabilidad frente a enzimas proteolíticos.
- Capacidad de adherencia a las superficies epiteliales.
- Capacidad de colonización del tracto gastrointestinal humano.
- Capacidad para producir componentes antimicrobianos.
- Antagonismo frente a bacterias patógenas.
- Efecto beneficioso sobre la salud, clínicamente demostrado.
- Deben permanecer vivas y estables durante el procesado y almacenamiento de los alimentos.
- Seguridad demostrada en alimentos y en uso clínico.
- Buenas propiedades organolépticas.

ción de la Comisión Europea⁶⁶ ha evaluado favorablemente la adición de probióticos en leches infantiles de continuación, siempre que su beneficio y seguridad hayan sido evaluados por estudios clínicos controlados y a doble ciego. Los principales usos de los probióticos en clínica y alimentación infantil son:

- a) Prevención y tratamiento de las diarreas infecciosas.
- b) Modulación del sistema inmune.
- c) Tratamiento de la intolerancia a la lactosa.
- d) Síntesis o producción de subproductos metabólicos con acción protectora intestinal.
- e) Promoción endógena de ciertos mecanismos protectores para la dermatitis atópica y la alergia a alimentos.

Uso de probióticos en la prevención y tratamiento de diarreas infecciosas

En relación al efecto preventivo y terapéutico contra la diarrea, se ha demostrado que los probióticos actúan equilibrando la flora intestinal y evitando la invasión intestinal por patógenos. Estudios realizados en niños con gastroenteritis por rotavirus han encontrado una reducción significativa de la duración de la diarrea cuando se consumen determinados productos lácteos ricos en probióticos como las *Bifidobacterium bifidum* y los *Streptococcus thermophilus*. El mismo efecto ha sido demostrado cuando los probióticos son administrados en una solución de rehidratación oral. Otros estudios con *Lactobacillus casei rhamnosus* han demostrado que la administración de este microorganismo reduce la intensidad y la duración de la diarrea, así como una disminución del tiempo de recuperación en un grupo de niños con diarrea controlados a nivel extrahospitalario⁶⁷. Asimismo, se ha observado un

efecto beneficioso en la utilización del *Bifidobacterium infantis* en diarreas provocadas por rotavirus o por otros gérmenes⁶⁸.

Modulación del sistema inmunológico

El papel inmunoestimulante de los probióticos se ha demostrado a través de diversos estudios que han observado un aumento en la respuesta inmunológica frente a los rotavirus en niños tras la administración de *Lactobacillus casei rhamnosus GG*, así como una menor incidencia de diarreas secundarias a tratamientos antibióticos en niños afectados de infecciones respiratorias, y en los cuales se coadyuvó la terapéutica profiláctica con este mismo probiótico⁶⁹. Asimismo, diversos estudios han demostrado un efecto beneficioso tras la administración de probióticos a pacientes adultos que presentaban diarrea secundaria al uso de antibióticos para su patología de base.

La suplementación dietética con ciertos probióticos también posee un efecto inmunomodulador al producir un aumento de la actividad fagocítica de monocitos y granulocitos y un incremento en los niveles de secreción de anticuerpos *in situ*. Asimismo, se reduce la colonización nasal por bacterias patógenas, reconociéndose la conexión entre las regiones linfáticas de las vías respiratorias superiores y el tubo digestivo⁶⁹. La demostración de que la microflora intestinal contribuye a la formación de linfocitos T helper que favorecen la tolerancia a los diferentes alimentos y sus componentes puede abrir nuevas perspectivas preventivas y terapéuticas en las patologías alérgicas a alimentos. Incluso se ha detectado una menor incidencia de alergias a la leche de vaca en los lactantes que recibieron un probiótico como el *Lactobacillus casei rhamnosus GG*⁶⁷, así como en niños atópicos que recibieron el suplemento combinado de *Lactobacillus casei rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri*, en los que se demostró la disminución de su atopía (tanto en pruebas cutáneas como en niveles séricos de IgE⁶⁷).

Mejora de la intolerancia a la lactosa

También se ha observado que alivian los síntomas de la intolerancia a la lactosa ya que las bacterias del ácido láctico del yogur incrementan la actividad de la lactasa en el intestino delgado⁶⁷ y por lo tanto se mejora tanto la absorción de los hidratos de carbono disacáridos como la digestibilidad global de los nutrientes.

Acción protectora intestinal

Se ha demostrado la eficacia del *Bifidobacterium infantis* en la reducción de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos con enterocolitis necrotizante, así como su efecto antimicrobiano contra el *Clostridium difficile*⁶⁷.

Carnitina

La carnitina es un compuesto nitrogenado de gran importancia en alimentación infantil. La principal función de la carnitina es facilitar el transporte de los ácidos carboxílicos que han sido activados a nivel del coenzima A a través de la membrana mitocondrial, liberando sustratos para oxidación y eliminando compuestos tóxicos⁷⁰.

La cantidad de carnitina sintetizada por el lactante puede no ser suficiente para cubrir las necesidades de los prematuros recién nacidos de bajo peso e incluso de los recién nacidos a término, y se hace necesario un aporte exógeno mediante la alimentación para cubrir los requerimientos de este compuesto durante los primeros meses de vida.

La carnitina se ve involucrada en una larga lista de procesos metabólicos como son los descritos a continuación:

1. Control del aumento de carbohidratos sintetizados por el organismo a partir de las proteínas.
2. Metabolismo proteico (inhibición de aminoácidos específicos). Se le atribuye un papel en la inhibición de la proteólisis muscular, en estrecha relación con el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada^{71,72}.
3. Disminución del colesterol y de los triglicéridos del plasma^{73,74}, debido principalmente a la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa, enzima que regula la síntesis endógena del colesterol⁷⁵.
4. Contractibilidad miocárdica.

La carnitina también parece influir en el desarrollo y maduración de las estructuras cerebrales. La importancia de la carnitina en el desarrollo cerebral se debe a los procesos metabólicos en que se ve involucrada, entre los que se encuentran el transporte de mensajes intercelulares en las células cerebrales, la síntesis de mielina⁷⁶ y la obtención de energía a nivel de las células cerebrales^{77,78}.

Aunque en los mamíferos la glucosa se considera la principal fuente energética de las estructuras cerebrales, diversos estudios han puesto de manifiesto que el cerebro también puede utilizar cuerpos cetónicos para esta función⁷⁹. También se ha demostrado la existencia a nivel de las células cerebrales de los enzimas necesarios para el transporte de ácidos grasos al interior de la mitocondria a través de la carnitina^{77,78}. Esta situación es especialmente importante en el cerebro en desarrollo, en el que la β -oxidación puede llegar a representar el 25% de la producción de energía⁸⁰.

Algunos estudios demuestran que lactantes en cuya alimentación existe un aporte limitado de carnitina presentan niveles bajos de esta molécula tanto en plasma como en tejidos, pudiéndose desarrollar alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos, en el metabolismo de compuestos acetyl CoA, en la cetogénesis y en el balance nitrogenado.

En los lactantes, las concentraciones plasmáticas de carnitina sufren un marcado descenso poco después del nacimiento que parece ser debido a diversos factores que acaecen aislada o concomitantemente^{81,82}:

1. Interrupción brusca del transporte placentario materno-fetal de carnitina y ésteres de carnitina.
2. Interrupción brusca del transporte transplacentario de los aminoácidos esenciales, lisina y metionina, precursores de la síntesis endógena de carnitina.
3. Aumento de la utilización metabólica de carnitina al verse modificados los sustratos energéticos en el paso de la vida intrauterina (hidratos de carbono, fundamentalmente) a la extrauterina (ácidos grasos, fundamentalmente).
4. Inmadurez enzimática (gamma-butirobetaína-hidroxilasa) para la síntesis endógena de carnitina, respecto a la actividad enzimática mostrada en otras edades de la vida.
5. Déficit de aportes exógenos de carnitina y también de lisina y metionina debido al ayuno temprano del período neonatal inmediato precoz.

Después del nacimiento se produce un rápido incremento de la actividad del sistema carnitina aciltransferasa y de la oxidación de ácidos grasos en hígado, corazón y grasa. Este hecho produce un aumento de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos hacia el segundo día de vida, que son oxidados, particularmente en el tejido cerebral donde supone un sustrato alternativo a la glucosa^{77,78}.

La leche humana contiene aproximadamente 9,2 $\mu\text{mol}/100$ kcal de carnitina (los márgenes encontrados son de 5,6 a 14,6 $\mu\text{mol}/100$ kcal)⁸³. En las leches para lactantes y de continuación, considerando las especiales necesidades de los recién nacidos y la diferente biodisponibilidad de los nutrientes entre la leche materna y las leches infantiles, es necesario estudiar la concentración de carnitina a añadir para cubrir las necesidades de los lactantes de pocos meses de vida.

Durante los últimos 12 años, una de nuestras líneas de investigación ha sido los niveles de carnitina en la leche materna y las leches infantiles. En diversos estudios realizados, se analizaron las interrelaciones entre los niveles plasmáticos de carnitina libre, ésteres de carnitina de corta y larga cadena y carnitina total y las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada.

La importancia de este fenómeno se basa en que los cetoácidos formados a partir de los aminoácidos de cadena ramificada pueden utilizarse como fuente energética en tejidos periféricos en situaciones de estrés metabólico, mediante un proceso estimulado por la carnitina⁸⁴. Un déficit de carnitina puede ocasionar un enlentecimiento del catabolismo de los cetoácidos de cadena ramificada, afectando el mecanismo de transaminación y los ciclos "alanina-glucosa" y "glutamina-glucosa"⁸⁴.

Determinaciones llevadas a cabo demostraron que en el recién nacido los aumentos de esterificación de

ácidos grasos libres a carnitina se asocian a incrementos proporcionales de la suma de las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada en suero. Así pues, la carnitina puede favorecer la utilización de ácidos grasos e inhibir la proteólisis muscular y la utilización de aminoácidos esenciales neoglucogénicos (valina, leucina e isoleucina) para la obtención de energía^{71,85}.

Otra de las líneas de investigación desarrolladas ha sido el estudio de la influencia de la carnitina sobre el metabolismo lipídico, en concreto en el análisis de los efectos de la suplementación con carnitina en recién nacidos a término sobre el metabolismo del colesterol y su distribución lipoproteica. Los ensayos demostraron que los lactantes alimentados con una leche de inicio suplementada con L-carnitina presentan un menor riesgo aterogénico que los que reciben la misma fórmula sin suplementar, dado que las concentraciones plasmáticas de colesterol total fueron significativamente más bajas y tenían un menor porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Otro de los efectos encontrados fue que la suplementación con L-carnitina favoreció el aclaramiento plasmático de lípidos^{86,87}.

La ESPGHAN recomienda desde 1991 que las fórmulas para lactantes y las fórmulas para recién nacidos de bajo peso contengan L-carnitina en concentraciones al menos similares a las de la leche materna²⁰.

Taurina

La taurina es el aminoácido más abundante en el cerebro humano durante el período fetal y los primeros meses de vida⁸⁸.

Como aminoácido libre, la taurina se encuentra en determinados órganos en cantidades importantes. Su presencia es especialmente relevante en tejidos excitables, en células que originan sustancias oxidantes y en aquellos órganos donde se generan gran cantidad de productos tóxicos (como es el caso de la cloramina, de conocida capacidad oxidante)^{89,90}, alcanzando concentraciones especialmente elevadas en el sistema nervioso central (mayores aún en los recién nacidos y durante los primeros meses de vida), en la retina y en los granulocitos^{90,91}.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la función de la taurina como molécula osmorreguladora, tanto en tejidos cerebrales como extracerebrales⁹² por lo que se considera que elevadas concentraciones de taurina en el cerebro, como las observadas en lactantes alimentados al pecho, podrían proteger al sistema nervioso de los efectos adversos, debidos tanto a la hipo como a la hiperosmolaridad^{90,91}.

Debido a que en el recién nacido se ha demostrado que existe una escasa actividad hepática de las enzimas cistationasa y descarboxilasa, que son imprescindibles en el metabolismo de los aminoácidos sulfurados, cuyo producto final es la taurina⁹³, parece

imprescindible un aporte exógeno de este aminoácido mediante la alimentación con leche materna, la leche de mujer aporta la cantidad adecuada de taurina para cubrir las necesidades del recién nacido. Dado que en la leche de vaca las concentraciones de taurina son prácticamente nulas, en los lactantes alimentados con leches infantiles es necesario la suplementación con este aminoácido para evitar situaciones carenciales.

Conclusiones

Hoy día las leches infantiles tienen perfectamente resuelta la vertiente nutricional, de forma que no existen diferencias significativas en el crecimiento y desarrollo de los lactantes alimentados con fórmulas infantiles con el de los lactantes alimentados con leche materna. En la última década, sin embargo, los grandes avances en la composición de leches infantiles se han producido en el área de los ingredientes funcionales, tales como los AGPICL, β -palmitato, nucleótidos, compuestos con efecto prebióticos, probióticos, carnitina y taurina, los cuales poseen una sólida base científica que avala sus efectos beneficiosos para el lactante. En el futuro, éste será un área de gran desarrollo, que contribuirá a tener productos cada vez más similares a la leche materna, no sólo desde el punto de vista nutricional, sino también funcional.

Referencias

1. Martínez Regúlez M: Lípidos y desarrollo cerebral: importancia del ácido docosahexanoico (DHA) en el niño sano y en el enfermo con síndrome de Zellweger. *Pediatrka* 2002, 22:275-288.
2. Dutta-Roy AK: Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:315S-322S.
3. Morgan C, Davies L, Corcoran F, Stammers J, Colley J, Spencer SA y cols.: Fatty acid balance studies in term infants fed formula milk containing long-chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr* 1998, 87:136-142.
4. Demmelmair H, Feldl F, Horvath I, Niederland T, Ruzinko V, Raederstorff D, De Min C, Muggli R, Koletzko B: Influence of formulas with borage oil or borage oil plus fish oil on the arachidonic acid status in premature infants. *Lipids* 2001, 36(6):555-566.
5. Ballabriga A: Essential fatty acids and human tissue composition. An overview. *Acta Paediatr* 1994, 402:63S-68S.
6. Clandinin MT, Jumpson J, Miyong S: Relationship between fatty acid accretion, membrane composition and biologic function. *J Pediatr* 1994, 125:25S-32S.
7. Prisco D, Filippini M, Francalanci I, Paniccia R, Gensini GF, Abbate R y cols.: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid intake on phospholipid fatty acid composition in plasma and erythrocytes. *Am J Clin Nutr* 1996, 63:925-932.
8. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA: Fatty acid composition of brain, retina and erythrocytes in breast — and formula — fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994, 60:189-94.
9. San Giovanni JP, Parra CS, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT: Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual reso-

- lution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000, 105:1292-8.
10. Willats P, Forsyth J, DiModugno MK, Varma S, Colvin M: Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 1998, 352:688-691.
11. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG: A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000, 42(3):174-181.
12. Innis SM, Adamkin DH, Hall RT, Kalhan SC, Lair C, Lim M, Stevens DC, Twist PF, Diersen-Schade DA, Harris CL, Merkel KL, Hansen JW: Docosahexanoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J Pediatr* 2002, 140:547-554.
13. Alessandri JM, Guesnet TS, Durant G: Changes in fatty acid composition during cell differentiation in the small intestine of suckling piglets. *Biochem Biophys Acta* 1991, 1086:340-348.
14. Forsyth JS, Varma S, Colvin M: A randomised controlled study of the effect of long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on stool hardness during formula feeding. *Arch Dis Child* 1999, 81:253-256.
15. Field C, Thomson C, Van Aerde J, Parrott A, Euler A, Lien E y cols.: The effect of supplementing preterm formula with long-chained unsaturated fatty acids on immune phenotypes and cytokine production. ESPGHAN-NASPGN 5th Joint Meeting. *J P G N* 1998, 26(5):590.
16. De la Presa S, López-Sabater MC, Rivero-Urgell M: Fatty acid composition of human milk in Spain. *J Pediatr Gastr Nutr* 1996, 22:180-185.
17. Domínguez F, Santana C, Reyes D, Quintero S, Calvo J: Análisis de la concentración de ácidos grasos en calostro y leche de transición. *An Esp Pediatr* 1997, 46:455-459.
18. Koletzko B, Thiel I, Abiodun PO: The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. *J Pediatr* 1992, 120:62S-70S.
19. Koletzko B, Mrozek N, Bremer HJ: Fatty acid composition of mature human milk in Germany. *Am J Clin Nutr* 1988, 47:954-959.
20. ESPGHAN: Committee on Nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991, 80:887-896.
21. Makrides M, Simmer K, Neumann M, Gibson R: Change in the polyunsaturated fatty acids of breast milk from mothers of full-term infants over 30 wk of lactation. *Am J Clin Nutr* 1995, 61:1231-1233.
22. Clandinin MT, Chappel JE, Van Aerden JEE: Requirements of newborn infants for long chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr Scand* 1989, 78:63S-71S.
23. Makrides M, Simmer K, Goggin M, Gibson RA: Erythrocyte docosahexanoic acid correlated with the visual response of healthy term infants. *Pediatr Res* 1993, 33(4):425-427.
24. Uauy RD, Hoffman DR: Essential fatty acid requirements for normal eye and brain development. *Semin Perinatol* 1991, 15:449-455.
25. Bondía-Martínez E, López-Sabater MC, Castellote-Bargalló AI, Rodríguez-Palmero M, González-Corbella MJ, Rivero-Urgell M y cols.: Fatty acid composition of plasma and erythrocytes in term infants fed human milk and formulae with and without docosahexanoic and arachidonic acids from egg yolk lecithin. *Ear Human Dev* 1998, 53:109S-119S.
26. Carlson SE, Ford AJ, Werkman SH, Peeples JM, Koo WWK: Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexanoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *Pediatr Res* 1996, 39:882-888.
27. Jørgensen MH, Hernell O, Lund P, Holmer G, Michaelsen KF: Visual acuity and erythrocyte docosahexanoic acid status in breast-fed and formula-fed term infants during the first four months of life. *Lipids* 1996, 31:99-105.
28. Agostini C, Riva E, Bellù R, Trojan S, Luotti D, Giovannini M: Effects of diet on the lipid and fatty acid status of full-term infants at 4 months. *J Am Coll Nutr* 1994, 13(6):658-664.

29. Agostini C, Trojan S, Bellu R, Riva E, Giovannini M: Neurodevelopment quotient of healthy infants at 4 months and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res* 1995, 38:262-266.
30. Sala-Vila A, Castellote AI, Campoy C, Rivero M, Rodríguez-Palmero M, López-Sabater MC: The source of long-chain PUFA in formula supplements does not affect the fatty acid composition of plasma lipids fractions in term infants. *J Nutr* 2004, 134:868-873.
31. Koletzko B, Agostini C, Carlson SE, Clandinin T y cols.: Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001, 90:460-464.
32. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization): Lipids in early development. IN: Fats and oils in human nutrition. *Report of a Joint Expert Consultation FAO/WHO*, Roma, pp. 49-55.
33. ISSFAL Board Statement: Recommendations for the Essential Fatty Acid Requirement for Infant Formulas, June 1994.
34. Martin JC, Bougnoux P, Antoine JM, Lanson M y Couet C: Triacylglycerol structure of human colostrum and mature milk. *Lipids* 1993, 28(7):637-643.
35. López-López A, López-Sabater MC, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Castellote-Bargallo AI: Fatty acid and sn-2 fatty acid composition in human milk from Granada (Spain) and in infant formulas. *Eur J Clin Nutr* 2002, 56:1242-1254.
36. Carnielli VP, Luijendijk IHT, Van Goudoever JB, Sulker EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJJ: Feeding premature newborn infants palmitic acid in amounts and stereoisomeric position similar to that of human milk: effects on fat and mineral balance. *Am J Clin Nutr* 1995, 61:1037-1042.
37. Hernell O, Bläckberg L: Molecular aspects of fat digestion in the newborn. *Acta Paediatr* 1994, (Supl.):405:65-69.
38. Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keefe CJ: Lipids in human milk and infant formulas. *Ann Rev Nutr* 1992, 12:417-441.
39. Lien EL, Boyle FG, Yuhar R, Tomarelli RM, Quinlan P: The effect of triglyceride positional distribution o fatty acid absorption in rats. *J Pediatr Gastr Nutr* 1997, 25:167-174.
40. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Abbott R, Quinlan PT, Bindels JG y cols.: Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglyceridol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics and bone mineralization. *Am J Clin Nutr* 1999, 70:920-927.
41. López-López A, Castellote-Bargallo AI, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Tormo-Carnice R, Infante-Pina D, López-Sabater MC: The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. *Early Human Dev* 2001, 65:83-94.
42. Miró FX, Santamaría A, Soriano V, Massaguer X, Prandi F y Rivero M: Efectividad del β -palmitato en la mejora del estreñimiento de los lactantes. XV Congreso Nacional de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la AEP, 18-21 octubre 2001.
43. Tormo R: Alimentación perinatal: conocimientos actuales. *Pediatría* 1999, 1:7S-13S.
44. Lama RA, Gil-Alberdi B: Efecto de la suplementación dietética con nucleótidos sobre la diarrea en el lactante sano. *An Esp Pediatr* 1998, 48:371-375.
45. Yu VY: The role of dietary nucleotides in neonatal and infant nutrition. *Singapore Med J* 1998, 39:145-150.
46. Uauy R, Stringel G, Thomas R, Quan R: Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990, 10:497-503.
47. Carver J: Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects. *J Nutr* 1994, 124:144S-148S.
48. Pickering LK, Granoff DM, Erikson JR, Masor LM, Cordle CT, Schaller JP y cols.: Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998, 101:242-249.
49. Navarro J, Maldonado J, Narbona E, Ruiz-Bravo A, García Salmero JL y cols.: Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants. *Biofactors* 1999, 10:67-76.
50. Martínez-Augustín O, Boza JJ, Del Pino JJ, Lucena J, Martínez-Valverde A, Gil A: Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates. *Biol Neonate* 1997, 71:215-223.
51. Álvaro G: Evaluation of the effect of a new milk formula with added nucleotides on some gastrointestinal functions. Results of a nation-wide study of 5,009 infants. *Pediatric Study grup. Minerva Pediatr* 1998, 50:347-358.
52. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA: Effects of the addition of nucleotides to an adapted mik formula on the microbial pattern of faeces in at-term newborn infants. *J Clin Gastroenterol Nutr* 1986, 1:127-132.
53. Pita ML, Fernández MR, DeLucchi C, Medina A, Martínez-Valverde A, Uauy R y cols.: Changes in the fatty acids pattern of the red blood cell phospholipids induced by tipe of milk, dietary nucleotide supplementation, and postnatal age in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988, 7:740-747.
54. Sánchez-Pozo A, Morillas J, Molto L, Robles R, Gil A: Dietary nucleotides influence lipoprotein metabolism in newborn infants. *Pediatr Res* 1994, 35:112-116.
55. Morillas J, Molto L, Robles R, Gil A, Sánchez-Pozo A: Lipoprotein changes in small-for-gestational-age infants fed nucleotide-supplemented milk formula. *Acta Paediatr* 1994, 83:481-485.
56. Cosgrove M, Davies DP, Jenkins HR: Nucleotide supplementation and the growth of small of gestational age infants. *Arch Dis Child Neonatal* 1996, 74:F122-125.
57. Rivero-Urgell M, Santamaría-Orleans A, Campoy-Folgozo C, Bayés-García R: Efecto en el peso y la talla de una leche infantil con ingredientes funcionales (Abstract). 6.º Congreso Nacional de Nutricionistas. Chile, 4-6 mayo 2000.
58. Directiva 91/321/EEC, de 14 de mayo, relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación.
59. Real Decreto 72/1998, de 23 de enero, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y preparados de continuación.
60. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V: Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr* 2003, (Supl.):441:48-55.
61. Kunz C, Rodríguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R: Nutritional and biochemical properties of human milk, part I. *Clin Perinatol* 1999, 26:307-333.
62. Gibson GR, Roberfroid MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995, 125:1401-1412.
63. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Edwards CA y cols.: Non-digestible carbohydrates in the diets of infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003, 36:329-337.
64. Van Loo J, Cummings J, Delzenne N, Englyst H, Franck A, Hopkins M, Kok N, Macfarlane G, Newton D, Quigley M, Roberfroid M, Van Vliet T, Van den Heuvel E: Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project. *British Journal of Nutrition* 1999, 81:121-132.
65. Collins MD, Gibson GR: Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(Supl.):1052S-1057S.
66. Scientific Committee on Food: Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae (SCF/CS/NUT/IF/65 Final). European Commission, 18 May 2003.
67. Drisko JA, Giles CK, Bischoff BJ: Probiotics in health maintenance and disease prevention. *Altern Med Res* 2003, 8:143-155.
68. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY: Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2001, 42:301-305.
69. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvillomi H, Salminen S: Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001, 73S:444S-450S.
70. Azor E: Recién nacido hijo de madre diabética: adaptación metabólico-energética al estrés del parto y al ayuno temprano del período neonatal inmediato precoz. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, 1993.
71. Campoy C, Pedrosa T, Rivero M, Bayes R: Papel de la carnitina en la inhibición de la proteólisis muscular en el período

- neonatal. XXI Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Barcelona, 1-4 junio 1994.
72. Heinonen OJ, Takala J: Moderate carnitine depletion and long chain fatty acid oxidation exercise capacity and nitrogen balance in the rat. *Pediatr Res* 1994, 36:288-92.
 73. Daynandan A, Kumar P, Kaalaiselvit T, Panneerselvam C: Effects of L-carnitine on blood lipid composition in atherosclerotic rats. *J Clin Biochem Nutr* 1994, 17:81-87.
 74. Shimura S, Hasegawa T: Changes of lipid concentrations in liver and serum by administration of carnitine added diets in rats. *J Vet Med Sci* 1993, 55(5):845-847.
 75. Koper JW, Lopes-Cardozo M, VanGolg LMG: Preferential utilization of ketone bodies for the synthesis of myelin cholesterol. *Biochim Biophys Acta* 1981, 666:411-417.
 76. Bremer J: Carnitine in intermediary metabolism: the biosynthesis of palmitylcarnitine by cell subfraction. *J Biol Chem* 1963, 238:2774-2779.
 77. Bresilin N, Freddo L, Vergani L: Carnitine acyltransferase and rat brain function. *Exp Neurol* 1982, 78:285-292.
 78. Page MA, Williamson DH: Enzymes of ketone-body utilization in human brain. *Lancet* 1971, 10:66-68.
 79. Edmond J, Auestad N, Robbins R, Bergtrom JD: Ketone body metabolism in the neonate: development and effect of diet. *Fed Proc* 1985, 44:2359-2364.
 80. Mondola P, Santillo M, De Mercato R, Santangelo F: The effect of L-carnitine on cholesterol metabolism in rat (*Rattus bubalus*) hepatocyte cells. *Int J Biochem* 1992, 24(7):1047-1050.
 81. Rebouche CJ, Paulson DJ: Carnitine metabolism and functions in humans. *Ann Rev Nutr* 1986, 6:41-66.
 82. Giovannini N, Agostoni C, Salari PC: Is Carnitine essential in children? *J Int Med Res* 1991, 19:88-102.
 83. Penn D, Dolderer M, Schmidt-Sommerfeld E: Carnitine concentrations in the milk of different species and infant formulas. *Biol Neonate* 1987, 52(2):70-79.
 84. Ji LL, Miller FJ, Nagle HA, Lardy HA, Stratman FW: Amino acid metabolism during exercise in train rats. The potential role of carnitine in the metabolic fate of branched-chain amino acids. *Metabolism* 1987, 36:748-752.
 85. Bayes R, Campoy C, Pedrosa T, Rivero M, Molina-Font JA: Carnitine and its amino precursors in term and preterm newborn infants. 14th European Congress of Perinatal Medicine, June 5-8, 1994. Helsinki, Finland.
 86. Liemlahi S, Campoy C, Rivero M, López C, Bayés R: Carnitine esters: markers of "carnitine insufficiency" in the preterm and term neonates. XVIII ESPEN Congress, Geneva, Switzerland, 8-11 september 1996.
 87. Campoy C, Goicoechea A, Rivero M, Bayes R: Carnitine metabolites in new-born infants after intrapartum acute acidosis. International Conference on Highly unsaturated fatty acids in nutrition and disease prevention. Barcelona, Spain, 4-6 november, 1996.
 88. Sturman JA, Chesney RW: Taurine in pediatric nutrition. *Ped Clin North Am* 1995, 42(4):879-897.
 89. Chesney RW: New functions for an old molecule. *Pediatr Res* 1987, 22:755-759.
 90. Gaull GE: Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics* 1989, 83:433-442.
 91. Sturman JA: Taurine in development. *J Nutr* 1988, 118:169-176.
 92. Trachtman H, Del Pizzo R, Sturman JA, Huxtable RJ, Finberg L: Taurine and osmoregulation. Part II. Administration of taurine analogues affords cerebral osmoprotection during chronic hypernatremic dehydration. *Am J Dis Child* 1988, 142:1194-1198.
 93. Gaull GE: Taurine in the nutrition of the human infant. *Acta Paediatr Scand* 1982, 269(Supl.):38-40.

Alimentos Funcionales

Simbióticos: una nueva estrategia en el tratamiento de pacientes críticos

S. Bengmark* y J. J. Ortiz de Urbina**

*Departamento de Hepatología y Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Londres, RU. **Servicio de Farmacia. Hospital de León. León. España.

Resumen

El mantenimiento del entorno intestinal es un factor clave que determina el resultado en pacientes críticamente enfermos y post-operados. Es especialmente importante mantener tanto las secreciones gastrointestinales, llenas de compuestos anti-infecciosos y anti-inflamatorios, como la flora del intestino. Los prebióticos, normalmente polisacáridos, tienen una fuerte bio-actividad y su ingestión ha mostrado reducir la tasa de infección y mejorar el estado de salud en pacientes enfermos y post-operados. Los probióticos tienen, por lo menos, cinco funciones de gran importancia para los pacientes enfermos: la reducción o eliminación de microorganismos potencialmente patógenos; la reducción o eliminación de varias toxinas, mutágenos, carcinógenos, etc.; la modulación de los mecanismos de la defensa inmune innatos y adaptativos; promoción de la apoptosis y la liberación de numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento y de coagulación necesarios para la recuperación. Una combinación de pre- y probióticos se denomina "simbióticos". La experiencia en el tratamiento de pacientes extremadamente enfermos con simbióticos es limitada, pero los resultados de los estudios realizados son prometedores. En pancreatitis aguda grave, hepatitis crónica y trasplante de hígado ofrecen una gran esperanza para el futuro. Esto es especialmente importante puesto que los tratamientos farmacéuticos, incluido el uso de antibióticos, han fallado en gran medida y la medicina está necesitada de nuevos modelos de tratamientos.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:147-156)

Palabras clave: *Bacterias ácido lácticas. Fibras. Lactobacillus. Prebióticos. Probióticos. Simbióticos. Cuidados intensivos.*

Correspondencia: Dr. S. Bengmark
Departamento de Hepatología y Cirugía.
Facultad de Medicina.
Universidad de Londres.
Reino Unido
Recibido: 16-V-2004.
Aceptado: 15-VII-2004.

SYMBIOTICS: A NEW STRATEGY IN CRITICALLY ILL PATIENTS TREATMENT

Abstract

Maintenance of the gut environment is a key factor in determining outcome in the care of critically ill and post-operative patients. It is especially important to maintain both gastrointestinal secretions, full of anti-infectious and anti-inflammatory compounds, and the gut flora. Prebiotics, usually polysaccharides, exhibit strong bio-activity and the ingestion of prebiotics has been shown to reduce the rate of infection and restore health in sick and postoperative patients. Probiotics may have at least five functions, all of great importance to the sick patients: the reduction or elimination of potentially pathogenic micro-organism of various kinds; the reduction or elimination of various toxins, mutagens, carcinogens, etc.; modulation of the innate and adaptive immune defence mechanisms; the promotion of apoptosis; and the release of numerous nutrient, antioxidant, growth, coagulation and other factors necessary for recovery. A combination of pre and probiotics is referred to as "synbiotics". Our experience of synbiotic treatment in critically ill patients is limited, but cutting-edge results from studies of severe acute pancreatitis, chronic hepatitis and liver transplantation offer great hope for the future. This is especially important as pharmaceutical treatment, including the use of antibiotics, has largely failed, and the medical world is in much need of new treatment paradigms.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:147-156)

Key words: *Lactic acid bacteria. Fibras. Lactobacillus. Prebiotics. Probiotics. Synbiotics. Intensive care.*

INTRODUCCIÓN

Como y con qué alimentar a los pacientes graves ha sido un eje central de la disciplina médica desde sus principios. En sus comienzos no había ninguna alternativa: la base de la nutrición y de los tratamientos era la administración oral, donde los remedios de hierbas constituían la principal herramienta incluso en pacientes graves.

Con la invención de sondas adecuadas se hizo posible infundir rectalmente soluciones nutritivas en los pacientes que, por alguna razón, eran incapaces de comer lo suficiente. Esta modalidad de tratamiento se usó frecuentemente a finales del siglo XIX y principios del XX. La alimentación intravenosa es una nueva aproximación en este área y sólo en las últimas décadas se ha empezado a dominar la nutrición perioperatoria¹. Durante el siglo XX, se hicieron esfuerzos enormes para desarrollar técnicas para alimentar a los pacientes graves por vía parenteral y se gastaron billones de dólares en estas investigaciones.

Durante la mayoría del siglo XX simplemente no hubo interés en el desarrollo de técnicas de alimentación basadas en la utilización normal del tracto digestivo. Hay varias razones de por qué los esfuerzos por desarrollar un sistema de nutrición parenteral perfecto han fallado: se desatendió la importancia del sistema inmunológico, no se entendió totalmente la necesidad de mantener intacta la mucosa del tracto gastrointestinal y no se comprendió la importancia para la salud de los nutrientes y antioxidantes liberados por las enzimas microbianas del tracto gastrointestinal. Además, se pasó por alto la importancia de mantener la producción diaria del tracto gastrointestinal humano de aproximadamente 10 L de secreciones gastrointestinales “la leche materna del adulto”; esto proporcionaría un inmenso número de compuestos necesarios para la función inmune y control de infecciones en el intestino^{2,3}.

Sólo en los últimos 20 años la comunidad médica y el mundo de los negocios han empezado a darse cuenta de la importancia para la salud del tracto gastrointestinal y de su flora. Se desarrollaron y fabricaron fórmulas de alimentación enteral siguiendo los conceptos de la nutrición parenteral, por ejemplo como una mezcla de productos químicos. Sin embargo, sustancias puras como aminoácidos y azúcares son absorbidas en el intestino delgado y si la intención es que lleguen al intestino grueso, donde se necesitan a menudo, hay que proporcionarlas como sustratos y que puedan liberarse en el intestino grueso por la fermentación microbiana. Normalmente no se tiene en cuenta en la nutrición clínica por medio de soluciones enterales la necesidad de contener “comida para el colon”, por ejemplo “comida para la flora” como la fibra. Además, muchos de los ingredientes químicos de las fórmulas alimenticias actuales pueden tener efectos perjudiciales sobre la mucosa, sistema inmunológico y flora, como los antibióticos y otros agentes farmacéuticos. Debe comprenderse que en los pacientes más graves, más aún que en los individuos sanos, es necesario proporcionar una gran variedad de nutrientes y antioxidantes para la mucosa del tracto gastrointestinal inferior.

La hipótesis de la homeostasis y su relación con el intestino

Se ha sugerido que la salud y el bienestar están basados en la homeostasis o equilibrio entre los numero-

sos sistemas del cuerpo que controlan las funciones corporales⁴. La dieta moderna es inmensamente diferente de la de nuestros antepasados del Paleolítico: en su dieta tenían una base anual de unas 500 plantas diferentes, mientras que en la nuestra tenemos menos de 50; comían la comida cruda y a menudo fermentada, mientras que nosotros conservamos, secamos y cocinamos nuestra comida, procesos conocidos por destruir muchos nutrientes sensibles y antioxidantes. Parece que nuestros antepasados ingerían 5-10 veces más fibra de lo que nosotros hacemos, por lo menos 10 veces más antioxidantes y 50 veces más ácidos grasos omega-3. Más pretenciosamente, nuestros antepasados comieron billones de veces más bacterias y hongos. La tierra era su principal despensa de comida, y estaba ampliamente “contaminada” con ingredientes microbianos. Esta puede ser la razón de por qué estamos observando ahora un aumento de varias enfermedades atópicas, infecciones y de las llamadas “enfermedades occidentales”⁵. La flora (e hipotéticamente los suplementos probióticos) tienen cinco funciones fundamentales de especial importancia para el paciente grave:

- reducción o eliminación de microorganismos potencialmente patógenos,
- reducción o eliminación de varias toxinas, mutágenos, carcinógenos, etc.,
- modulación de los mecanismos de defensa inmunes innatos y adaptativos,
- promoción de la apoptosis, y
- liberar numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento y coagulación que son absorbidos y utilizados por el cuerpo.

Durante los últimos 30 años ha aumentado el reconocimiento de cómo un entorno intestinal (flora o revestimiento mucosal) alterado es fuente de enfermedades alérgicas y autoinmunes, así como de infecciones agudas y crónicas. Esto es particularmente cierto en pacientes bajo tratamiento médico y quirúrgico y en pacientes que padecen diversas enfermedades agudas. Numerosos estudios hacen referencia a la translocación microbiana como causa del incremento de morbilidad en estos grupos de pacientes, pero este concepto no parece explicar totalmente por qué algunos pacientes y no otros desarrollan complicaciones infecciosas. Por lo menos otros dos factores son igualmente importantes: la condición del sistema inmunológico, sobre todo antes de la enfermedad y la virulencia aumentada de los microorganismos potencialmente patógenos observada en estos grupos de pacientes.

Es una vieja creencia que las bacterias no pueden causar daño cuando están confinadas en la luz del tracto gastrointestinal o respiratorio pero esto ha sido fuertemente discutido por Alverdy y cols. en una reciente revisión⁶. De hecho, se ha observado que la inyección sistémica (intravenosa, intraperitoneal o en los ganglios linfáticos mesentéricos) de una cantidad y

especies similares de bacterias de traslocación de animales sanos o estresados dan como resultado una pequeña inflamación sistémica, ningún fracaso orgánico y recuperación completa⁶. Ya había sido observado hace unos 25 años que eran necesarios menor cantidad de microorganismos *Pseudomonas aeruginosa* para inducir letalidad cuando se inyectó intracelalmente en lugar de intravenosamente⁷. Igualmente se observó que la instilación del mismo organismo intratraquealmente producía 100% de mortalidad mientras que la misma cepa en igual dosis no causó ninguna muerte cuando se inyectó intravenosamente⁸. También está aumentando cada vez más la opinión de que las infecciones de origen sanguíneo tienen un impacto pequeño en el resultado, en la provocación de fracaso orgánico o en la mortalidad. En cambio, se sugiere que el fuerte incremento de la virulencia de los microorganismos potencialmente patógenos dentro del lumen intestinal o en el tracto respiratorio juega un papel mucho más importante por lo que se refiere al resultado. El cambio dramático en el entorno físico de la superficie de la mucosa en el paciente grave, inducido por la enfermedad, la carencia de nutrientes, pH, estado redox, osmolaridad y hormonas contrarreguladoras parecen alterar significativamente la virulencia de los microorganismos potencialmente patógenos. Tiene especial interés el hecho de que un aumento de la liberación luminal por el anfitrión de noradrenalina durante el estrés catabólico inducen un fuerte incremento de la virulencia de las bacterias del lumen⁹.

Muchos autores han sugerido que los microorganismos potencialmente patógenos, colonizadores normalmente no sintomáticos, cambian su fenotipo bajo el estrés y se vuelven patógenos pudiendo amenazar la vida. Alverdy⁶ ha propuesto que estas bacterias se adhieren a la pared celular del anfitrión con el propósito de nutrirse, citando como ejemplo *Escherichia coli*, que induce activación contacto-dependiente de la señal de las vías de transducción dentro de las células de la mucosa, produciendo alteración de la permeabilidad por rotura de las uniones epiteliales, liberación de citoquinas, apoptosis celular y activación de los neutrófilos.

Malnutrición y disminución de la resistencia

Dos estudios, uno europeo¹⁰ y otro americano¹¹, realizados durante los últimos 10 años, ha sugerido que al menos el 50% de los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) muestran señales de desnutrición y disminución de la inmunidad. Estos pacientes son víctimas de una proporción mucho más elevada de complicaciones después de la cirugía y traumatismos que, como en el caso de trasplante hepático, lleva a un aumento significativo en el número de días de estancia en UCI (estado nutricional normal 3 ± 2 vs 44 ± 36 días en desnutrición grave), días con ventilación mecánica (2 ± 2 vs 41 ± 37 días), estancia en el

hospital (31 ± 24 vs 82 ± 40), proporción de traqueostomía (0% contra 67%) y también en la mortalidad (0% contra 28%)¹². Además de la desnutrición, existen otros factores que contribuyen significativamente a la elevada proporción de infecciones observadas en UCI (tabla I). Las infecciones son más comunes en el tracto respiratorio (aproximadamente 30-65%), tracto urinario (cerca del 25%), torrente sanguíneo (aproximadamente 15%) y heridas quirúrgicas (cerca del 8%). Estas infecciones se ven frecuentemente después de traumatismos, tratamientos médicos y quirúrgicos avanzados como el trasplante hepático y de células madre (50-85% de los pacientes), operaciones con amplias resecciones hepáticas y pancreáticas (aproximadamente 33%), operaciones gástricas y colorectales (alrededor del 20%) y bypass coronarios (aproximadamente 10%).

Los antibióticos como herramienta de tratamiento

Numerosos antibióticos y combinaciones de ellos han sido probados para prevenir y tratar las infecciones en situaciones graves como la pancreatitis aguda, quemaduras, traumatismos, tratamientos quirúrgicos y médicos avanzados como el trasplante hepático y de células madre, así como en general en los pacientes de la UCI. La desinfección selectiva del tracto digestivo (tratamiento destinado a prevenir la infección erradicando profilácticamente patógenos potenciales de orofaringe, estómago e intestino conservando la flora anaerobia normal) ha sido ampliamente estudiado desde su introducción hace aproximadamente 20 años¹³. Normalmente consiste en la administración durante al menos 3-4 semanas de una combinación de tres o más antibióticos no absorbibles (colistina, nistatina, gentamicina, tobramicina, amfotericina B o polimixina) más el tratamiento tópico de la cavidad oral con una pasta que contienen los mismos antibióticos, repitiéndose el tratamiento cuatro veces por día. En dos recientes

Tabla I

Factores que contribuyen a la elevada proporción de infecciones observadas en UCI

- Desnutrición.
- Disminución de la resistencia del paciente debido a la gravedad de la enfermedad, presencia de múltiples enfermedades, edades extremas e inmunosupresión.
- Dispositivos médicos invasivos como las sondas endotraqueales para la ventilación mecánica, catéteres intravasculares y catéteres del tracto urinario.
- Antibióticos y otros fármacos que reducen la resistencia a la infección.
- La aglomeración excesiva en la unidad de cuidados intensivos aumenta el riesgo de infecciones cruzadas.

meta-análisis se han evaluado los más de 30 estudios realizados^{14,15}. Ambos meta-análisis confirman una pequeña reducción, pero significativa, en el riesgo de neumonía y una pequeña mejora de la supervivencia en cierta subpoblación de pacientes gravemente enfermos. Sin embargo, dos estudios controlados recientes, uno americano¹⁶ y otro europeo¹⁷, no encontraron ningún beneficio de la desinfección selectiva del tracto digestivo en pacientes con trasplante hepático, comunicando una tasa de infección a los 30 días para el grupo de tratamiento *versus* control de 32,4% vs 279% para el estudio americano y 86% vs 84,5% para el europeo.

La nutrición enteral precoz como herramienta de tratamiento

Está claro que el suministro enteral de nutrientes y antioxidantes es un requisito previo para controlar las infecciones y otras complicaciones en los pacientes de la UCI. Como el objetivo de este tratamiento es modular la respuesta al estrés y como la ventana terapéutica es estrecha, es esencial que este tratamiento se empiece lo más pronto posible^{2,18}. Hace casi un siglo, Andersen¹⁹, basándose en su propia experiencia clínica, recomendó que la alimentación debe instaurarse en la mesa de operaciones. Suministrando 200-250 ml de solución nutritiva y continuando día y noche. Comunicó que esta nutrición era segura, contrarrestaba la parálisis intestinal postoperatoria y contribuía a la recuperación de los pacientes.

La nutrición enteral precoz (dentro de las primeras 12 horas) ayuda a reducir el tiempo postoperatorio y la infección post-traumática, mantiene los niveles de antioxidantes en tejidos, mejora la síntesis de proteínas, la curación de la herida y mantiene la integridad de la mucosa intestinal (ver ref. 20 donde se recoge un reciente meta-análisis). Son especialmente importantes los hallazgos de Kompan y cols.²¹ en pacientes traumáticos a los que se les administraba nutrición enteral dentro de las primeras 6 horas de admisión en la UCI, comparándolo con inicio después de 24 horas. No sólo se asocia con permeabilidad intestinal normal sino también con una reducción significativa en la incidencia de fracaso orgánico²¹. Hubo un tiempo en el que estuvo de moda administrar un elevado número de calorías (hiperalimentación) a los pacientes gravemente enfermos. En cambio, nos hemos dado cuenta de que sobrealimentar con macronutrientes tanto a enfermos graves como a individuos sanos puede ser muy peligroso. La nutrición excesiva, administrada tanto parenteral como enteralmente, a menudo lleva a serias y a veces fatales consecuencias metabólicas.

La hiperalimentación raramente está indicada en la nutrición perioperatoria, por lo menos no durante las dos primeras semanas después de la cirugía. Incluso los objetivos de mantener calorías y balance

nitrogenado en los pacientes quirúrgicos ha perdido su importancia. En cambio se da cada vez más importancia al papel de la nutrición enteral como herramienta para modular el sistema inmunológico; el 80% de las células productoras de inmunoglobulinas totales del cuerpo se localizan en el lámina propia del intestino²² y se liberan grandes cantidades, sobre todo de IgA, a diario al lumen del intestino. La síntesis de IgA es muy dependiente de las células T y varias citoquinas producidas por los linfocitos activados influyen en diferentes pasos de la ruta de diferenciación de la IgA²³. Está descrito que cambios en la nutrición, actividad física, sueño, humor, edad, género, ritmo circadiano, temperatura corporal, consumo de drogas y enfermedades pueden influir en la función linfocitaria y en la producción de inmunoglobulinas y por lo tanto en la resistencia para enfermar. Los cuidados en la UCI son una situación frecuentemente asociado no sólo con cambios dramáticos en el suministro nutricional y en la actividad física sino también en todas las otras funciones corporales, que en combinación con el aumento de consumo de fármacos provocan una reducción importante de la respuesta inmune del paciente.

Sólo recientemente se ha comprendido que el control inmunológico va a tener mayor importancia que el balance nitrogenado y el aporte de calorías. Dos recientes estudios muestran claramente que los efectos sobre el sistema inmunológico son más pronunciados que sobre los parámetros nutritivos.

Shirabe y cols.²⁴ comparan, en pacientes con resección hepática, hiperalimentación parenteral frente a nutrición enteral. Estos autores no encuentran ninguna diferencia en los parámetros nutritivos como proteína ligadora del retinol, transferrina, prealbúmina, 3-etilhistidina. En claro contraste, las diferencias más significativas entre nutrición enteral y nutrición parenteral se observaron en los parámetros inmunológicos como el número de linfocitos, respuesta a fitohemaglutinina y la actividad de células natural killer. Lo más importante fue la incidencia de complicaciones infecciosas, 8% en el grupo de nutrición enteral comparado con 31% en el grupo de hipernutrición parenteral.

Windsor y cols.²⁵ realizaron un estudio similar pero en pancreatitis aguda y alcanzaron resultados similares; escalas de gravedad (APACHE II) (6 vs 9, $p < 0,0001$), proteína C-reactiva (84 vs 156 mg/L, $p < 0,005$) y los valores de anticuerpos de endotoxina IgM anticore e índice antioxidante total eran significativamente mejores en el grupo de nutrición enteral. Además la respuesta inflamatoria sistémica, tasa de sepsis, incidencia de fracaso orgánico y estancia en la unidad de cuidados intensivos eran significativamente mejores en el grupo de nutrición enteral.

Claramente, la utilización de la nutrición enteral de forma precoz (< 6 horas) en pacientes graves es beneficioso. Como ha recogido en una reciente revisión Marik y Zaloga²⁰, donde generalmente parece controlar el número de infecciones, aunque no las elimina.

Prebióticos

Sin embargo la alimentación enteral precoz no es suficiente: la nutrición también debe contener fibra (prebióticos). El uso de prebióticos es una forma de mantener el crecimiento y las funciones de la mucosa, el balance de agua y electrolitos, proporcionar energía y nutrientes e incrementar la resistencia contra patógenos invasores. El tracto digestivo humano es ya desde el nacimiento muy dependiente del suministro de prebióticos para su crecimiento y funcionamiento óptimo. La leche materna humana es sumamente rica en oligosacáridos no-digeribles, aparte de la leche de elefante, ninguna otra leche de mamífero contiene tantos oligosacáridos no-digeribles²⁶. El complejo oligosacáridos fucosilados en la leche humana, con similitudes estructurales a glicoconjugados de pared celular con efecto inmunomodulador, se supone que protege a los bebés alimentados con leche materna contra la inflamación e infecciones²⁶. Estos oligosacáridos no-digeribles probablemente también funcionan como prebióticos y estimulan el crecimiento de la microflora no patógena del intestino en los niños alimentados de esta forma. A otro nivel la administración de glucanos reduce significativamente la tasa de mortalidad por infección intra-hospitalaria en pacientes traumáticos²⁷.

A los pacientes graves, a menudo y por varias razones, no se les puede dar frutas frescas y verduras, pero hay una serie completa de fibras que pueden usarse. Una de ellas es la pectina, conocida por su bio-actividad. Es un protector de la mucosa, antioxidante, vehículo para el transporte de Bacterias Ácido Lácticas (BAL) a través del tracto gastrointestinal y un sustrato muy adecuado para la fermentación bacteriana³. El plátano verde es rico en pectina y en almidón resistente; recientemente se ha estudiado suplementar la dieta de arroz en niños que padecen diarrea persistente de Bangladesh con plátano verde (250 g, equivalente a dos frutas) o con 2 g de pectina por kilogramo de comida²⁸. La cantidad y frecuencia de las deposiciones, duración de la diarrea, número de episodios eméticos y la necesidad de rehidratación oral o la cantidad de fluido intravenoso administrado, se redujeron todos ellos significativamente en los dos grupos de tratamiento²⁸. La recuperación al tercer día se observó en el 59% en el grupo con suplemento de plátano verde y en el 55% en el grupo con suplemento de pectina comparados con sólo el 15% del grupo sólo-arroz. Los autores concluyen que la pectina (> 10 g/día) debe usarse rutinariamente en todos los pacientes de UCI para proteger contra las úlceras pépticas, prevenir la oxidación y estimular/alimentar la flora microbiana; también podrían usarse otras fibras vegetales.

Simbióticos

Desde un punto de vista genético, hay una amplia variación entre las diferentes BAL. De hecho, la dife-

rencia genética entre una BAL y otra puede ser mayor que entre un pez y un ser humano. La mayoría de las BAL consumidas tienen baja capacidad de fermentar la fibra fuerte como la inulina, tienen pobres sistemas antioxidantes, no se adhieren al moco humano y, lo más importante, no sobreviven o lo hacen en pequeña cantidad a la acidez del estómago y a los ácidos biliares contenidos en el intestino delgado. Una bio-actividad fuerte no puede esperarse de las BAL contenidas en el yogur dado que son conocidas por su habilidad de crecer en ambientes libres de fibra y escogidas principalmente por su palatabilidad. En cambio puede esperarse de las BAL que viven y crecen en las plantas, a menudo bajo condiciones adversas, que muestren una capacidad "promotora de la salud" mucho más fuerte. Estas BAL deben, para su nutrición y supervivencia, tener la capacidad de fermentar la fibra resistente. Esto es probablemente la razón del mayor éxito clínico en pacientes muy graves que puede esperarse de las BAL recogidas de plantas cultivadas, forraje fermentado, masa fermentada para elaborar pan, chucrut y otros alimentos étnicos.

El mayor interés se ha centrado en las BAL de las semillas de cereales como la avena y el centeno. Con certeza en el futuro se realizarán estudios sistemáticos de las diversas bio-actividades de todas las plantas conocidas por su potencial de promover la salud. Cuando recientemente se ha investigado la microbiología del centeno se encontraron más de 180 especies de BAL algunas de las cuales demostraron propiedades biológicas únicas. Hay aproximadamente 195.000 tipos de plantas diferentes en la tierra, pero el hombre actual ha escogido obtener aproximadamente el 90% de su comida de sólo 17 y cerca del 50% de sus calorías y necesidad proteica de ocho semillas de cereales. La poca variación típica de las comidas occidentales modernas, así como los métodos para conservar y preparar las comidas, crean problemas como la reducción significativa de variación en la disponibilidad de nutrientes y antioxidantes. La nutrición proporcionada al enfermo grave incluso se restringe aún más y deberíamos asumir como un requisito mínimo que cada frasco de nutrición contenga cierta cantidad de fibra.

Preparaciones con una sola bacteria ácido láctica y una sola fibra como herramienta de tratamiento

Lactobacillus plantarum normalmente se encuentra en zonas rurales asiáticas y africanas. En estas zonas la base principal de la alimentación son las plantas frescas, que son ricas en *L. plantarum*²⁹. Hay fuertes evidencias de que el estilo de vida occidental y la dieta actúan en contra de la colonización con *L. plantarum*. Esta BAL, siempre presente en las deposiciones de aquéllos que tienen un estilo de vida rural, se identificó en dos tercios de los Adventistas del Séptimo Día norteamericanos que son principalmente vegetarianos, pero sólo en uno de cada cuatro de los norte-

americanos que comen una dieta occidental³⁰. Un reciente estudio ha mostrado que los tres clusters dominantes aislados en las biopsias de mucosas de voluntarios suecos sanos son de *L. plantarum* (24% de los individuos), *L. rhamnosus* (12%) y *L. casei* subespecie *pseudoplantarum* (10%)³¹. *Lactobacillus plantarum* se identificó en uno de cada tres bebés suecos sanos de 2-8 semanas de edad³².

Un análisis detallado de los potenciales para promover la salud de las diferentes bacterias probióticas en combinación con diferentes fibras prebióticas llevó a un grupo de científicos de la Universidad de Lund a desarrollar una fórmula de nutrición enteral obtenida fermentando la harina de avena con *L. plantarum* cepa 299, escogida después de estudiar varios cientos de BAL. Para identificar las BAL más convenientes para este propósito, una serie de voluntarios sanos consumieron avena fermentada que contenía una mezcla de 19 cepas seleccionadas de *Lactobacillus* específicas humanas (con una densidad de 5×10^8 unidades formadoras de colonias de cada cepa). Se tomaron biopsias de la mucosa del yeyuno y recto un día antes y uno y once días después del fin de la administración. Después del intervalo de suministro de 11 días, sólo 5 de las 19 cepas podría identificarse en las deposiciones, mayoritariamente la cepa 299³³. La cepa 299 ha mostrado tener la capacidad para fermentar la avena y sobrevivir a la acidez del estómago y a los ácidos biliares del intestino delgado^{33,34}. La fórmula de *L. plantarum* 299 basado en la avena ha sido ensayada recientemente en tres grupos de pacientes gravemente enfermos: pacientes con pancreatitis grave, pacientes con cirugía abdominal reciente y pacientes sometidos a trasplante hepático.

Pancreatitis aguda grave

La necrosis pancreática y las infecciones son factores determinantes para el fallo orgánico y la no obtención de los resultados positivos en la pancreatitis aguda grave³⁵. La tasa de mortalidad después de pancreatitis se incrementa de 5 a 10 veces si el área de necrosis se infecta^{36,37}. La infección de la necrosis pancreática ocurre aproximadamente en un 25% de los casos después de una semana y aproximadamente en un 75% después de tres semanas². Todos los tratamientos incluidos antibióticos³⁸⁻⁴⁰ y varios inhibidores de citoquinas proinflamatorias, no han demostrado una influencia significativa en el resultado.

Recientemente se ha realizado un estudio de Györ (Hungría) en pacientes con pancreatitis aguda grave. Los pacientes eran aleatorizados al ingreso hospitalario para administrarles durante una semana dos veces al día por la sonda nasoyeyunal o bien una preparación deshidratada por congelación que contiene 10^9 *L. plantarum* 299 vivos junto con un sustrato de 10 g de fibra de avena, o bien una preparación similar en que el *Lactobacillus* había sido muerto por calor⁴¹. El estu-

dio fue diseñado para finalizar en el momento en el que el análisis estadístico mostrara diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio. Esto ocurrió cuando habían entrado en el estudio 45 pacientes. En ese momento 22 pacientes habían recibido tratamiento con *L. plantarum* 299 vivos durante siete días y 23 con *L. plantarum* 299 muertos por calor. Se produjeron necrosis infectada y abscesos en 1 de los 22 pacientes (4,5%) en el grupo *L. plantarum* vivos y en 7 de los 23 pacientes (30%) con *L. plantarum* muertos por calor ($p = 0,023$). El único paciente que desarrolló sepsis en el grupo de *L. plantarum* lo hizo después de quince días, ocho días después de que el tratamiento fuera suspendido. Es probable que en el futuro el suministro a los pacientes gravemente enfermos se prolongue por más tiempo de una semana. Además, la estancia media era más corta en el grupo de *L. plantarum* vivos (13,7 vs 21,4 días), pero no se alcanzó diferencias estadísticas significativas debido al pequeño tamaño de los grupos.

Pacientes con cirugía abdominal

La misma preparación deshidratada por congelación conteniendo *L. plantarum* 299 vivos junto con fibra de avena se usó recientemente en un estudio controlado en pacientes sometidos a cirugía abdominal amplia. Se comparó frente a la misma preparación conteniendo *Lactobacillus* inactivos por calor y frente a nutrición enteral estándar⁴². Los pacientes fueron sometidos a resección hepática ($n = 29$), resección pancreática ($n = 26$), resección gástrica ($n = 22$), resección de colon ($n = 9$) o by-pass intestinal ($n = 4$) y uniformemente distribuidos entre los tres grupos del tratamiento. Cada grupo reclutó 30 pacientes. La tasa de sepsis a los 30 días era del 10% (3 de los 30 pacientes) en la de dos grupos que recibieron *Lactobacillus* vivos o inactivos por calor y del 30% (9 de los pacientes) en el grupo que recibió nutrición enteral estándar ($p = 0,01$). La diferencia más grande se observó en el número de casos de neumonía (nutrición enteral: 6 pacientes; *Lactobacillus* vivos y fibra: 2 pacientes; *Lactobacillus* muertos por calor y fibra: 1 paciente). El efecto parecía ser más pronunciado después de la resección gástrica y pancreática, donde el número de pacientes con sepsis en el grupo de nutrición enteral eran 8 de los 16 pacientes (50%) comparado con 3 de los 17 (17%) en el grupo *Lactobacillus* inactivos por calor y 1 de los 15 (7%) en el grupo de *Lactobacillus* vivos. Los pacientes del grupo tratado con *Lactobacillus* vivos recibió significativamente menos antibióticos ($p = 0,04$): la media de días en tratamiento con antibióticos en el grupo de *Lactobacillus* vivos era $4 \pm 3,7$ días, con *Lactobacillus* muertos por calor $7 \pm 5,2$ días y en el grupo con nutrición enteral $8 \pm 6,5$ días. Las complicaciones no infecciosas ocurrieron en el 3% de los pacientes del grupo de nutrición enteral sólo, el 17% de los pacientes en el grupo *Lac-*

tobacillus inactivados por calor y el 13% de los pacientes del grupo *Lactobacillus* vivos. No se observaron cambios significativos en los niveles de hemoglobina, leucocitos, proteína C-reactiva, urea en sangre, bilirrubina, albúmina, linfocitos totales, CD45 RA, CD45 RO, CD4, CD8 o células NK y proporción CD4/CD8. Tampoco había ninguna diferencia en la estancia media en el hospital.

Recientemente se ha publicado otro estudio donde se comparó el efecto de una bebida de frutas probióticas (PROVIVA) conteniendo *Lactobacillus plantarum* 299V, relacionado con el anterior pero no idéntico, con origen en las levaduras en contraste con el 299 que se encuentra originariamente en el intestino humano⁴³. El contenido en BAL y fibra de la avena es mucho menor en esta bebida que en los estudios anteriores que incluían el 299. En esta bebida de frutas un 5% de BAL-avena-fermentado (cantidad demasiado pequeña) es mezclado con un 95% de jugo de frutas, conteniendo un volumen final de *L. plantarum* 299V de sólo 5×10^7 . La bebida, sin embargo, se administró durante un período mayor que en los otros estudios, incluyendo un mínimo de una semana antes de la operación. Sesenta y cuatro pacientes recibieron suplemento con PROVIVA y 65 pacientes no recibieron ningún tratamiento adicional. Casi todos pacientes de ambos grupos recibieron una sola dosis de cefuroxima y metronidazol intravenoso preoperatorias. No se encontraron ninguna diferencia significativa entre los grupos por lo que se refiere a la translocación bacteriana (12% vs 12%; $p = 0,82$), colonización gástrica con organismos intestinales (11% vs 17%; $p = 0,42$) o morbilidad séptica (13% vs 15%; $p = 0,74$).

Estos dos ensayos merecen algún comentario. Los pacientes incluidos en el primer estudio fueron sometidos a operaciones mayores que los incluidos en el segundo. Está documentado que el riesgo de desarrollar complicaciones sépticas es mucho más alto en estos pacientes incluidos en el primer estudio. Esto se ratifica por el hecho de que los pacientes incluidos en el primer estudio (pacientes a los que no se les proporciona BAL) desarrollaron complicaciones sépticas en un 30% (50% en el caso de operaciones de páncreas y estómago) comparado con el 15% en el segundo estudio con operaciones colorectales principalmente. Esto parece indicar que los efectos más pronunciados pueden esperarse en los pacientes con riesgo más alto de morbilidad séptica. La dosis bajas de pro- y prebióticos suministradas en el segundo estudio también podrían explicar la diferencia en el resultado. El suministro de BAL en una concentración de 10^7 o menor generalmente se considera como demasiado pequeña para que los efectos de los probióticos sean significativos. En el primer estudio se suministró un concentrado de BAL y fibra y la concentración usada en el segundo era aproximadamente 20 veces más diluida. Además, se usaron cepas diferentes de *L. plantarum* en los dos estudios.

Trasplante hepático

Rayes y cols.⁴⁴ (Berlín) realizaron un estudio prospectivo y randomizado incluyendo 95 pacientes con trasplante hepático y compararon la incidencia de infecciones y otras complicaciones entre tres grupos diferentes. A todos se les suministró nutrición enteral precoz:

1. Descontaminación selectiva del tracto digestivo (DSD) cuatro veces al día durante 6 semanas ($n = 32$).
2. *Lactobacillus plantarum* 299 (LPV) en dosis de 10^9 más 15 g de fibra fermentable ($n = 31$) durante 12 días postoperatoriamente.
3. Tratamiento idéntico al grupo 2 pero con *L. plantarum* 299 muertos por calor (LPM) ($n = 32$).

Todos los pacientes recibieron nutrición enteral desde el segundo día postoperatorio, sin fibra en el caso del primer grupo y con fibra en el segundo y tercero. No se produjo ningún fallecimiento. Mostraron signos de infección 15 de los 32 pacientes (48%) en el grupo DSD, 11 de los 32 (34%) en el grupo LPM y 4 de los 31 (13%) en el grupo LPV ($p = 0,017$). Desarrollaron infecciones postoperatorias 23 DSD, 4 LPV y 17 LPM. Las infecciones con más prevalencia fueron colangitis (que ocurrieron en 10, 8 y 2 pacientes respectivamente) y neumonía (observada en 6, 4 y 1 paciente). Los micro-organismos aislados más frecuentes eran *Enterococcus* (aislados en 8, 8 y 1 pacientes) y *Staphylococcus* (identificados en 6, 3 y 1 pacientes). No se registró ninguna infección por *E. coli* o *Klebsiella* en el grupo LPV. Las complicaciones no infecciosas ocurrieron en 15 pacientes del grupo DSD, 19 del grupo LPM y 16 del grupo LPV. El número de pacientes que requirieron hemodiálisis fueron 8 DSD, 4 LPM y 2 LPV. El número de reoperaciones fue de 6, 2 y 4 respectivamente. La tasa CD4/CD8 era más alta en el grupo LPV que en los otros dos grupos ($p = 0,06$), y la estancia en UCI, estancia en el hospital y duración de la terapia antibiótica eran más cortas en el grupo LPV; ninguno de estos resultados, sin embargo, alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

Preparaciones multi bacterias ácido lácticas/multi fibras como herramientas de tratamiento

Existen algunas evidencias que sugieren que los efectos más potentes de los simbióticos se obtienen suministrando varias BAL y varias fibras diferentes como sustrato para la fermentación. Excepcionalmente las BAL bio-activas como el *L. plantarum* están presentes en alimentos “étnicos” como chucrut, masa fermentada... Uno podría esperar que las BAL que crecen en las plantas son seleccionadas por la natura-

leza debido a su habilidad para fermentar fibras de esas plantas para su propia nutrición.

Un equipo de microbiología de la Universidad de Lund examinó sistemáticamente centeno ecológicamente cultivado en busca de nuevos BAL susceptibles de ser usados con propósitos clínicos. Encontraron al menos 180 cepas diferentes⁴⁵. Igualmente examinaron sistemáticamente el intestino humano de donde aislaron 355 cepas diferentes⁴⁶. En total tenían un número superior a 500 cepas y estudiaron su capacidad para unirse a la mucina porcina, la expresión de la hidrofobicidad en la superficie celular y la capacidad para unirse a las proteínas de la matriz extracelular.

Basado en estos datos se seleccionaron ocho cepas para estudiarlas con más profundidad (tres cepas de *L. plantarum*, dos de *L. paracasei* subespecie *paracasei*, dos de *Leuconostoc mesenteroides* y *Pediococcus pentosaceus*). Estas ocho cepas sobrevivieron a la exposición a una solución al 20% de bilis durante una hora y a un pH 2,5 durante 2 horas y podrían utilizar inulina o amilopectina como única fuente de carbono durante el cultivo *in vitro*. Tres de las cepas produjeron β -galactosidasas que podrían aliviar los síntomas de la intolerancia a la lactosa. Además, estas cepas produjeron sustancias antimicrobianas con actividad contra cepas homólogas y bacterias Gram positivas. Dos cepas de *Lactobacillus* también mostraron actividad contra el patógeno gástrico *Helicobacter pylori*. La exposición de cepas de *Lactobacillus* a pH 5 durante una hora inducía la *síntesis de novo* de varias proteínas, cinco de las cuales tenía reacciones cruzadas con proteínas de estrés. Esto es importante puesto que se ha sugerido que estas proteínas protegen a otras proteínas de superficie y adhesinas durante el transporte a través del tracto gastrointestinal. Cuatro de las ocho cepas de BAL estudiadas transcribían el factor- κ B nuclear al núcleo de la línea macrofágica U 937. Esto originó la inducción de interleuquinas proinflamatorias (IL1 β e IL-8) y citoquinas anti-inflamatorias (IL-10) por el *L. plantarum* y en una magnitud mucho menor por el *leuconostoc mesenteroides*.

Lactobacillus plantarum y *Pediococcus pentosaceus* produjeron antioxidantes equivalente a 100 mcg de vitamina C⁴⁵. Puede esperarse que la producción de antioxidantes por las bacterias colónicas proporcione un efecto beneficioso limpiando radicales libres en el tracto gastrointestinal, una función que puede ser importante cuando la disponibilidad de antioxidantes en el intestino disminuye rostralmente.

De las cepas estudiadas, se escogieron cuatro para formar parte de una preparación simbiótica. Esta mezcla recibió el nombre de Synbiotic 2000 y consiste en 10¹⁰ de cada una de las cuatro bacterias ácido lácticas siguientes (probióticos) *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *L. paracasei* subespecie *paracasei* 19 y *L. plantarum* 2.362 y 2,5 g de cada una de las cuatro fibras fermentables (prebióticos): betaglucano, inulina, pectina y

almidón resistente. Todas las BAL exceptando una (*L. paracasei*) tenían origen en el centeno.

Synbiotic 2000 en enfermedad hepática progresiva

Se ha asumido que la activación de los macrófagos por endotoxinas derivadas del intestino son responsables de elevar los niveles del factor- α de necrosis tumoral (TNF α , del inglés: Tumour Necrosis Factor- α) que es probablemente un factor clave responsable del daño hepático progresivo observado en los pacientes con cirrosis hepática. La expresión de los receptores Toll-like 4 y 2 en monocitos de sangre periférica es conocida por estar involucrados críticamente en la producción de TNF- α en respuesta a endotoxinas y estimulación microbiana por Gram positivos. Si el suministro de simbióticos es capaz de regular negativamente la expresión de los receptores Toll-like y reducir la producción de TNF- α podrían constituir una herramienta barata y sin efectos secundarios para el tratamiento a largo plazo de pacientes con enfermedad hepática. Tiene un importante interés el reciente hallazgo de que *in vitro* la producción de TNF- α por las células mononucleares de sangre periférica, en contestación al estímulo de endotoxinas o *Staphylococcus aureus* enterotoxina B, está reducido en una media del 46% (rango 8-67%) comparándolo con el pre-suplemento en 8 de los 11 pacientes con cirrosis a los que se les suministraba Synbiotic 2000⁴⁷. En este estudio la administración de Synbiotic 2000 a pacientes con enfermedad hepática crónica fue bien tolerada y no se observaron efectos adversos o cambios en el estado clínico general.

Se investigó igualmente el efecto del Synbiotic 2000 en un estudio controlado y doble ciego reclutando 55 pacientes con enfermedad hepática crónica. Los pacientes se dividieron en tres grupos: con suministro de Synbiotic 2000 (n = 20), con suministro de sólo la fibra del Synbiotic 2000 (n = 20) o un placebo (fibra no fermentable) (n = 15)⁴⁸. El suministro durante un mes dio lugar a un aumento significativo en la flora BAL en el grupo con suministro de BAL pero no en los otros dos grupos. El pH fecal estaba significativamente reducido entre 6,5 y 7 del grupo placebo a 5,0-5,5 en los dos grupos del tratamiento. Las disminuciones significativas en *E. coli*, *Staphylococcus* y *Fusobacterium* (p < 0,001, p < 0,01 y p < 0,05, respectivamente), pero no *Pseudomonas* y *Enterococcus*, se observó en ambos grupos de tratamiento pero no el grupo placebo. Se registró una disminución significativa en los niveles séricos de amoníaco en el grupo con suministro de Synbiotic 2000 (de 60,5 \pm 2,9 a 38,6 \pm 3,9 μ mol/L) y en el grupo de sólo-fibra (de 63,6 \pm 3,9 a 41,5 \pm 5,2), pero no en el grupo placebo (de 60,5 \pm 2,9 a 58,6 \pm 3,9). El nivel de endotoxinas disminuyó en los dos grupos de tratamiento pero no en el grupo placebo. Los niveles de alanina aminotransferasa disminuyeron de 252 \pm 182 a 84 \pm

65 U/L ($p < 0,01$) en el grupo con suministro de Synbiotic 2000 y a 110 ± 86 U/L ($p < 0,05$) en el grupo de sólo-fibra, pero no se observó ninguna disminución en el grupo placebo. Además se registraron mejoras en los resultados del test psicométrico y en el grado de encefalopatía en ambos grupos de tratamiento.

Synbiotic 2000 en trasplante hepático

Recientemente ha concluido un estudio en pacientes con trasplante hepático en la Universidad de Berlín (Alemania)⁴⁹. Se incluyeron treinta y tres pacientes en un estudio randomizado, doble-ciego se les suministró Synbiotic 2000 y se comparó con 33 pacientes a los que se les suministró sólo los cuatro tipos de fibra usados en el Synbiotic 2000. El tratamiento empezó el día antes de la cirugía y continuaba hasta el día 14 después de la cirugía. Sólo un paciente del grupo con tratamiento Synbiotic 2000 mostró alguna señal de infección, en contraste con 17 de los 33 (51%) del grupo de sólo-fibra.

Synbiotic 2000 en otras condiciones graves

Se administraron a diez pacientes que padecen colitis distal crónica grave enemas de Synbiotic 2000 dos veces al día durante un período de 2 semanas. Nueve de los 10 pacientes concluyeron el estudio. Las reducciones significativas en el número de deposiciones diarreas (inicialmente: $2,50 \pm 0,38$) se observaron en el día 7 ($1,13 \pm 0,13$; $p < 0,05$) y día 14 ($1,13 \pm 0,23$; $P < 0,05$) así como una semana después de la conclusión del tratamiento: día 21 ($0,75 \pm 0,25$; $p < 0,01$)⁵⁰. La frecuencia de sangre visible en las deposiciones también se redujo significativamente: de $2 \pm 0,27$ al inicio del estudio a $1 \pm 0,38$ ($p < 0,05$) y $1,12 \pm 0,35$ ($p < 0,05$) en los días 14 y 21 respectivamente. Además, la frecuencia de diarrea nocturna y urgencias se redujeron significativamente. La consistencia de las deposiciones mejoró en los días 7, 14 y 21. Dos pacientes informaron de sensación de hinchazón excesiva y retortijones, pero no se observaron ningún otro efecto adverso o efectos secundarios significativos.

Referencias

1. Bengmark S: Enteral nutrition in HPB surgery. *Hepatology* 2003, en prensa.
2. Bengmark S: Aggressive peri- and intraoperative enteral nutrition— Strategy for the future. En: Shikora SA, Martindale RG, Schwaitzberg SD (ed.): *Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit. Science, Rationale and Practice*. Dubuque IA: Kendall/Hunt, 2002, pp. 365-380.
3. Bengmark S: use of pro-, pre- and synbiotics in the ICU-future options. En: Shikora SA, Martindale RG, Schwaitzberg SD (ed.) *Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit, Science, Rationale and Practice*. Dubuque IA: Kendall/Hunt, 2002, pp. 381-399.

4. Frame LT, Hart RW, Leakey JEA y cols.: Caloric restriction as a mechanism mediating resistance to environmental disease. *Environmental Health Perspectives*, 1998, 106:313-324.
5. Bengmark S: Nutritional modulation of acute and "chronic" phase response. *Nutrition* 2001, 17:489-495.
6. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu R: Influence of the critically ill state on host pathogen interactions within the intestine: gut derived sepsis redefined. *Critical Care Medicine* 2003, 31:598-607.
7. Schook LB, Carrick Jr L, Berk RS: Murine gastrointestinal tract as a portal of entry in experimental *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection and Immunity* 1976, 14:564-570.
8. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T y cols.: Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Journal of Clinical Investigation* 1999, 104:743-750.
9. Kinney KS, Austin CE, Morton DS y cols.: Norepinephrine as a growth stimulating factor in bacteria: mechanistic studies. *Life Science*, 2000, 67:3075-3085.
10. McWhirter JP, Pennington CR: Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *British Medical Journal* 1994, 308:945-948.
11. Giner M, Laviano A, Meguid MM y cols.: En: 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996, 12:23-29.
12. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R y cols.: Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994, 57:469-472.
13. Stoutenbeck CP, Van Saene HKF, Miranda DR y cols.: The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Medicine*, 1984, 10:185-192.
14. Nathens AB, Marshall JC: Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Archives of Surgery* 1999, 134:170-176.
15. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C y cols.: Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systemic review of review of randomized controlled trials. *British Medical Journal* 1998, 316:1275-1285.
16. Hellinger WC, Yao JD, Álvarez S y cols.: A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002, 73:1904-1909.
17. Zwaveling JH, Maring JK, Klomp maker J y cols.: Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infections: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Critical Care Medicine* 2002, 30:1204-1209.
18. Bengmark S, Andersson R, Mangiante G: Uninterrupted perioperative enteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2001, 20:11-19.
19. Andresen AFR: Immediate jejunal feeding after gastroenterostomy. *Annals of Surgery*, 1918, 67:565-566.
20. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients. *Critical Care Medicine* 2001, 29:2264-2270.
21. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E y cols.: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Medicine* 1999, 25:157-161.
22. Brandzaeg P, Halstensen TS, Krajci P y cols.: Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989, 97:1562-1584.
23. Kiyono H, McGhee JR y cols.: T helper cells for mucosal immune responses. En: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME y cols. (ed.): *Handbook of Mucosal Immunology*. Orlando FL: Academic Press, 1994, pp. 263-274.
24. Shirabe K, Matsumata T, Shimada M y cols.: A comparison of parenteral hyperalimentation and early feeding regarding systemic immunity after major hepatic resection—the result of a randomized prospective study. *Hepato-Gastroenterology* 1997, 44:205-209.
25. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK y cols.: Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase

- response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998, 42:431-435.
26. Gnoth MJ, Kunz C, Kinne-Saffran E, Rudloff S: Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. *Journal of Nutrition* 2000, 130:3014-3020.
 27. De Felipe JJ, Da Rocha e Silva JM, Marciel FM y cols.: Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator 1-3 polyglucose (glucan). *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1993, 177:383-388.
 28. Rabbani GH, Teka T, Zaman B y cols.: Clinical studies in persistent diarrhea: dietary management with green banana or pectin in Bangladesh children. *Gastroenterology* 2001, 121: 554-560.
 29. Olasupo NA, Olukoya DK, Odufa SA: Studies on bacteriocinogenic *Lactobacillus* isolates from selected Nigerian fermented foods. *Journal of Basic Microbiology* 1995, 35:319-324.
 30. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE: En: Hentges DJ (eds.): *Human intestinal Microflora in Health and Disease*. London: Academic Press 1983, pp. 3-31.
 31. Ahrné S, Nobaek S, Jeppsson BG y cols.: The normal *Lactobacillus* flora of healthy human rectal and oral mucosa. *Journal of Applied Microbiology* 1998, 85:88-94.
 32. Bennet R, Nord CE: Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. *Infection* 1987, 15:332-336.
 33. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B y cols.: Administration of different lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: *in vivo* colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Applied Environmental Microbiology* 1993, 59:15-20.
 34. Bengmark S: Prospect for a new and rediscovered form of therapy: probiotic and phage. En: Andrew PW, Oyston P, Smith GL, Stewart-Tull DE (ed.): *Fighting Infection in the 21st century*. London: Blackwells 2000, pp. 97-132.
 35. Isenmann R, Rabu B, Beger HG: Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1999, 86:1020-1024.
 36. Beger HG, Bittner R, Büchler M: Bacterial contamination of pancreatic necrosis -a prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986, 91:433-438.
 37. Büchler MW, Gloor B, Müller CA y cols.: Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Annals of Surgery* 2000, 232:619-626.
 38. Kingsnorth A: Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997, 40:1-4.
 39. Qamruddin AO, Chadwick PR: Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis. *Journal of Hospital Infection* 2000, 44:243-253.
 40. Golub R, Siddiqi F, Pohl D: Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1998, 2:496-503.
 41. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A y cols.: Early nutrition with specific *Lactobacillus* and fibre reduces sepsis in severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2002, 89:1103-1107.
 42. Rayes N, Hansen S, Boucsein K y cols.: Early enteral supply of fibre and lactobacilli vs parenteral nutrition -a controlled trial in major abdominal surgery patients. *Nutrition* 2002, 18:609-615.
 43. McNaught CE, Woodcock NP, MacFie J y cols.: A prospective randomized study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients. *Gut* 2002, 51:827-831.
 44. Rayes N, Hansen S, Seehofer D y cols.: Early enteral supply of *Lactobacillus* and fibre vs selective bowel decontamination (SBD) — a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002, 74:123-127.
 45. Kruszewska D, Lan JG, Lorca G y cols.: Selection of lactic acid bacteria as probiotic strains by *in vitro* tests. *Microecology and Therapy* 2002, 29:37-51.
 46. Ljungh Lan JG, Yamagisawa N: Isolation, selection and characteristics of *Lactobacillus paracasei ssp paracasei* isolate F19. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2002, 3:S4-S6.
 47. Riordan SM, Skinner N, Nagree A y cols.: Peripheral blood mononuclear cell expression of Toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003, 37:1154-1164.
 48. Qing-Liu, 2003. Ensayo clínico pendiente de publicación.
 49. Pathmakanthan S, Walsh M, Bengmark S y cols.: Efficacy and tolerability treating acute distal ulcerative colitis with synbiotic enemas: a pilot trial (abstract). United European Gastroenterology Week, Geneva, 2002.
 50. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T y cols.: Perioperative enteral supply of a novel synbiotic composition — Synbiotic 2000— “extincts” postoperative bacterial infections in human liver transplantation -a randomized, double-blind clinical trial 2003. Pendiente de publicación.