

Revisión

Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética

A. Marti, M.^a J. Moreno-Aliaga, M.^a A. Zulet y J. A. Martínez

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

Resumen

La aplicación de las técnicas de la biología molecular y el éxito del Proyecto Genoma Humano ha abierto una nueva era tanto en Medicina como en Nutrición. Hasta la fecha, al menos, 1.000 genes humanos causantes de enfermedades han sido identificados y parcialmente caracterizados, el 97% de los cuales sabemos ahora que son causantes de enfermedades monogénicas. Sin embargo, otras patologías como la obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer se deben a complejas interacciones entre diversos genes y factores ambientales. A pesar de los numerosos estudios de asociación, más de 600 publicados desde 2002, la base molecular de las enfermedades crónicas es todavía incierta. La información sobre polimorfismos de nucleótidos y mapas de haplotipos son recursos adicionales para identificar genes involucrados en enfermedades. El desarrollo genómico se aproxima, sin embargo, no se conocen con precisión algunos componentes de la dieta y sus mecanismos, que influyen de forma importante en la expresión de la información genética y en las alteraciones patológicas. La industria alimentaria tiene la oportunidad de utilizar los componentes bioactivos de los alimentos para mejorar la salud y evitar las enfermedades teniendo en cuenta la constitución genética de los consumidores. Esta nueva era de la nutrición molecular —interacciones genes-nutrientes— puede crecer en diversas direcciones, aunque hay dos esenciales. De una parte, el estudio de la influencia de los nutrientes sobre la expresión de genes (nutrigenómica) y de otra conocer la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética).

(Nutr Hosp 2005, 20:157-164)

Palabras clave: *Polimorfismo o SNP. Nutrición. Expresión génica. Enfermedad.*

Correspondencia: Dra. Amelia Marti del Moral
Dpto. de Fisiología y Nutrición
Universidad de Navarra
Irunlarrea, s/n.
31080 Pamplona (Navarra)
E-mail: amarti@unav.es

Recibido: 20-IX-2004.
Aceptado: 10-XII-2004.

ADVANCES IN MOLECULAR NUTRITION: NUTRIGENOMICS AND/OR NUTRIGENETICS

Abstract

The application of molecular biology techniques and the success of the Human Genome Project have opened a new era for both Medicine and Nutrition. To date, at least 1,000 human genes causing disease have been identified and partially characterized, 97% of which we now know that are the cause of monogenic diseases. However, other diseases such as obesity, cardiovascular disease, diabetes, and cancer are due to complex interactions between several genes and environmental factors. In spite of the many association studies, over 600 published since 2002, the molecular base of chronic diseases is still uncertain. Information about nucleotide polymorphisms and haplotypes maps is an additional resource for identifying genes implicated in diseases. Genomic development gets close, however we frequently do not accurately know the dietary components and their mechanisms that importantly influence on genetic information expression and its pathologic impairments. The food industry has the opportunity for utilizing the bioactive components of foods to improve health and prevent diseases while considering the consumers' genetic constitution. This new era of molecular nutrition —gene-nutrient interactions— may evolve in several ways, although two of them are essential. On the one hand, the study of the influence of nutrients on gene expression (nutrigenomics) and, on the other hand, to know the influence of genetic variations in the organism response to nutrients (nutrigenetics).

(Nutr Hosp 2005, 20:157-164)

Key words: *Polymorphisms or SNP. Nutrition. Genetic expression. Disease.*

Introducción

Un gran número de genes del genoma humano codifican las proteínas que median y/o controlan los procesos nutricionales. Aunque parte de la información sobre los genes, su localización cromosómica, la estructura y función ha sido recopilada, estamos lejos de comprender la forma orquestada en que tiene lugar el metabolismo. Los adelantos tecnológicos recientes han permitido analizar simultáneamente una amplia serie de mRNA y/o proteínas expresadas en una muestra biológica o de definir la heterogeneidad genética en la respuesta individual del organismo a los nutrientes¹. El uso de las nuevas técnicas del análisis del genoma será crucial para el desarrollo de las ciencias de la alimentación y nutrición en las próximas décadas y su integración en la era de los genomas funcionales.

La nutrigenómica pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras según la constitución genética individual². Un concepto básico es que la progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo de disfunción crónica puede explicarse por cambios en la expresión genética o por diferencias en las actividades de proteínas y enzimas, y que los componentes de la dieta directa o indirectamente regulan la expresión de la información genética. Algunos principios de la genómica nutricional son: 1) hay acciones de los componentes de la dieta sobre el genoma humano, que directa o indirectamente, pueden alterar la expresión o estructura de los genes; 2) en algunos individuos y bajo ciertas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad; 3) algunos genes regulados por la dieta (y sus variantes comunes) pueden jugar un papel en el inicio, incidencia, progresión, y/o severidad de las enfermedades crónicas; 4) el grado en el cual la dieta influye sobre el binomio salud-enfer-

medad puede depender de la constitución genética individual, y 5) cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, el estado nutricional, y el genotipo (p.e. «la nutrición individualizada») será útil para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas.

El término genómica nutricional o nutrigenómica procede de la biología vegetal, nace en referencia a la bioquímica o metabolismo vegetal². Más recientemente, este término se utiliza en el contexto de la biología humana, sobre todo en relación con la integración entre la genómica funcional, la nutrición y la salud. Otro término relacionado con el de nutrigenómica es el de nutrigenética (fig. 1). Por analogía con la farmacogenómica, la nutrigenómica hace referencia al análisis prospectivo de las diferencias entre los nutrientes con respecto a la regulación de la expresión de genes. Es una ciencia enraizada en la biología molecular, cuyas herramientas son la tecnología *microarray* y la ingeniería informática. Por otro lado, la nutrigenética engloba el análisis retrospectivo de las variantes genéticas de los individuos que condicionan la respuesta clínica a los nutrientes. La nutrigenética es una ciencia aplicada marcada por los paradigmas de la farmacología nutricional en relación con los polimorfismos y la experiencia clínica. Así como la farmacogenética busca mejorar el diseño de fármacos según la influencia de las variaciones genéticas sobre el metabolismo de los xenobióticos y sobre las dianas de fármacos en el paciente, la nutrigenética ofrece la posibilidad de personalizar la nutrición de acuerdo con la constitución genética de los consumidores, teniendo en cuenta el conocimiento de las variantes genéticas que afectan al metabolismo de los nutrientes y a las dianas de los nutrientes. Ambas ciencias se integran en la nutrición molecular y se hallan en los primeros estadios de su desarrollo. Hay algunas investigaciones sobre nutrientes que parecen validar los razonamientos anterior-

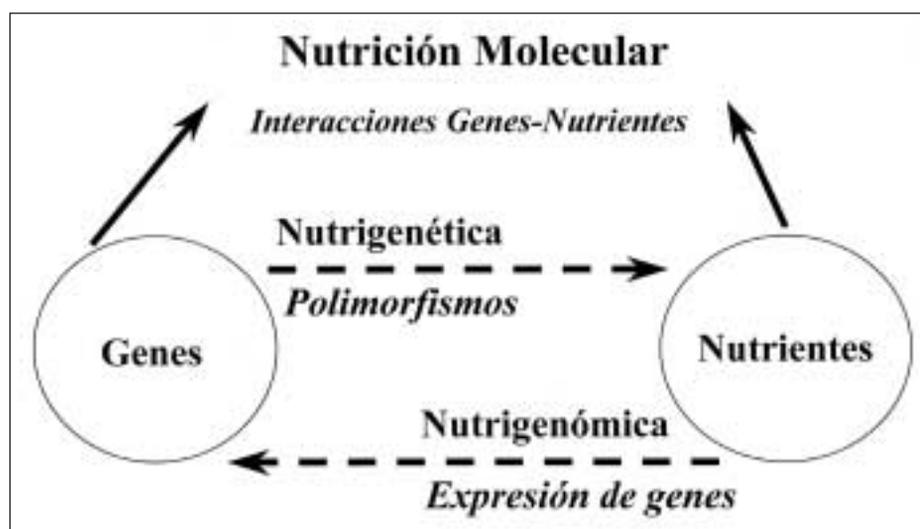


Fig. 1.—Esquema descriptivo de las interacciones gen-nutriente en nutrición molecular. Modificado de Guillies y cols.²

mente expuestos. Así, suplementos dietéticos ricos en tirosina y bajos en fenilalanina o dietas libres de galactosa se emplean con éxito en el tratamiento de la fenilcetonuria tipo 1 y la galactosemia, respectivamente². Sin embargo, no todos los genes que afectan a variables con relevancia clínica están implicados en la patogénesis de la enfermedad o son responsables del aspecto nutricional beneficioso. Por ejemplo, los polimorfismos de la apolipoproteína E parecen modificar los efectos beneficiosos de la vitamina E sobre la enfermedad de Alzheimer².

Los polimorfismos o SNPs para que sean importantes en nutrigenómica deben presentarse con elevada frecuencia en la población general, deben modificar o regular proteínas que ocupen posiciones relevantes en rutas metabólicas (pasos limitantes, etc.) además de poseer marcadores cercanos con efecto clínico. Todavía, se han identificado pocos SNPs que cumplan estos criterios. Por ejemplo, en el caso de las enzimas la presencia de SNPs puede aumentar la k_m para el sustrato o cofactores. La constante de Michaelis-Menten, k_m , es una medida de la afinidad de unión del ligando (sustrato o coenzima) con la enzima y se define como la concentración de un ligando requerida para ocupar la mitad de los lugares de unión. Así, en la región codificante de la enzima metilcotetrahidrofolato reductasa el cambio 677C > T supone el reemplazo de una valina por una alanina en la posición 222³. Esta mutación conlleva un aumento de la k_m para el sustrato, FAD y una reducción de la actividad enzimática, lo que puede suplirse con la administración de dietas ricas en folato. Otro ejemplo es el polimorfismo -31 en

la región promotora del gen de la IL1beta que favorece en los sujetos el desarrollo de un estado proinflamatorio⁴.

Dieta y expresión génica

Numerosos estudios epidemiológicos confirman la existencia de cierta asociación entre la dieta ingerida y la incidencia y severidad de las enfermedades crónicas⁵, pero no resulta fácil distinguir cuales son las moléculas bioactivas de los alimentos que ejercen determinadas acciones beneficiosas. Como ejemplo de la complejidad de una comida "simple", están los cientos de compuestos del aceite de oliva. La variedad y concentración de sus ácidos grasos, triacilglicéridos, esteroides, ésteres de esteroles, y tocoferoles garantiza una amplia diversidad de funciones, ya que estos componentes tienen destinos celulares diferentes (fig. 2).

Los componentes de la dieta pueden alterar la expresión genómica directa o indirectamente. A nivel celular, los nutrientes pueden: 1) actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores; 2) ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, alterando de ese modo las concentraciones de sustratos o intermediarios; o 3) influir positiva o negativamente sobre las rutas de señalización⁶. Los ácidos grasos, por ejemplo, son metabolizados mediante la ruta de la β -oxidación para producir energía celular. La alteración del balance energético intracelular puede alterar indirectamente la expresión genética a través de cambios en la homeostasis de NAD celular⁷. La reoxidación de

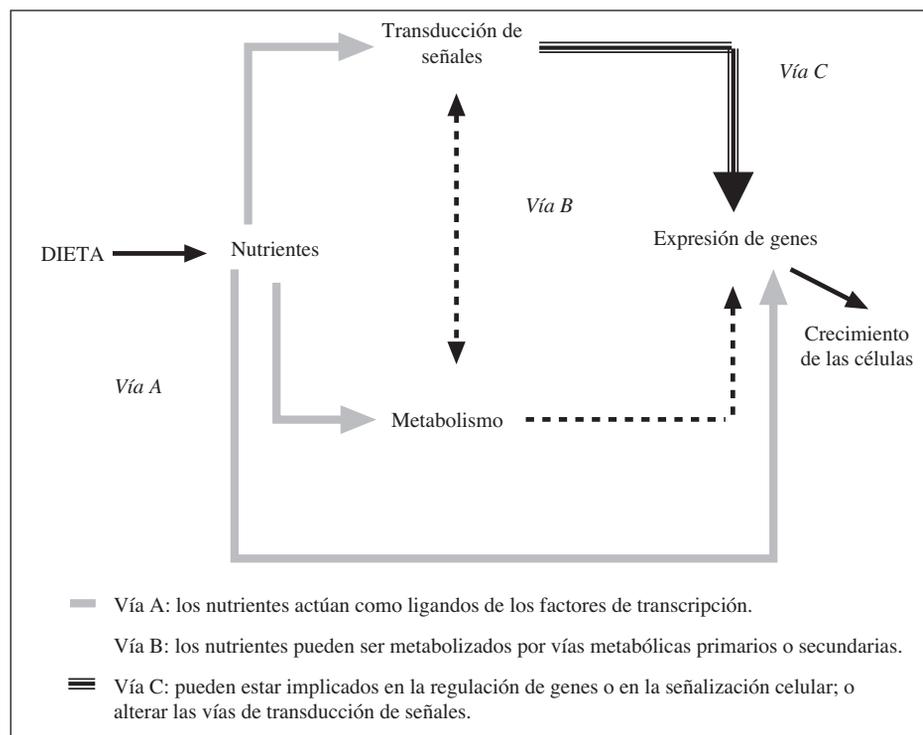


Fig. 2.—Destino y papel de los nutrientes en las células. Modificado de Kaput y cols.⁶

NAD está asociada con la actividad de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y es un cofactor para proteínas involucradas en la remodelación cromosómica⁷. Por otro lado, el proceso de remodelación cromosómica tiene consecuencias a corto y largo plazo para la regulación genética mediante reacciones como la acetilación de las histonas o la metilación del DNA que altera su acceso, y por tanto su regulación, en eucariotas⁶.

Algunas moléculas de la dieta pueden ser ligandos para receptores nucleares. Muchos, pero no todos los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos, están regulados por uno de los tres miembros de la familia de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR α , PPAR β , PPAR γ)⁶. Un hallazgo sorprendente fue que los ácidos grasos, palmítico (16:0), oleico (18:1 n6), y araquidónico (20:4 n6) y los eicoesanoídeos, 15-desoxi- Δ ^{12,14} prostaglandina J₂ y ácido 8-(S)hidroxieicosatetraenoico, eran ligandos para los PPARs⁸. Es decir, estos receptores nucleares actúan como sensores para los ácidos grasos. Los sensores de lípidos a menudo heterodimerizan con un receptor X retinoide (RXR), cuyo ligando se deriva de otro agente químico de la dieta, el retinol (vitamina A). Otros componentes de la dieta, tales como la genisteína, vitamina A, o la hiperforina, se unen directamente a los receptores nucleares y alteran la expresión genética. Algunos factores de transcripción son indirectamente regulados por los componentes de la dieta. Así, las proteínas de unión al elemento regulador del colesterol (SREBPs) son activadas por proteasas de segmentación, un suceso regulado por los niveles bajos de oxisteroles, la relación insulina/glucosa y los niveles de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)⁶.

La conversión metabólica de los diversos componentes de la dieta colabora como un mecanismo de control de la expresión génica⁹. El nivel de hormonas esteroideas, que derivan en último término del colesterol, es regulado por unos 10 pasos intermedios de la ruta biosintética de esteroides. Las rutas catabólicas influyen también en las concentraciones intracelulares de intermediarios y productos finales⁹. Así pues, la concentración de cualquier ligando dependerá de combinaciones específicas de alelos en genes que codifiquen proteínas de las rutas enzimáticas. El número de individuos heterocigóticos puede variar de una subpoblación respecto de otra lo que constituye un principio básico en la nutrigenómica.

Los componentes de la dieta pueden también afectar directamente a las rutas de transducción de señales. El té verde contiene polifenoles, como el 11-epigallocatequina-3-galato (EGCG), el cual inhibe la fosforilación de la tirosina del receptor Her-2/neu y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), por lo que se inhibe la vía de señalización del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI-3) \rightarrow Akt quinasa \rightarrow ruta NF- κ B^{6,10}. La activación de la ruta NF- κ B está asociada con algunas formas de cáncer de mama. La fosforilación del receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) está también inhibida por EGCG y sus deri-

vados. Algunos cereales como el arroz contienen inositol hexafosfato, capaz de inhibir la transformación celular inducida por el factor de crecimiento celular por sus acciones sobre la PI-3 quinasa¹⁰. El resveratrol, fenetil isotiocianato, genisteína, o los retinoides (vitamina A y sus metabolitos) también afectan a las rutas de señalización celular¹⁰.

El hecho de que algunos componentes de la dieta juegan un papel clave en la regulación de la expresión genética está fuera de dudas. El genoma humano es sensible al entorno nutricional, de forma que, algunos genes pueden modificarse en respuesta a los componentes de la dieta ya sean de origen vegetal o animal.

Variantes genéticas y enfermedad

La progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo con una enfermedad crónica debe producirse por cambios en la expresión o por diferentes actividades de proteína y enzimas. Dado que los componentes de la dieta son regularmente ingeridos y participan directa e indirectamente en la regulación de la expresión génica, un grupo de genes regulados por la dieta pueden estar involucrados en el inicio, progresión y severidad de la enfermedad^{1,6,11}. El ejemplo más claro de las interacciones entre genotipo y dieta en enfermedades crónicas es la diabetes tipo 2, una condición que frecuentemente ocurre en individuos obesos y sedentarios y en algunas minorías¹². Una vez diagnosticados de diabetes tipo 2, algunos individuos pueden controlar los síntomas incrementando la actividad física y reduciendo el consumo de calorías¹³, p. e., la expresión de la información genómica se modifica por el cambio de las variables del estilo de vida (p.e., la dieta). Otros individuos son difíciles de tratar mediante intervenciones y requieren tratamientos con fármacos. Muchas enfermedades crónicas no muestran la plasticidad del fenotipo vista en algunos casos de diabetes tipo 2; es decir, los síntomas no son reversibles después de algún evento iniciador. La remodelación de la cromatina y los cambios en la metilación del DNA inducidos por dietas desequilibradas con posibles mecanismos que contribuyen a la irreversibilidad de los cambios en la expresión génica. Sin embargo, las interacciones del genotipo con la dieta contribuyen a la incidencia y severidad de la obesidad, aterosclerosis, muchos tipos de cánceres, asma y otras enfermedades crónicas¹⁴.

Una aproximación al conocimiento de los mecanismos moleculares por los que la dieta altera la salud consiste en la identificación de genes regulados por la dieta y que causan o participan en el desarrollo de las enfermedades^{15,16}. Se trata de examinar la expresión de genes candidatos o grupos de genes que se modifican por la dieta, como hicieron de forma pionera Goodridge y cols.¹⁷. Muchos laboratorios caracterizan la expresión de genes candidatos en los diversos tejidos de animales de laboratorio sometidos a dietas variables y/o restricción calórica¹⁸. Las tecnologías del DNA y de los oligoarray han extendido esta aproximación a múltiples genes cuyos productos participan en las ru-

tas metabólicas^{19,20}. Los cambios en la expresión de genes están por tanto asociados con fenotipos y pueden ser explicados por variaciones genéticas en receptores nucleares, elementos *cis*-activos en promotores, o diferencias en el metabolismo que producen alteraciones en las concentraciones de ligandos transcripcionales. Así, López y cols. (2004) compararon el patrón de expresión de genes en el tejido adiposo de animales sometidos a una dieta estándar o rica en grasa mediante *differential display* y *microarrays*²⁰.

El estudio de la regulación de genes únicos o múltiples por la dieta requiere: 1) determinar las causas del cambio de expresión de cada gen; ¿cuál es o cuáles son los subgrupos de genes responsables de un fenotipo concreto? y 2) ¿es el patrón de expresión de genes único para ese genotipo? Las investigaciones sugieren que los sujetos tienen patrones de expresión de genes únicos en función de la dieta y del genotipo. Las diferencias individuales —cualitativas y cuantitativas— complican los intentos de encontrar patrones en la expresión de genes modificados por la dieta. Además, conocer la dieta de los sujetos es difícil, ya que ha de ser recordada y con frecuencia el recuerdo puede ser impreciso. Por otro lado, es poco factible poder controlar la dieta en estudios poblacionales de gran tamaño, por lo que la identificación de las interacciones entre la dieta y la expresión de genes es todo un reto. Una estrategia consiste en separar los factores de confusión en el análisis de los cambios inducidos por la dieta sobre los patrones de expresión génica en animales de laboratorio o humanos. También la presencia de una enfermedad puede considerarse una influencia ambiental que afecta al patrón de expresión de genes. Por ejemplo, la presencia de obesidad enmascara un *loci* adicional de diabetes tipo 2 en ratones C57BL/6 y BTBR¹². En concreto, la expresión del fenotipo de dos *loci* en interacción que modifican los niveles de glucosa e insulina de los ratones obesos. Así pues, se podrían predecir los cambios en la expresión génica debidos a la presencia o ausencia de enfermedad y los causados por diferencias en la dieta.

A partir de los estudios en animales de laboratorio se han identificado genes regulados de forma diferente según el tipo de dieta entre dos o más genotipos. Los genotipos de ratones son seleccionados basándose en su susceptibilidad a enfermedades causadas por la dieta. El criterio para identificar un gen candidato de enfermedad es: 1) los genes deben ser diferencialmente regulados por la dieta y/o 2) por el genotipo y 3) deben estar localizados en regiones cromosómicas [p.e., regiones del DNA (QTL)] asociadas a la enfermedad⁶. Las estrategias para la identificación de genes que causan enfermedades monogénicas²¹. Las estrategias para la identificación de genes que causan enfermedades crónicas en humanos han avanzado tras la identificación de genes que causan enfermedades monogénicas²¹. A la dificultad en la identificación de genes causantes de enfermedades crónicas se debe a diversos factores como el tamaño muestral (pequeño número de sujetos), bias en la selección del grupo control o en la estratificación de la población, datos sobreinter-

pretados, entre otros^{11,22}. No obstante, se está tratando de eliminar tales errores.

Por otro lado, en la complejidad de la interacción gen-ambiente intervienen múltiples factores: interacciones epigenéticas entre genes, interacciones dieta-genes, y la “historia ambiental”; los períodos largos de exposición a cambios en la dieta pueden alterar la expresión de la información genética⁶. La alimentación materna durante el embarazo ha estado ligada a las alteraciones de los fenotipos en animales de laboratorio y de granja. Así, la exposición de la madre a los diferentes nutrientes influye sobre la salud de la descendencia ya que los componentes de la dieta y xenobióticos pueden actuar sobre el genoma y alterar la expresión de los genes²³⁻²⁵.

Todos los humanos son idénticos en un 99,9% en lo que se refiere a la secuencia genética, sin embargo variaciones del 0,1% en la secuencia, ocasionan las diferencias en los fenotipos (pelo y color de piel, altura, peso, etc.) y una susceptibilidad individual para la enfermedad o para la salud. Las alteraciones en el fenotipo son resultado de diferencias en la expresión genética o de procesos moleculares alterados. Un ejemplo sorprendente y simple de cómo puede alterarse la expresión génica es un polimorfismo (SNPs) que modifica la tolerancia a la lactosa de la dieta (leche). Los mamíferos adultos pueden ser intolerantes a la lactosa. Una mutación ocurrida hace unos ~9.000 años en la población del norte de Europa permitió la expresión del gen de la lactasa (*LCH locus*) hasta la edad adulta. En este gen se presentan 11 polimorfismos agrupados en 4 haplotipos prevalentes (A, B, C, U) (>0,05%), un SNP C13910T localizado 14kb por encima del de la *LCH* está asociado con la tolerancia a la lactosa²⁶. Se piensa que este polimorfismo altera las interacciones de la proteína reguladora de DNA controlando la expresión del gen²⁶. El haplotipo A que confiere tolerancia a la lactosa tiene una frecuencia del 86% en la población europea del norte, pero sólo 36% en la población del sur de Europa. La persistencia de esta variante en las poblaciones puede conferir una serie de ventajas entre las que se incluyen una mejor nutrición, prevención de la deshidratación y una mejor absorción del calcio. Otros SNPs reguladores (rSNPs) en promotores pueden jugar un papel en la regulación de la expresión de genes⁶.

Nutrición individual según el genotipo

Una intervención dietética basada en un conocimiento de los requerimientos nutricionales, y en el genotipo (p. e., “una nutrición individualizada”) es la óptima para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas (fig. 3). Esta afirmación es obvia para las deficiencias nutricionales tales como el escorbuto, el beriberi o el daño potencial de la fenilalanina de la dieta en la fenilcetonuria. Menos evidentes son los tratamientos para ~50 enfermedades genéticas en humanos causadas por variantes de enzimas²⁷. Al menos un tercio cursan con un aumento de la k_m para una coenzima, lo que resulta en una menor tasa de reacción.

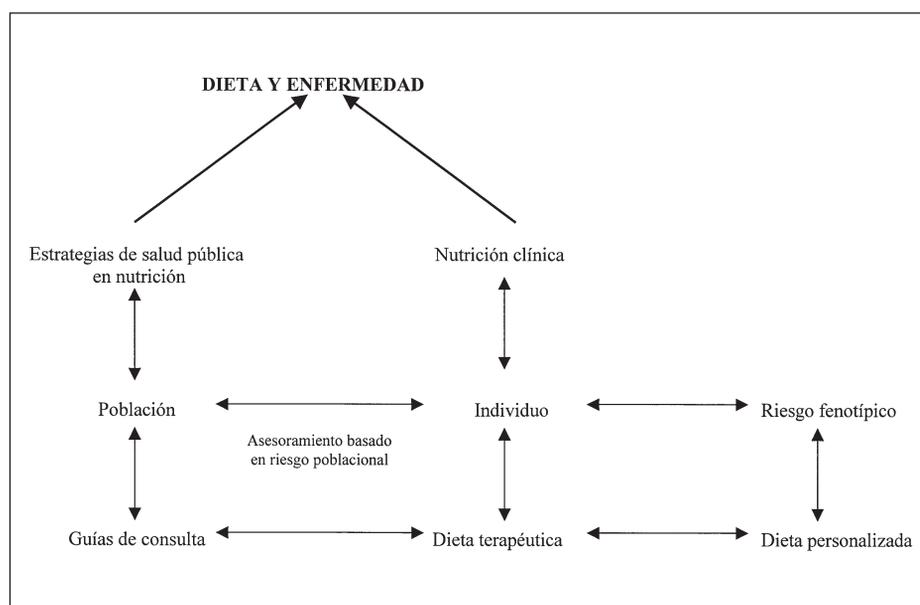


Fig. 3.—Relaciones entre dieta-enfermedad: hacia una dieta personalizada. Modificado de Gibney y cols.⁴³

Ames y cols.,²⁷ propusieron la “hipótesis de la k_m ”, para describir los efectos de los polimorfismos en la actividad enzimática. Las concentraciones intracelulares de coenzimas deben incrementarse a través de dosis altas de las correspondientes vitaminas, que restaurarán parcialmente la actividad enzimática y mejorarán el fenotipo. Modificar las concentraciones de sustrato debe ser también una aproximación general para evitar un descenso en la unión del coenzima o menores actividades enzimáticas causadas por el SNP. Ames y cols.²⁸ han establecido una página web titulada “km Mutants” (<http://www.kmmutants.org/>), que resume la información nutricional para un gran número de enzimas que requieren coenzimas.

La intervención dietética directa para la prevención o el tratamiento de alguna enfermedad crónica es inherentemente más difícil, ya que múltiples genes interactúan entre sí y con las variables ambientales contribuyendo a la etiología de la enfermedad. Identificar los genes que contribuyen mayoritariamente al inicio o progresión de las enfermedades crónicas y entender su regulación a través de los componentes de la dieta es un paso necesario. Un número de estudios de asociación de la dieta con genes candidatos de enfermedad parece mostrar la idoneidad de este acercamiento con respecto a diversas enfermedades.

Hipertensión. La cantidad de angiotensina circulante (ANG) está asociada con incrementos en la presión sanguínea. Un SNP, llamado AA, en la posición del nucleótido -6 del gen de la AGN está relacionado con el nivel de AGN circulantes. Un gran porcentaje (~60%) de los americanos africanos tienen la variante AA, y el resto son heterocigóticos (AG) para esta posición²⁹. Los individuos con el genotipo AA que siguen en su ingesta las pautas del programa “Aproximaciones Dietéticas para Detener la Hipertensión” (DASH)

muestran una reducción de la presión sanguínea, pero la misma dieta fue menos efectiva en la reducción de la presión sanguínea en individuos con el genotipo GG.

Enfermedad cardiovascular. La apolipoproteína A1 (ApoA1) juega un papel central en el metabolismo lipídico y en el desarrollo de enfermedad coronaria. El cambio de una guanina por una adenina (A-G) en el promotor del gen APOA1 está asociado con un incremento de las concentraciones del colesterol-HDL, mientras que el alelo A se relaciona con menores niveles de colesterol-HDL³⁰. Por ejemplo, las mujeres que ingieren de forma preferente ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) sobre ácidos grasos saturados (SF) y monoinsaturados (MUFA) tienen mayores niveles de HDL. El efecto del tipo de grasa es muy significativo en hombres sobre todo cuando se considera también el consumo de alcohol y el tabaquismo. Los individuos con partículas de LDL densas y pequeñas (fenotipo B) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades coronarias en aquellos individuos que muestran partículas de LDL mayores y menos densas (fenotipo A)^{31,32}. En un estudio clásico del entrecruzamiento de genes, Krauss y cols.^{31,32} muestran que los patrones de LDL están influenciados por las dietas bajas en grasas. Treinta y ocho hombres que mostraban el fenotipo A de LDL fueron asignados de una dieta de un 32% grasa a una dieta que contenía un 10% de grasa. Doce de estos 38 mostraron un fenotipo B de LDL después de 10 días en la dieta baja en grasa³³, sugiriendo que para esos 12, la dieta baja en grasa no era beneficiosa. Los resultados sugieren la existencia de tres genotipos distintos. Dos genotipos dan lugar al fenotipo A o el B y un tercer genotipo que ocasiona el fenotipo A cuando los individuos siguen una dieta de contenido medio en grasa (32%), pero el fenotipo B cuando ingie-

ren menor cantidad de grasa (10%), un resultado que puede ser explicado por las interacciones entre el genotipo y la dieta.

Obesidad. Los estudios realizados en modelos animales han permitido identificar algunos genes relacionados con la obesidad basados en el genotipo de animales genéticamente obesos. Alternativamente, se han realizado estudios de barrido del genoma completo o de marcadores que flanquean genes candidatos, donde se han identificado regiones cromosómicas que contienen genes relacionados con la obesidad³⁴⁻³⁷. Hay casos de obesidad monogénica en los que una mutación en un único gen puede ser responsable de la obesidad del sujeto, como sucede con los genes de la leptina y de su receptor, la proopiomelanocortina (POMC) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R). Las mutaciones en el gen de la MC4R se presentan en un 2-4% de los casos de obesidad humana severa³⁸. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial. La herencia genética a través de genes específicos puede influir en la regulación del apetito (leptina, grelina, receptores de melanocortina, de NPY), la termogénesis y el metabolismo energético (ADRB2, ADRB3, UCP's,...), así como en diferentes procesos incluyendo la adipogénesis (PPAR, RXR, adiponectina...). Hay variantes genéticas que parecen interactuar con la dieta de los sujetos. Así, los individuos portadores de la mutación Gln27Glu del gen ADRB2 o del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 que presentan además una ingesta elevada de carbohidratos poseen mayor riesgo relativo de obesidad^{39,40}.

Cáncer. La metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un gen clave en las reacciones de metila-

ción. Varios laboratorios han publicado que el polimorfismo C667T (Ala a Val), causa una disminución de la actividad enzimática y está inversamente asociado con la presencia de cáncer colorrectal⁴¹ y leucemia linfocitaria aguda. Una ingesta baja de folato, vitamina B₁₂, vitamina B₆ o metionina se asocia también con un mayor riesgo de cáncer entre aquellos con el genotipo MTHFR TT. Además, algunas mutaciones de MTHFR están implicadas en el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁴².

Conclusión

Los recientes avances en el campo de la farmacogenómica subrayan la importancia de las interacciones genotipo X ambiente, mostrando que las variaciones genéticas individuales en las poblaciones humanas pueden afectar a la eficacia de los fármacos y a la severidad de los efectos indeseables⁴³. Por esta razón, las compañías farmacéuticas están incorporando el genotipo como parte de su ruta clínica para diseñar fármacos seguros (toxicidad) y eficaces. Este concepto de la medicina "personalizada" se está ahora extendiendo al campo de la nutrición (fig. 4). Se acepta que los nutrientes (p.e., macronutrientes, micronutrientes) e incluso los antinutrientes alteran los procesos moleculares tales como la estructura del DNA, la expresión genética, y el metabolismo, y cada uno a su vez puede alterar el inicio de la enfermedad, su desarrollo o progresión. Las variaciones genéticas individuales pueden alterar el modo en que los nutrientes son asimilados, metabolizados, almacenados, o excretados por parte del organismo. Las mismas herramientas y métodos usados en farmacogenómica (análisis de SNP, perfiles de expresión genética, proteómica, metabolómica, y bioinformática) están siendo

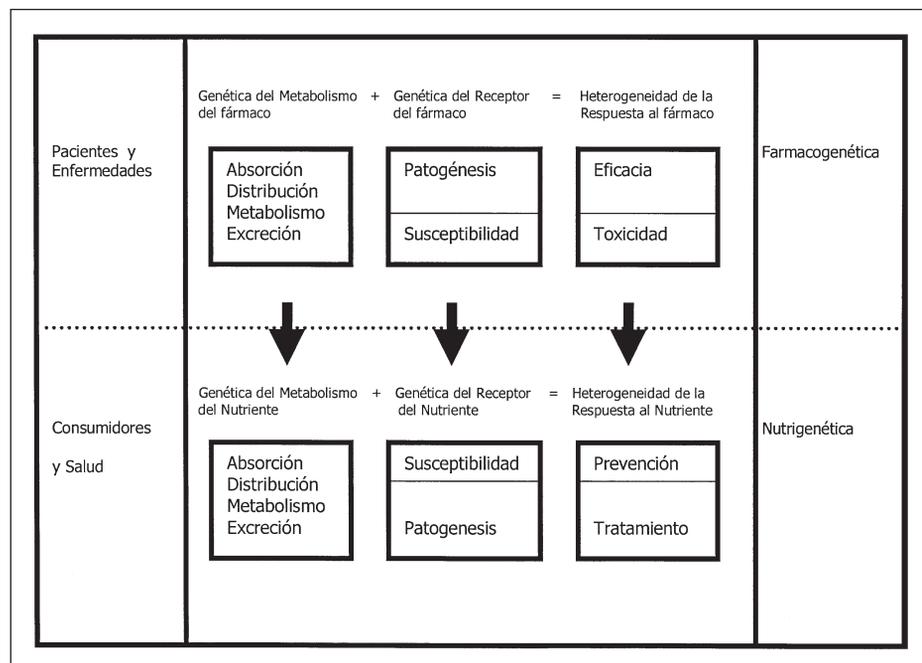


Fig. 4.—La nutrigenética espejo de la farmacogenética. Modificado de Gillies y cols.²

utilizados para examinar las respuestas individuales a la alimentación. El progreso de la nutrigenómica y nutrigénica estará ligado a la utilización de dietas personalizadas para retrasar el inicio de la enfermedad y optimizar el mantenimiento de la salud humana.

Referencias

- Daniel H: Genomics and proteomics: importance for the future of nutrition research. *Br J Nutr* 2002, 87 (Supl.2):S305-11. Review.
- Gillies PJ: Nutigenomics: the rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003, 103 (12 Supl. 2):S50-5.
- Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG: Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:14853-8.
- Troost E, Hold GL, Smith MG, Chow WH, Rabkin CS, McColl KE, El-Omar EM: The role of interleukin-1beta and other potential genetic markers as indicators of gastric cancer risk. *Can J Gastroenterol* 2003, 17(Supl. B):8B-12B.
- Stover PJ: Nutritional genomics. *Physiol Genomics* 2004, 16:161-5.
- Kaput J, Rodríguez RL: Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004, 15:16:166-77.
- Lin SJ, Guarente L: Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator of transcription longevity and disease. *Curr Opin Cell Biol* 2003, 15:241-6.
- Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM: Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001, 56:239-63.
- Nobel S, Abrahmsen L, Oppermann U: Metabolic conversion as a pre-receptor control mechanism for lipophilic hormones. *Eur J Biochem* 2001, 268(15):4113-25.
- Dong Z: Effects of food factors on signal transduction pathways. *Biofactors*, 2000, 12:17-28.
- Ordovas JM: The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. Chadwick R: Nutrigenomics, individualism and public health. *Proc Nutr Soc* 2004, 62:161-6.
- Stoehr JP, Nadler ST, Schueler KL, Rabaglia ME, Yandell BS, Metz SA, Atie AD: Genetic obesity unmasks nonlinear interactions between murine type 2 diabetes susceptibility loci. *Diabetes* 2000, 49:1946-54.
- Arab L: Individualized nutritional recommendations: do we have the measurements needed to assess risk and make dietary recommendations? *proc Nutr Soc* 2004, 63: 167-72.
- Willett WC: Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002, 296:695-8.
- McCarthy JJ, Hilfiker R: The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat Biotechnol* 2000, 18(5):505-8.
- Muller M, Kersten S: Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003, 4:315-22.
- Morris SM Jr, Nilson JH, Jenkin Ra, Winberry LK, McDevitt MA, Goodridge AG: Molecular cloning of gene sequences for avian fatty acid synthase and evidence for nutritional regulation of fatty acid synthase mRNA concentration. *J Biol Chem* 1982, 257:3225-9.
- Moreno-Aliaga MJ, Marti A, García-Foncillas J, Martínez A: DNA hybridization arrays: a powerful technology for nutritional and obesity research. *Br J Nutr* 2001, 86:119-22.
- López IP, Milagro FI, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, De Miguel C: Gene expression changes in rat white adipose tissue after a high-fat diet determined by differential display. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 21:318(1):234-9.
- López IP, Marti A, Milagro FI, Zulet MdMde L, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, De Miguel C: DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res* 2003, 11(2):188-94.
- Farooqui IS, O'Rahilly S: Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res* 2004, 59:409-424.
- Loktionov A: Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *J Nutr Biochem* 2003, 14:426-51.
- Sing CF, Stengard JH, Kardia SL: Genes, environment, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23(7):1190-6.
- Verdich C, Sorensen TIA: Nutrient-gene interactions in the control of obesity? in Functional foods, ageing and degenerative disease. Edited by C Remacle and B Reusens. CRC Boca Raton (2004).
- Marti A, Martínez JA: Genetics of obesity: Gene x Nutrient Interactions in *J Vitami Nutr Res* 2004, In press.
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela L: Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002, 30(2):233-7.
- Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA: High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased k(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms *Am J Clin Nutr* 2002, 75:616-58.
- Elson-Schwab I, Poedjosoedarmo K, Ames BN. KmMutants.org [Online]. Children's Hospital Oakland Research Institute. <http://www.kmmutants.org> (update 19 august 2002).
- Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM, Ard JD, Mortensen RM, Mitchell SR, Conlin PR, Kesari M: Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001, 19(11):1949-56.
- Ordovas JM: HDL genetics: candidate genes, genome wide scans and gene-environment interactions. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002, 16:273-81.
- Krauss RM, Dreon DM: Low-density-lipoprotein subclasses and response to a low-fat diet in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1995, 62:478S-487S.
- Krauss RM: Dietary and genetic effects of LDL heterogeneity. *World Rev Nutr Diet* 2001, 89:12-22.
- Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM: A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:411-8.
- Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C: The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005, 13:381-490.
- Ochoa MC, Marti A, Martínez JA: Obesity studies in candidate genes. *Med Clin (Barc)* 2004, 122:542-551.
- Hebebrand J, Friedel S, Shauble N, Geller F, Hinney A: Perspective: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev* 2003, 4:139-146.
- Moreno-Aliaga MJ, Santos JL, Marti A, Martínez JA: Does weight loss prognosis depend on genetic make up? *Obes Rev* 2004, 6:155-168.
- Marti A, Corbalan MC, Forga L, Martínez JA, Hinney A, Hebebrand J: Presence of new mutation in the melanocortin-4 receptor in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27:385-388.
- Martínez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martínez-González MA: Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr* 2003, 133:2549-2554.
- Marti A, Corbalán MS, Martínez-González MA, Forga L, Martínez JA: CHO intake alters obesity risk associated with Pro12Ala polymorphism of PPARgamma gene. *J Physiol Biochem* 2002, 58:219-220.
- Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, Morgan G: Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:12810-5.
- Kostulas K, Crisby M, Huang WX, Lannfelt L, Hagenfeldt L, Eggertsen G, Kostulas V, Hillert J: A methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest* 1998, 28:285-9.
- Gibney MJ, Gibney ER: Diet, genes and disease: implications for nutrition policy. *Proc Nutr Soc* 2004, 63:491-500.
- Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martínez JA: Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28(Supl. 3):S29-36.

Original

Nutritional risks and colorectal cancer in a portuguese population

P. Ravasco*, I. Monteiro-Grillo*^{***}, P. Marqués Vidal* y M.^a E. Camilo*

*Unit of Nutrition and Metabolism, Institute of Molecular Medicine of the Faculty of Medicine of the University of Lisbon, Avenida Prof. Egas Moniz 1649-028 Lisboa, Portugal. p.ravasco@fm.ul.pt

**Radiotherapy Department of the Santa Maria University Hospital, Avenida Prof. Egas Moniz 1649-035 Lisboa, Portugal and Unit of Nutrition and Metabolism, Institute of Molecular Medicine of the Faculty of Medicine of the University of Lisbon, Avenida Prof. Egas Moniz 1649-028 Lisboa, Portugal. imonteiro.grillo@hsm.min-saude.pt

Abstract

Background: Food and nutrition as major causes of colorectal cancer (CRC) are still debatable.

Aim of the Study: This cross-sectional study in a Portuguese population aimed to characterize and identify "high-risk" diets/life-styles and explore their associations with colorectal cancer.

Methods: In 70 colorectal cancer patients and 70 sex, age-matched subjects without cancer history, we evaluated: diet history and detailed nutrient intake (DIET-PLAN5 2002, UK), alcohol (amount, type, years), smoking (number packages/year, years), physical activity, co-morbidities and body mass index. Age-adjusted Relative Risks were calculated, Proportional Hazards models adjusted the analysis for multiple risk factors.

Results: Smoking was a risk factor (1.90). Increased colorectal cancer risk regarding the lowest vs the highest intake quartile emerged for: vitamin B12 (3.41), cholesterol (3.15), total fat (2.87), saturated fat (1.98), animal protein (1.95), energy (1.85), alcohol (1.70), iron (1.49), refined carbohydrates (1.39). Reduced colorectal cancer risk for the highest vs the lowest intake quartile was found for: n-3 fatty acids (0.10), insoluble fiber/folate (0.15), flavonoids/vitamin E (0.25), isoflavones/ β -carotene (0.30), selenium (0.36), copper (0.41), vitamin B6 (0.46).

Conclusion: Our results corroborated well-established risk factors and identified emergent nutrients. Prolonged excessive intake of macronutrients and some micronutrients concurrent with marked deficits of fiber and protective compounds were dominant in colorectal

RIESGOS NUTRICIONALES Y CÁNCER COLORRECTAL EN UNA POBLACIÓN PORTUGUESA

Resumen

Antecedentes: Se sigue debatiendo el que los alimentos y la nutrición sean causas principales en el cáncer colorrectal (CCR).

Objetivo del estudio: Este estudio transversal en una población portuguesa tenía como objetivo caracterizar e identificar las dietas/estilos de vida de "riesgo elevado" y explorar sus asociaciones con el cáncer colorrectal.

Métodos: En 70 pacientes con cáncer colorrectal y en 70 individuos sin antecedentes de cáncer, emparejados por edad y sexo, evaluamos: los antecedentes dietéticos y la ingestión detallada de nutrientes (DIETPLAN5 2002, RU), alcohol (cantidad, tipo, años), tabaquismo (número de paquetes/año, años), la actividad física, las enfermedades concomitantes, y el índice de masa corporal. Se calcularon los riesgos relativos ajustados por edad, y los modelos de riesgos proporcionales ajustaron el análisis para múltiples factores de riesgo.

Resultados: El tabaquismo fue un factor de riesgo (1,90). Destacaba un riesgo aumentado para cáncer colorrectal con respecto a los cuartiles de ingestión inferior frente al superior para: vitamina B12 (3,41), colesterol (3,15), grasa total (2,87), grasa saturada (1,98), proteína animal (1,95), energía (1,85), alcohol (1,70), hierro (1,49), carbohidratos refinados (1,39). Se halló un riesgo disminuido para cáncer colorrectal con respecto al cuartil de ingestión superior frente al inferior para: ácidos grasos n-3 (0,10), fibra insoluble/folatos (0,15), flavonoides/vitamina E (0,25), isoflavonas/ β -caroteno (0,30), selenio (0,36), cobre (0,41), vitamina B6 (0,46).

Conclusiones: Nuestros resultados corroboraban los factores de riesgo bien establecidos e identificaron nuevos nutrientes. La ingestión excesiva prolongada de macronutrientes y algunos micronutrientes concomitantemente con deficiencias marcadas de fibra y componentes protectores eran dominantes en el cáncer colorrectal y más significativos que el alcohol y el tabaquismo. La in-

Correspondence: Paula Ravasco
Unidade de Nutrição e Metabolismo
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina de Lisboa
Avda. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa (Portugal)
E-mail: p.ravasco@fm.ul.pt

Recibido: 21-IX-2004.

Aceptado: 15-XI-2004.

cancer and more significant than alcohol and smoking. The interaction diet- colorectal cancer is consistent and the relevance of new nutrients is emerging.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:165-172)

Key words: *Colorectal cancer. Risk factors. Diet. Nutrients. Alcohol. Tobacco.*

Introduction

Dietary epidemiology worldwide ascribes the incidence of about a third of cancers to nutritional factors^{1,2}; their identification in different geographical areas is a priority since about 50% of cancers are estimated to be preventable by adequate nutrition and body weight, regular physical activity and tobacco abstention^{1,3}. Notwithstanding individual genetics, nutrient-gene interactions and nutrient-modulated gene expression may further explain cancer incidence and progression^{4,7}.

For colorectal cancer (CRC) some nutritional components are putatively accepted as risk factors, e.g. refined carbohydrates⁸ and lipids⁹, whereas protein and alcohol are still controversial¹⁰⁻¹⁴; conversely, other nutrients are regarded as protectors, e.g. insoluble fiber^{15,16} and micronutrients¹⁷⁻¹⁹.

The increasing incidence of colorectal cancer (CRC) in Portugal calls for objective dietary epidemiological data. Thus, our main purpose was to address this issue and investigate potential indicative patterns with both clinical and Public Health relevance. This study aimed to characterize and identify the prevalence of high-risk life-styles and diet patterns, based on detailed food composition analysis in all classical and recently identified bioactive food constituents, and their associations with colorectal cancer.

Materials and methods

This cross-sectional study approved by the University Hospital Ethics Committee was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 1983, and designed to characterize and identify the prevalence of high-risk life-styles and diet patterns and their associations with colorectal cancer. All participants gave their informed consent and individual data were registered in forms pre-conceived for statistical analysis.

Subjects

Between July 2000 and January 2002, all consecutive ambulatory patients with CRC referred to the Radiotherapy Department (n = 70) were considered eligible. For every patient the clinical and CRC family history, and co-morbidities were registered. Diagnosis was established by histology and imaging methods, according to the TNM classification (American Joint Committee on Cancer)²⁰. The control population was recruited at community health centers or amongst administrative/technical hospital staff, and consisted of 70 randomly selected subjects without any cancer history, matched for sex and age, the latter stratified in 5-year intervals;

teracción dieta-cáncer colorrectal es coherente y emerge la relevancia de nuevos nutrientes.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:165-172)

Palabras clave: *Cáncer colorrectal. Factores de riesgo. Dieta. Nutrientes. Alcohol. Tabaco.*

only subjects with no reported recent weight changes or dietary restrictions were included.

Life-styles and nutritional status

Height was obtained with a stadiometer and weight was determined with a calibrated floor Jofre® scale. Body mass index (BMI) was calculated and categorized as severe malnutrition (≥ 16 kg/m²), malnutrition ($> 16-19$ kg/m²), adequate ($\geq 20-25$ kg/m²), overweight ($> 25-30$ kg/m²), stage 1 obesity ($> 30-35$ kg/m²), stage 2 obesity ($> 35-40$ kg/m²) and stage 3 obesity (> 40 kg/m²)²¹. Jackson's questionnaire categorized physical activity level in a 0 to 7 scale, ranging from "did not perform any regular intense physical exercise or leisure activity" to "did perform regular intense physical exercise"²². According to the previous and present smoking habits, subjects were defined as non-smokers (never or occasional consumption) or smokers (regular consumption >10 years even if not currently consuming); number of packages per day, duration of consumption (years) and the total number of packages per year was calculated.

Dietary pattern

The diet history method (including alcohol consumption) comprising a 24-hour recall food questionnaire, a food frequency questionnaire and a 72-hours diet diary (2 week days and 1 weekend day)^{23,24} was always used; the same registered research dietician (PR) interviewed all subjects who were also questioned on the use of dietary supplements. The software DIETPLAN version 5 for Windows (Forestfield software Ltd 2002, Horsham, UK) was used to analyze nutrient contents of foodstuffs and meals. In what concerns alcohol consumption, the duration (years), type of alcoholic beverages and intake frequency were registered, the usual intake amounts were quantified by using photographic models²⁵, and the total alcohol intake was calculated (expressed in grams per day). Total nutrient and alcohol intake were compared with the Dietary Recommended Intake (DRI)^{26,27}; for flavonoids or isoflavones, lacking established DRI, comparisons were based on median intakes and the average content of rich dietary sources. Nutritional intake analysis comprised the foods/nutrients classically associated with CRC and "new" components, whose relevance has been recently suggested *in vitro*.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, USA) and EPI-Info 2000 (CDC,

Atlanta, USA). Parametrical (Students't) and non-parametrical (Wilcoxon) tests determined differences in nutritional status and life-style variables between cases and controls. Correlations were assessed by Spearman rank method. For both food and total nutrient intake, subjects were categorized according to quartiles of intake. We used relative risk as a measure of association, defined as the incidence of CRC in each food intake quartile, divided by the corresponding rate among the subjects on the lowest quartile. Age-adjusted relative risks were calculated after stratification according to 5-year categories. Proportional hazards models were used to adjust for multiple risk factors simultaneously (age, BMI, CRC family history, tobacco, physical activity, co-morbidities). In addition stratified analyses were conducted to determine whether the influence of nutritional intake was modified by other risk factors for CRC. All P values are two-sided. To evaluate the influence of measurement error on our findings, we used a correction procedure that adjusts the relative risks and confidence intervals to account for errors in assessing nutritional intake²⁸. For all statistics, significance was accepted at the 5% probability level.

Results

Characteristics of the study population are shown in table I; subjects with type II diabetes *mellitus* and/or hypertension were just treated with drug therapy and did not follow any specific diet. There was an overall trend associating a lower BMI to higher level of physical activity ($p = 0.09$) though the latter was unrelated to CRC risk. In what concerns smoking there were 29 current smokers amongst CRC patients and 8 amongst controls, all female patients and controls were non-smokers; there was a smoking-associated relative risk of 1.90 (1.86-1.97). None of the participants was taking nutritional supplements.

Age-adjusted and multivariate analyses showed that both the diet pattern and the intake of specific nutrients were strongly associated with the incidence of CRC, in the highest as compared with the lowest quartile, tables II, III and IV. In multivariate analyses, each increment of 4 servings per week of red meat, smoked salted pork products and 100g of alcohol corresponded to an increased relative risk of 1.29 (95% CI: 1.21-1.34). In what concerns nutrients, each increment of at least 50% in the weekly intake of protein, total fat, satura-

Table I
Characteristics of the study population

Parameters	Cases	Controls	Significance
Age - M \pm SD (limits)	62 \pm 13 (33-80)	61 \pm 14 (34-83)	NS
Type II diabetes mellitus - n (%)	28 (40)	0 (0)	0.04
Hypertension - n (%)	41 (58)	7 (10)	0.04
CRC family history - n (%)	10 (14)	11 (16)	NS
Regular physical activity - n (%)	8 (11)	19 (27)	0.05
BMI (M \pm SD)	25 \pm 4	23 \pm 5	NS
Smokers - n (%)	29 (90)	8 (25)	0.01

M \pm SD: mean \pm standard deviation; BMI: body mass index (kg/m²); NS: not significant.

Table II
Relative risks of CRC according to food intake

Food components	Quartile of intake				Age-adjusted RR	Multivariate RR	P value for trend
	1	2	3	4			
Red meat [†]	3	5	8	13	2.80 (2.75-2.92)	2.85 (2.76-2.90)	0.0001
Smoked salted pork products [†]	0	2	4	7	2.10 (1.98-2.22)	2.20 (2.02-2.32)	0.001
Refined cereal products [†]	6	10	20	30	1.70 (1.55-1.79)	1.79 (1.65-1.78)	0.003
Alcohol [†]	28	160	310	450	1.60 (1.58-1.69)	1.70 (1.61-1.78)	0.003
Fish*	3	6	9	14	0.21 (0.15-0.23)	0.19 (0.14-0.22)	0.0001
Green leafy vegetables*	5	9	17	28	0.25 (0.19-0.32)	0.23 (0.18-0.31)	0.0001
Fruits*	5	7	14	22	0.31 (0.21-0.41)	0.29 (0.15-0.35)	0.0001
Whole grain cereals*	6	9	17	29	0.33 (0.25-0.40)	0.32 (0.25-0.40)	0.0001
Legumes*	1	2	4	7	0.41 (0.27-0.50)	0.39 (0.26-0.43)	0.06
Dairy products*	4	8	13	21	0.52 (0.45-0.58)	0.50 (0.45-0.57)	0.07

* Denotes intake inversely associated with CRC risk; [†] denotes intake positively associated with CRC risk. Food components are expressed as servings/week; alcohol intake is expressed as grams/day. RR denotes relative risk (confidence interval); multivariate risks have been adjusted for age (in 5-year categories), BMI (in quartiles), CRC in a parent/sibling (yes or no), smoking status (0, 1 to 25, 26 to 45 or > 45 pack-years), regular vigorous exercise (≥ 1 vs <1 day per week), co-morbidities (yes or no).

Table III
Relative risks of CRC according total macronutrient intake

Food components	Quartile of intake				Age-adjusted RR	Multivariate RR	P value for trend
	1	2	3	4			
Energy (kJ)	6715	8954	13435	17912	1.80 (1.75-1.84)	1.85 (1.80-1.91)	0.01
Macronutrients							
Cholesterol (mg)	208	398	836	1662	3.00 (2.96-3.06)	3.15 (3.10-3.20)	0.001
Fat (%kcal)	10	32	47	55	2.80 (2.76-2.84)	2.87 (2.83-2.92)	0.002
Fat (g)	160	648	809	955	2.51 (2.47-2.55)	2.53 (2.48-2.58)	0.003
Saturated fat (%kcal)	3	12	20	30	1.90 (1.85-1.95)	1.98 (1.93-2.05)	0.004
Animal protein (g)	50	66	100	200	1.90 (1.86-1.95)	1.95 (1.91-1.98)	0.01
Saturated fat (g)	48	256	642	1284	1.71 (1.65-1.75)	1.74 (1.70-1.79)	0.004
Refined carbohydrate (g)	33	59	89	179	1.30 (1.26-1.35)	1.39 (1.35-1.44)	0.01
N-3 fatty acids (%kcal)	0	0.2	0.5	1	0.11 (0.06-0.15)	0.10 (0.05-0.14)	0.0001
Insoluble fiber (g)	2	15	21	30	0.16 (0.08-0.19)	0.15 (0.09-0.19)	0.002
Vegetable protein (g)	3	10	17	25	0.48 (0.42-0.54)	0.45 (0.40-0.49)	0.04

RR denotes relative risk (confidence interval); multivariate risks have been adjusted for age (in 5-year categories), BMI (in quartiles), CRC in a parent/sibling (yes or no), smoking status (0, 1 to 25, 26 to 45 or >45 pack-years), regular vigorous exercise (≥ 1 vs <1 day per week), co-morbidities (yes or no); NA: not applicable.

Table IV
Relative risks of CRC according to total micronutrient intake

Food components	Quartile of intake				Age-adjusted RR	Multivariate RR	P value for trend
	1	2	3	4			
Micronutrients							
Vitamin B12 (μg)	3	5	10	16	3.30 (3.27-3.35)	3.41 (3.38-3.47)	0.001
Iron (mg)	9	19	32	56	1.42 (1.38-1.46)	1.49 (1.45-1.53)	0.001
Sodium (mg)	2470	3293	4940	9880	1.01 (0.90-1.09)	1.15 (1.10-1.19)	0.06
Folate (μg)	86	115	174	347	0.17 (0.13-0.20)	0.15 (0.11-0.19)	0.0001
Vitamin E (mg)	1	5	9	16	0.26 (0.20-0.31)	0.25 (0.20-0.30)	0.03
Flavonoids	12	18	32	50	0.27 (0.19-0.31)	0.25 (0.21-0.29)	0.001
β -Carotene (μg)	228	304	456	912	0.32 (0.28-0.35)	0.30 (0.27-0.36)	0.02
Isoflavones	5	8	12	20	0.33 (0.29-0.39)	0.30 (0.26-0.34)	0.001
Selenium (μg)	12	18	32	50	0.38 (0.33-0.42)	0.36 (0.29-0.40)	0.001
Copper (mg)	0.5	0.8	1	2	0.42 (0.35-0.46)	0.41 (0.38-0.46)	0.01
Vitamin B6 (mg)	0.5	0.6	1	2	0.45 (0.39-0.49)	0.43 (0.37-0.47)	0.02
Vitamin C (mg)	30	60	75	120	0.73 (0.68-0.76)	0.70 (0.65-0.77)	0.06
Calcium (mg)	312	425	690	1250	0.80 (0.73-0.84)	0.79 (0.72-0.84)	0.06

RR denotes relative risk (confidence interval); multivariate risks have been adjusted for age (in 5-year categories), BMI (in quartiles), CRC in a parent/sibling (yes or no), smoking status (0, 1 to 25, 26 to 45 or > 45 pack-years), regular vigorous exercise (≥ 1 vs < 1 day per week), co-morbidities (yes or no); NA: not applicable.

ted fat, cholesterol, refined carbohydrates, iron, vitamin B₁₂, sodium and alcohol corresponded to an increased relative risk of 1.53 (95% CI: 1.47-1.59). Conversely, the increment of 4 servings per day of green leafy vegetables, fruits and fish corresponded to a decreased relative risk of 0.35 (95% CI: 0.29-0.41). Each increment of at least 50% in the weekly intake of n-3 fatty acids, insoluble fiber, vitamin E, flavonoids, isoflavones, β -carotene, folate and selenium corresponded to a decreased relative risk of 0.31 (95% CI: 0.26-0.37). Further nutrient analysis in patients identified several differences between current intake and the DRI, tables V and VI. The median intake of flavonoids and isoflavones was al-

so significantly lower ($p = 0.001$) than the comparison value. Nutritional intake of controls was comparable to DRI.

Discussion

Nutrition is a putative though controversial risk factor for CRC. This prospective study thoroughly investigated epidemiological data previously unknown in Portugal. The diet of "healthy subjects" was indeed similar to the Mediterranean pattern^{1,29,30}, unlike CRC patients' monotonous and unbalanced diet, characterized by high risk nutritional deficits and surpluses. Patients' diet was characterized by frequent and ex-

Table V
Nutrient intake and DRI for males

<i>Nutrients</i>	<i>Healthy subjects</i>	<i>Patients</i>	<i>DRI</i>	<i>Patients vs DRI (P value)</i>
Energy (kJ)	8623 (5439-10531)	11589 (10565-26869)	9623	0.01
Alcohol (g)	20 (11-29)	98 (56-455)	24	0.001
Macronutrients				
Protein (g)	63 (18-82)	120 (29-200)	54	0.001
Fat (% energy)	26 (14-39)	45 (33-55)	30	0.05
Saturated fat (% energy)	9 (4-21)	19 (12-29)	10	0.02
Cholesterol (mg)	205 (100-356)	447 (328-589)	300	0.03
N-3 fatty acids (% energy)	1.5 (0.3-2.5)	0.2 (0-0.8)	1	0.001
Refined carbohydrate (g)	29 (20-35)	89 (42-124)	30	0.001
Insoluble fiber (g)	20 (16-60)	6 (4-19)	25	0.001
Micronutrients				
Vitamin E (mg)	14 (10-19)	4 (2-7)	15	0.001
β-Carotene (μg)	856 (550-965)	355 (223-489)	900	0.01
Vitamin B6 (mg)	2 (1.1-2.3)	0.5 (0.2-1.1)	1.7	0.02
Vitamin B12 (μg)	2.1 (1.5-3.2)	6 (4.5-8.3)	2.4	0.001
Folate (μg)	380 (256-489)	113 (95-195)	400	0.002
Vitamin C (mg)	84 (70-145)	40 (31-65)	90	0.06
Sodium (mg)	2112 (1450-2899)	2764 (2124-2998)	2400	0.05
Calcium (mg)	1205 (989-1568)	720 (500-890)	1200	0.06
Iron (mg)	7.4 (5-9.2)	11 (9-15)	8	0.001
Copper (mg)	2 (1.4-3.3)	1.5 (1.1-1.7)	2.5	0.03
Selenium (μg)	57 (41-69)	32 (24-42)	55	0.01

Nutritional intake data are expressed as median (range).

Table VI
Nutrient intake and DRI for males

<i>Nutrients</i>	<i>Healthy subjects</i>	<i>Patients</i>	<i>DRI</i>	<i>Patients vs DRI (P value)</i>
Energy (kJ)	5698 (5439-8368)	10179 (4602-12656)	7949	0.01
Alcohol (g)	0	0	12	0.001
Macronutrients				
Protein (g)	48 (18-69)	68 (49-81)	46	0.001
Fat (% energy)	25 (16-38)	37 (30-49)	30	0.05
Saturated fat (% energy)	8 (5-21)	19 (14-21)	10	0.02
Cholesterol (mg)	208 (105-306)	434 (305-502)	300	0.03
N-3 fatty acids (% energy)	1.6 (0.5-2.7)	0.3 (0.1-0.7)	1	0.001
Refined carbohydrate (g)	29 (21-34)	63 (45-82)	30	0.001
Insoluble fiber (g)	28 (17-61)	11 (7-16)	25	0.001
Micronutrients				
Vitamin E (mg)	16 (10-21)	4 (2-8)	15	0.001
β-Carotene (μg)	850 (549-905)	368 (269-502)	700	0.01
Vitamin B6 (mg)	2 (1.0-2.2)	0.7 (0.4-1.2)	1.5	0.02
Vitamin B12 (μg)	1.9 (1.4-3.1)	6 (4.2-8.1)	2.4	0.001
Folate (μg)	380 (256-489)	155 (99-189)	400	0.002
Vitamin C (mg)	78 (69-155)	43 (32-63)	75	0.06
Sodium (mg)	2252 (1958-2959)	2759 (2189-2957)	2400	0.05
Calcium (mg)	1265 (1189-1688)	756 (502-905)	1200	0.06
Iron (mg)	7.1 (6.2-9.4)	11 (8-16)	8	0.001
Copper (mg)	2.1 (1.9-3.2)	1.6 (1.2-1.9)	2.5	0.03
Selenium (μg)	58 (48-71)	35 (26-43)	55	0.01

Nutritional intake data are expressed as median (range).

cessive consumption of red meat and processed meat products resulting in excessive intake of animal protein, saturated fat, cholesterol, vitamin B₁₂ and haem iron; likewise, refined carbohydrates and alcohol consumption was overabundant. Conversely, the intake of fruits and vegetables was lower than the recommended 5-9 daily portions³¹ with subsequent deficits of insoluble fiber, vitamins, minerals and other protective compounds, e.g. flavonoids^{29,32} and isoflavones³³; the intake of fish and n-3 fatty acids was also very low. This diet pattern was associated with smoking habits in 45% of patients and with low physical activity in 77%, though the latter was unrelated to CRC risk unlike previously suggested^{34,35}. Among life-style risk factors, several case-control studies demonstrated a consistent association between tobacco consumption and CRC³⁵⁻³⁷; our results are only concordant in men since women were non-smokers. CRC risk associated with alcohol abuse is controversial^{14,38,39}, potentially enhanced by concurrent vitamin deficits; in this study women were teetotal, thus alcohol was a risk factor just for men whose diets were also markedly deficient in various vitamins, similarly to what we have previously shown^{40,41}.

Epidemiological data concerning energy intake and CRC have been inconsistent, excessive energy intake and increased risk⁴² versus no risk⁴³. In our study, high energy intake represented an 85% increase of CRC risk, and energy sources, e.g. total fat and refined carbohydrates, which independently represented 187% and 79% increased risk, respectively; this association is consistent with their pro-carcinogenic effect on colorectal cell lines^{9,44}. The association between excessive protein intake and CRC has been inconsistent, no risk^{11,12} versus increased risk¹⁰, the latter was corroborated by our study; the cytotoxicity of protein metabolism end products may act as a carcinogenesis promoter⁴⁵.

A marked reduction of CRC risk associated with frequent fish consumption and n-3 fatty acids was a major novelty of this study; its relevance may bear to their anti-inflammatory effects⁴⁶ and potential pro-apoptotic properties⁴⁷.

A high intake of insoluble fiber is consistently recommended given its ascribed direct⁴⁸⁻⁵⁰ and indirect protective roles^{8,51}. CRC patients' diet was markedly deficient in insoluble fiber that whenever consumed according to recommendations³¹ is expected to result in an 85% risk reduction.

Deficits of antioxidants are likely to promote oxidative stress and carcinogenesis⁵². Patients' diet contained a marked surplus of haem iron associated with free radicals production⁵³, while the concurrent vitamin E deficit forbear their protective effects⁵⁴⁻⁵⁶. Epidemiology also reports an association between low blood α -tocopherol concentrations and increased CRC risk⁵⁷, our study is however the first to show that an adequate intake of vitamin E is associated with 75% reduced risk. Selenium, seldom evaluated⁵⁸, now revealed a protective effect. Flavonoids are a hot research topic due to their antioxidant⁵⁹, pro-apoptotic properties⁶⁰, and cell proliferation inhibitory effect⁶¹; this study first shows epidemiological data on their protective effect with 75% risk reduction. Fruits and vegetables, main sources of vitamin C and β -carotene, are rich in numerous beneficial compounds⁶²⁻⁶⁴; indeed a significant protective effect higher than 60% was attributed to an adequate intake of green leafy vegetables, fruits and legumes.

In spite of the potential physiological properties of isoflavones^{33,65}, exclusively conveyed by vegetables, our study is

so far the first to have identified a significant protective effect against CRC.

Epidemiological evidence associates folate deficiencies to CRC incidence, since chronically deficient diets determine DNA hypomethylation and chromosomal alterations (66, 67). Two studies showed a modest risk increase associated with prolonged deficits of vitamin B6, methionine, folate and vitamin B12^{68,69}. Notwithstanding the lack of data related to excessive intake, vitamin B12 in excess may compete with folate on the remethylation cycle and determine DNA hypomethylation¹⁹. In CRC patients' diet, vitamin B6 and folate was >3 times below the DRI whereas vitamin B12 intake was 3 times higher the DRI; both deficit and surplus were associated with >70% increased risk.

Despite the study's limitations related to its sample size, data were adjusted for all recognized confounding variables and still pinpointed nutrients identified worldwide since 1982 as risk factors for CRC²⁷ and reinforced the protective of others, whilst disclosing emerging protective nutrients^{33,59,60}. Given the worldwide high and increasing incidence of CRC, investigations of nutrient-carcinogenesis interactions are warranted to further stress the relevance of preventive nutrition.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are indebted to the medical, nursing and technical staff of the Radiotherapy Department of the Hospital of Santa Maria.

REFERENCES

1. World Cancer Research Fund: American Institute of Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. In: American Institute for Cancer Research, 1997.
2. Working Group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects on Food and Nutrition Policy: Nutritional aspects of the development of cancer. London: Dep. Health Rep. Health Social Subjects 48 (The Stationery Office), 1998.
3. World Health Organization: Prevention of cancer. Geneva: WHO, 1964. Report No.: WHO Tech. Rep. 276.
4. Palli D, Vineis P, Russo A et al: Diet, metabolic polymorphisms and DNA adducts: the EPIC-Italy cross-sectional study. *Int J Cancer* 2000, 87:444-451.
5. Slattery M, Andersen K, Curtin K, Ma K-N, Schaffer D, Samowitz W: Dietary intake and microsatellite instability in colon tumors. *Int J Cancer* 2001, 93:601-607.
6. Hill M: Mechanisms of diet and colon carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 1999, 8:S95-S98.
7. Rock C, Lampe J, Patterson R: Nutrition, genetics and risks of cancer. *Annu Rev Public Health* 2000, 21:47-64.
8. Franceschi S, dal Maso L, Augustin L et al: Dietary glycemic load and colorectal cancer risk. *Ann Oncol* 2001, 12:173-178.
9. Hill M, Aries V: Faecal steroid composition and its relationship to cancer of the large bowel. *J Pathol* 1971, 104:129-139.
10. Meyer F, White E: Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993, 138:225-236.
11. Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornee J, Charnay B, Berthezene P, Day N: Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. *Int J Cancer* 1986, 38:183-191.
12. Benito E, Stiggelbout A, Bosch F et al: Nutritional factors in colorectal cancer risk: a case-control study in Majorca. *Int J Cancer* 1991, 49:161-167.
13. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A et al: Alcohol and cigarette smoking and the risk of colorectal adenomas. *Dig Dis Sci* 2000, 45:487-493.

14. Kearney J, Giovannucci E, Rimm E et al: Diet, alcohol, and smoking and the occurrence of hyperplastic polyps of the colon and rectum (United States). *Cancer Causes Control* 1995, 6:45-56.
15. Reddy B, Engle A, Katsifis S, et al: Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res* 1989, 49:4629-35.
16. Harris P, Ferguson L: Dietary fibers may protect or enhance carcinogenesis. *Mutas Res* 1999, 443:95-110.
17. El-Bayoumy K; The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutas Res* 2001, 475:123-139.
18. Claycombe K, Meydani S: Vitamin E and genome stability. *Mutas Res* 2001, 475:37-44.
19. Ames B: DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer has a modest but potentially important protective effect against colorectal cancer. *Mutat Res* 2001, 475:7-20.
20. Sobin L, Ch W: UICC TNM Classification of malignant tumors. New York: John Willey & Sons, Inc., 1997.
21. Garrow JS: Treat obesity seriously. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981.
22. Arroll B, Jackson R, Beaglehole R: Validation of a three-month physical activity recall questionnaire with a seven-day food intake and physical activity diary. *Epidemiology* 1991, 2:296-299.
23. Burke B: The diet history as a tool in research. *J Am Diet Assoc* 1947, 23:1041-1046.
24. Ocké M, Kaaks R: Biochemical markers as additional measurements in dietary validity studies: application of the methods of triads with examples from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *A J Clin Nutr* 1997, 65 (Supl. 4):1240S-1245S.
25. Marques M, Pinho O, Vaz de Almeida M: Manual de quantificação de alimentos. 1ª ed. Porto: Rocha Artes Gráficas, Lda, 1996.
26. Food and Nutrition Information Center: Dietary Reference Intakes (DRI) and Recommended Dietary Allowances (RDA). Beltsville, Maryland: National Agricultural Library (NAL) and U.S. Department of Agriculture (USDA), 2001.
27. WHO SG: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO, 1990. Report No.: Technical report series no 797.
28. Rosner B, Spiegelman D, Willett W: Correction of logistic regression relative risk estimates and confidence intervals for measurement error: the case of multiple covariates measured with error. *Am J Epidemiol* 1990, 132:734-745.
29. Panagiotakos D, Chrysohoou C, Pitsavos C et al: The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Int J Cardiol* 2002, 82:141-147.
30. La Vecchia C AA, Tavani A: Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. *Eur J Nutr* 2001, 40:261-267.
31. National Cancer Institute and the Produce for Better Health Foundation: 5 a day for better health: National Cancer Institute and the Produce for Better Health Foundation, 2001.
32. Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Pinillos M et al: A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 2001, 44:2038-43.
33. Nagel S, vom Saal F, Welshons W: The effective free fraction of estradiol and xenoestrogens in human serum measured by whole cell uptake assays: physiology of delivery modifies estrogenic activity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998, 217:300-309.
34. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm E, Colditz G, Stampfer M, Willett W: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995, 122:327-34.
35. Terry P, Ekblom A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A: Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2001, 91:585-7.
36. Slattery M, Potter J, Friedman G, Ma K, Edwards S: Tobacco use and colon cancer. *Int J Cancer* 1997, 70:259-264.
37. Heineman E, Zahm S, McLaughlin J, Vaught J: Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *Int J Cancer* 1994, 59:728-738.
38. Bardou M, Montembault S, Giraud V et al: Excessive alcohol consumption favours high risk polyp or colorectal cancer occurrence among patients with adenomas: a case control study. *Gut* 2002, 50:38-42.
39. Jedrychowski W, Steindorf K, Popiela T et al: Risk of colorectal cancer from alcohol consumption at lower vitamin intakes. A hospital-based case-control study in Poland. *Rev Environ Health* 2001, 16:213-222.
40. Cravo M, Glória ML, Camilo ME, Neves Cardoso J, Nobre Leitao C, Mira F: Deficiências vitamínicas nos alcoólicos crônicos: consequências metabólicas e implicações clínicas. *Journal Português de Gastroenterologia* 1995, 2:74-79.
41. Glória ML, Cravo M, Camilo ME et al: Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterology* 1997, 92:485-489.
42. Lyon J, Mahoney A, West D et al: Energy intake: its relationship to colon cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1987, 78:853-861.
43. Bostick R, Potter J, Kushi L et al: Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994, 5:31-52.
44. Young G, McIntyre A, Albert V, Folino M, Muir J, Gibson P: Wheat bran suppresses potato starch—potentiated colorectal tumorigenesis at the aberrant crypt stage in a rat model. *Gastroenterology* 1996, 110:508-514.
45. Cummings J, Macfarlane G: The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol* 1991, 70:443-459.
46. Latham P, Lund E, Johnson I: Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis* 1999, 20:645-650.
47. Chen Z, Istfan N: Docosahexaenoic acid is a potent inducer of apoptosis in HT-29 colon cancer cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000, 63:301-308.
48. van Munster I, Tangerman A, Nagengast F: Effect of resistant starch on colonic fermentation, bile acid metabolism, and mucosal proliferation. *Dig Dis Sci* 1994, 39:834-42.
49. Jenkins D, Kendall C, Popovich D et al: Effect of a very-high-fiber vegetable, fruit, and nut diet on serum lipids and colonic function. *Metabolism* 2001, 50:494-503.
50. Wang J, Friedman E: Short-chain fatty acids induce cell cycle inhibitors in colonocytes. *Gastroenterology* 1998, 114:940-946.
51. Bruce W, Wolever T, Giacca A: Mechanisms linking diet and colorectal cancer: the possible role of insulin resistance. *Nutr Cancer* 2000, 37:19-26.
52. Bruce W, Giacca A, Medline A: Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9:1271-1279.
53. Babbs C: Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic Biol Med* 1990, 8:191-200.
54. Chinery R, Brockman J, Peeler M, Shyr Y, Beauchamp R, Coffey R: Antioxidants enhance the cytotoxicity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer: a p53-independent function of p21WAF1/CIP1 via c/EBP beta. *Nat Med* 1997, 3:1233-1240.
55. Dubois R, Radhika A, Reddy B, Entingh A: Increased COX-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumours. *Gastroenterology* 1996, 110:1259-1264.
56. Eberhart C, Coffey R, Radhika A, Giardello F, Ferrenbach S, Dubois R: Up-regulation of COX-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994, 107:1183-1188.
57. Longnecker M, Martin-Moreno J, Knekt P et al: Serum alpha-tocopherol concentration in relation to subsequent colorectal cancer: pooled data from five cohorts. *J Natl Cancer Inst* 1992, 84:430-435.
58. Clark L, Cantor K, Allaway W: Selenium in forage crops and cancer mortality in U.S. counties. *Arch Environ Health* 1991, 46:37-42.

59. Owen R, Giacosa A, Hull W, Haubner R, Spiegelhalder B, Bartsch H: The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000, 36:1235-1247.
60. Wenzel U, Kuntz S, Brendel M, Daniel H: Dietary flavone is a potent apoptosis inducer in human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 2000, 60:3823-3831.
61. Kuntz S, Wenzel U, Daniel H: Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines. *Eur J Nutr* 1999, 38:133-142.
62. Cook N, Le I, Manson J, Buring J, Hennekens C: Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2000, 11:617-626.
63. Palozza P, Calviello G, Serini S et al: beta-carotene at high concentrations induces apoptosis by enhancing oxy-radical production in human adenocarcinoma cells. *Free Radic Biol Med* 2001, 30:1000-1007.
64. Palozza P, Calviello G, Maggiano N, Lanza P, Ranelletti F, Bartoli G: Beta-carotene antagonizes the effects of eicosapentaenoic acid on cell growth and lipid peroxidation in WiDr adenocarcinoma cells. *Free Radic Biol Med* 2000, 28:228-234.
65. Frentzel-Beyme R, Chang-Claude J: Vegetarian diets and colon cancer: the German experience. *Am J Clin Nutr* 1994, 59 (5 Supl.): 1143S-1152S.
66. Pufulete M, Al-Ghnam R, Leather A et al: Folate status, genomic DNA hypomethylation, and risk of colorectal adenoma and cancer: a case control study. *Gastroenterology* 2003, 124:1240-1248.
67. Konings E, Goldbohm R, Brants H, Saris W, van den Brandt P: Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002, 95:1421-1433.
68. Harnack L, Jacobs DJ, Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom A: Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2003, 43:152-158.
69. Slattery M, Schaffer D, Edwards S, Ma K, Potter J: Are dietary factors involved in DNA methylation associated with colon cancer? *Nutr Cancer* 1997, 28:52-62.

Original

Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general

T. Bermejo Vicedo*, L. Delgado Tellez de Cepeda*, P. Navarro Cano*, C. Vázquez Martínez**, I. Zamarrón Cuesta**, E. Morejon Bootello** y J. Balsa Barro**

*Servicio de Farmacia. **Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen

Los sistemas de información integrados y compartidos permiten obtener un elevado nivel de información sobre los procesos, costes y resultados, y reducir considerablemente los errores de medicación. La prescripción electrónica asistida, en el área de nutrición parenteral total, integrado con otras bases de datos del hospital y con el sistema de gestión de medicamentos del hospital, es una herramienta que permite aumentar la seguridad del paciente (disminuyendo los errores de medicación), mejorar la calidad de la asistencia, mejorar los sistemas de información y la gestión de la misma y la eficiencia de los recursos empleados.

En este trabajo se describe la implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general, y la reingeniería de procesos llevado a cabo en el área de nutrición. Esta implantación se ha llevado a cabo por los facultativos médicos del servicio de Nutrición y Dietética y por farmacéuticos del Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal utilizando para ello el programa informático "Nutriwin".

Durante dos meses antes y después de su implantación, se ha realizado un seguimiento del tiempo empleado en el circuito prescripción-validación-elaboración-dispensación de las nutriciones parenterales. Tras la implantación las órdenes de tratamiento llegan, en promedio, 1 h 15 minutos antes al Servicio de Farmacia; al evitarse la transcripción se produce, además de la disminución de errores potenciales, un ahorro de 3 min/nutrición en los cálculos a realizar; la elaboración de las nutriciones puede comenzarse como promedio 1h 20 minutos antes que si se realizara la prescripción manual. Así mismo los prescriptores pueden conocer en tiempo

IMPLEMENTATION OF AN ASSISTED ELECTRONIC PRESCRIPTION SYSTEM APPLIED TO PARENTERAL NUTRITION IN A GENERAL HOSPITAL

Abstract

Integrated and shared information systems allow obtaining a high degree of information about processes, costs and outcomes, and considerably reducing prescription errors. Assisted electronic prescription, in the setting of total parenteral nutrition, integrated with other hospital databases and with the hospital drugs management system, is a tool that allows increasing patient' safety (by reducing prescription errors), improving quality assistance, improving information systems and information management and the efficiency of used resources.

In this work, implementation of an assisted electronic prescription system applied to parenteral nutrition in a hospital and processes reengineering performed in the nutrition setting are described. This implementation was performed by medical staff from the Nutrition and Diet Department and pharmacists from the Pharmacy Department of Ramón y Cajal Hospital using "Nutriwin" computer software.

For two months prior and after its implementation, a follow-up of time consumed in the circuit prescription-validation-elaboration-dispensation of parenteral nutrition formulas has been performed. After implementation, treatment orders reach on average 1 h and 15 minutes sooner the Pharmacy Department; by avoiding transcription, a saving of 3 min per nutrition formula calculations is achieved, besides reducing potential errors; elaboration of nutrition formulas can be started on average 1 h and 20 minutes sooner as compared to manual prescription. Besides, the staff that writes down the prescription may know in real time the nutritional profile for each patient in the current episode and the patient's historic.

Electronic prescription of treatment orders in this area has represented for our hospital an optimization

Correspondencia: Teresa Bermejo
Servicio de Farmacia
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100
28034 Madrid
E-mail: tbermejohrc@salud.madrid.org
Recibido: 17-XI-2004.
Aceptado: 28-II-2005.

real el perfil nutricional de cada paciente en el episodio en curso así como su histórico.

La prescripción electrónica de las órdenes de tratamiento en éste área ha supuesto para nuestro hospital una optimización de los recursos empleados, una disminución de los errores potenciales que se pueden producir, una mejora en la gestión de consumos, y un aumento en la calidad de todo el proceso.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:173-181)

Palabras clave: *Prescripción electrónica. Error de medicación. Reingeniería procesos. Costes. Gestión información.*

Introducción

En el momento actual, estamos asistiendo a un gran desarrollo e implantación de nuevas tecnologías aplicadas al ámbito hospitalario, y en este contexto son de fundamental importancia los *sistemas de información integrados y compartidos*, los cuales permiten obtener un elevado nivel de información sobre los procesos, costes y resultados, y reducir considerablemente los errores médicos. Así la información aportada por las tecnologías es una de las más eficientes herramientas para mejorar sustancialmente la seguridad del paciente en muchos aspectos clínicos, estructurando acciones, previniendo errores y aportando evidencia científica y ayuda a la toma de decisiones clínicas en tres aspectos de la gestión sanitaria es decir la actividad asistencial, la calidad en la asistencia y la gestión de recursos.

En 1997 Cosialls estimó que en el sector sanitario la transcripción de datos produce 7,5-11,5% de errores, reduciéndose de forma considerable con la introducción de datos en un sistema informático (solo 0,2-2% errores), y Waegemann indicó que según diferentes estudios realizados, en un 22-38% de los casos, al médico ó profesional sanitario le faltaba alguna información de la historia clínica del paciente, incluida las relativas a alergias ú otras informaciones fundamentales, sin cuyo conocimiento en la toma de decisiones que puede ponerse en peligro la vida del paciente¹.

Centrándonos en los *errores de medicación (EM)*, los cuales sabemos son la causa más común de yatrogenia en pacientes hospitalizados², pueden producirse en los diversos procesos de la utilización de los medicamentos, es decir desde la selección del medicamento en el momento de la prescripción, así como en la transcripción, elaboración, dispensación, administración, o seguimiento del tratamiento. Su aparición está también ampliamente documentado en la bibliografía. Así Leape (1995)³ y Bates y cols⁴ (1998) indicaron que los errores prevenibles relacionados con los medicamentos ocurren más a menudo en la prescripción (56%) y administración (34%), y en menor proporción en la transcripción 6% y dispensación 4%; aquellos

of the employed resources, a reduction of potential errors that may occur, an improvement in consumption management, and an increase in the whole process quality.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:173-181)

Key words: *Electronic prescription. Prescription error. Processes reengineering. Costs. Information management.*

más fácilmente interceptados fueron los que se producían en las primeras fases del proceso, en concreto en la prescripción (48%), y de ellos el 29% de los errores eran debidos a falta de conocimiento del medicamento; el no disponer de información relativa al paciente y a datos del laboratorio causaron el 18% de los mismos. Otros aspectos como el cálculo de dosis, errores en decimales, nombres de medicamentos similares, formas de dosificación, uso de abreviaturas, vías inusuales de administración, regímenes de dosificación poco frecuentes, también se han demostrado fuente de error. Bates y cols.⁵ indicaron que el 28 % de los efectos adversos a medicamentos están asociados a un error de medicación y por tanto son prevenibles; de estos el 56% ocurre en el proceso de prescripción. Los EM ocurren en un promedio mayor del 5% y aproximadamente la mitad de ellos ocurren en el proceso de prescripción, siendo los principales errores la omisión de dosis y dosis incorrectas, frecuencias ó vías de administración.

Otros autores indican que hasta el 78% de los EM que conducen a un efecto adverso son debidos a fallos en el circuito prescripción–dispensación–administración, lo cual podría optimizarse con la utilización de sistemas de información computerizados⁶⁻⁸. Esta optimización puede además contribuir a disminuir el coste adicional que supone su implantación⁹.

Es un hecho constatado que la escritura manual de las ordenes de tratamiento (OT) puede contribuir a incrementar los EM, pues estas pueden ser ilegibles ó incompletas, y como además en la mayoría de los casos han de ser trascritas, pueden aparecer los errores de transcripción. Lesar y cols (1997)¹⁰ en un estudio realizado con OT escritas manualmente, y posterior transcripción por el farmacéutico, encontraron que el promedio de EM fue de 3,99 por 1000 órdenes prescritas; los errores de cálculo se cifraron en un 17,5%; el desconocimiento de factores del paciente que afectaban al tratamiento farmacológico causaron el 29,2% de los EM.

En la actualidad, entre las tecnologías que permiten disminuir los errores de medicación en alguno de los procesos del uso de los medicamentos, aportando efi-

ciencia y seguridad en su uso, se encuentran los sistemas de prescripción electrónica, los códigos de barras y registros informatizados de la administración, y los sistemas de computerizados de intervención farmacéutica. Para evitar los *errores de prescripción*, los sistemas asistidos para prescripción electrónica, interconexión con otras bases de datos de información clínica y analítica del paciente y de información de medicamentos, facilita que aquella sea más segura y eficiente. Las mezclas de nutrición parenteral total (NPT), consideradas como medicamentos complejos, no se encuentran exentas de esta potencialidad de error y daño para el paciente; los médicos pueden prescribir de forma incompleta, ilegible o usar abreviaturas inadecuadas, lo cual conlleva a su vez la posibilidad de error del farmacéutico en la interpretación y transcripción, por ello la prescripción asistida (PEA) de las órdenes de nutrición parenteral mediante un programa informático integrado con otras bases de datos de pacientes y de soluciones de nutrición, facilita todo el proceso desde la prescripción a la elaboración y la administración. Los *errores de elaboración* pueden prevenirse mediante el uso de sistemas computerizados que permitan realizar, de forma automática o semiautomática, los cálculos de las cantidades de soluciones de macro y micronutrientes que deben introducirse en la bolsa de nutrición durante su preparación a fin de realizar el porte prescrito, previendo inestabilidades e incompatibilidades de los componentes en la mezcla. Por último, los *errores en su administración* pueden evitarse con el uso de sistemas inteligentes que permitan el registro de la misma mediante el uso de códigos de barras para identificar al paciente y el medicamento administrado, así como de sistemas robotizados para control de la infusión, que pueden informar a la enfermera sobre dosis o velocidades de infusión inadecuadas.

Lehmann y cols.¹¹ diseñaron un sistema de prescripción de NPT online en una unidad neonatal, que realizaba además el cálculo de componentes y fluidos necesarios y de la osmolaridad; disponía de 62 alertas y recordatorios diversos (cociente edad en años/ peso, rango de dosis, dosis/kilo peso, concentración y porcentaje de calorías de cada uno de los componentes frente al total, falta de aporte de calcio o algún otro electrolito, ó de heparina). Evaluaron el impacto en los EM y la satisfacción del usuario durante un periodo control antes de la implantación del sistema, inmediatamente después de la misma y dos años más tarde. Durante el periodo control se detectaron media de 10,8 errores/100 órdenes de nutrición (557 NPT prescritas); en la primera intervención se produjo una reducción de errores del 61% (media errores 4,2/100 NPT órdenes; 471 NPT prescritas) dos años más tarde la reducción fue de 89% (media errores 1,2 por 100 órdenes de NPT; 656 NPT prescritas). Los errores de cálculo se redujeron el 100 % en ambos periodos de intervención, los de osmolaridad fuera del rango permitido lo hicieron en 88% en la primera intervención

y 91 % en la segunda, y otros problemas de conocimiento en 84% y 100% respectivamente.

Por otra parte, según indican recientemente Alvarez y cols.¹², es necesario conocer los costes de las intervenciones o procedimientos utilizados para prevenir o revertir la desnutrición en los pacientes hospitalizados o domiciliarios, siendo por ello imprescindible disponer de datos sobre la producción de la actividad asistencial, manejar indicadores de calidad y utilización de recursos teniendo en cuenta la variabilidad de las características clínicas de los pacientes. En este sentido los sistemas de PEA aplicada a la NPT, integrados con otras bases de datos del hospital y el sistema de gestión del medicamentos en el mismo, es una herramienta que además de incrementar la seguridad del paciente, mejora la calidad de la asistencia, y de los sistemas de información y la gestión de la misma, y la eficiencia de los recursos empleados, pudiendo determinar fácilmente el coste por paciente y GRD, permitiendo realizar comparaciones entre hospitales.

Objetivos

1. Describir las características de un programa informático (integrado en el sistema global de gestión del medicamento en el hospital) para la prescripción electrónica de nutrición parenteral total y realización de cálculos farmacéuticos necesarios para la elaboración de unidades nutrientes de los pacientes atendidos en el Hospital Ramón y Cajal del Area 4 de la Comunidad de Madrid.
2. Indicar la metodología seguida para su implantación desde las unidades de hospitalización.
3. Realizar una reingeniería de los procesos en el Área de Nutrición del Servicio de Farmacia (SF) cuantificando los tiempos de demora ahorrados tras su implantación.

Metodología

Como objetivo de la Comisión de Dirección del Hospital Ramon y Cajal, se ha establecido en el año 2004, la implantación de la PEA aplicada a las ordenes de tratamiento farmacológico de los pacientes ingresados. Por ello y en este contexto, la misma se ha llevado a cabo también en el área de nutrición para las ordenes de NPT.

El proyecto ha sido realizado por facultativos médicos del Servicio de Nutrición y Dietética y farmacéuticos del Servicio de Farmacia, aplicándose la siguiente metodología:

1. Selección de un programa de prescripción integrado en el de gestión global del medicamento en el Hospital, que permitiese la prescripción on-line de las ordenes de NPT, validación farmacéutica y cálculos de las soluciones de macro y micronutrientes necesarios para cubrir las necesidades del paciente.

2. Formación en la utilización de dicho programa informático a los facultativos médicos y farmacéuticos, realizada por personal informático que ha desarrollado dicha aplicación.
3. Instalación del programa prescripción de NPT en varios puntos del hospital (en todas las unidades clínicas donde los facultativos del Servicio de Nutrición y Dietética realizan actividad interconsulta para la valoración nutricional de los pacientes ingresados).

Su diseño en entorno Windows, lo hace amigable y fácil de usar. Para poder ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre el tratamiento nutricional por vía parenteral del paciente, el software procesa la información procedente de tres bases de datos:

- I. Datos demográficos del paciente, edad, sexo, altura y peso, historia médica, historia fármaco terapéutica (alergias, y tratamiento habitual de la enfermedad), diagnósticos.
- II. Resultados de los parámetros bioquímicos más relevantes.
- III. Bases de datos con las soluciones de macronutrientes y micronutrientes
- IV. Bases de Protocolos nutricionales (insuficiencia renal, hepática) y nutriciones estándar, consensuados, basados en la evidencia científica, específicos pero flexibles, modificables y actualizados periódicamente.

El programa permite:

- I. Detectar incompatibilidades e inestabilidades físico-químicas (precipitaciones calcio-fosfato), osmolaridades fuera de rango, y desajustes de volumen.
- II. Facilitar y agilizar la llegada de la prescripción al SF, lo que implica un beneficio para el paciente y mejora del tiempo de los clínicos en la prescripción.
- III. Realizar el *seguimiento nutricional* del paciente (diagnósticos previos y actuales, datos antropométricos, bioquímica, valoración global subjetiva, indicación nutricional, aportes parenterales, evolución, complicaciones)
- IV. *Comunicación* médico-farmacéutico e intervenciones farmacéuticas on-line
- V. *Emitir informes claros y concisos* para sustituir a la orden de tratamiento escrita y la hoja de administración de enfermería.
- VI. Emitir informe al alta

Como se ha indicado anteriormente, el programa forma parte de un sistema integral de gestión del medicamento en el hospital, permitiendo realizar al médico la PEA desde las unidades de hospitalización recibiendo esta on-line en el SF, y siendo posteriormente validadas por el farmacéutico, reali-

zando a su vez de forma automática los cálculos necesarios para la elaboración.

De acuerdo con la legislación vigente en España, dicho programa está sujeto a la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, cumpliendo con el requisito básico de preservar la confidencialidad de la información, contando con mecanismos que garantizan la protección de los datos, limitándose el acceso al sistema solo del personal autorizado. Por ello los usuarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras) han de acceder al programa mediante *contraseñas de seguridad* previamente definidas que son registradas en cada uno de los cambios que realicen (un sistema de auditoría permite registrar electrónicamente cuando los usuarios entran, cambian ó suspenden algún medicamento en las OT).

Dicho software contiene a su vez *dos módulos interconexiónados* para el trabajo del médico y del farmacéutico, y ambos conectados on-line con el Servicio de Admisión, a fin de recoger directamente los datos de filiación de todos los pacientes ingresados

1. Módulo médico

Para cada paciente queda registrada la Historia Clínica en la que figura:

- Diagnóstico médico
- Enfermedad actual
- Antecedentes personales
- Intervenciones quirúrgicas
- Fármacos de administración concomitante
- Otros cuidados.

Así mismo los datos del soporte nutricional proporcionado, relativo a:

- Vía de administración (tipo, localización y cambios)
- Complicaciones
- Motivo del alta en NPT
- Fecha de inicio y fin (calculando nº de días con NPT)
- Inicio de tolerancia a líquidos
- Inicio de la alimentación oral y enteral

sobre el cual se realiza la prescripción de la orden de nutrición. Para ello, y en base a los datos nutricionales de peso actual, talla, IMC, factor de stress el programa calcula las necesidades energéticas totales (Kcal/d). Igualmente permite calcular el % de pérdida de peso, grado de desnutrición y su evolución, en función de los parámetros antropométricos y bioquímicos. Todos estos datos son los recogidos y cumplimentados habitualmente de forma manual en el impreso que se adjunta como anexo I.

Para la prescripción de la NPT, si esta se ajusta a uno de los protocolos nutricionales previamente consensuados ó a una nutrición standar, el médico elegirá



Hospital Ramón y Cajal
Unidad de Dietética
y
Nutrición Clínica

PROTOCOLO DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Nombre y Apellidos	Cama	HRG	Edad 35
Servicio SINDENIN	Cambio de cama	Fecha de ingreso	
Médico			

Datos Nutricionales

Peso Actual: 57.00 Kg.	Talla: 140.00 cm.	BMI: 29.27 Kg/m ²	Peso Habitual: 60.00
Gasto Energético Basal: 1.325.00	Factor de Estrés: Moderado		Pérdida Peso:

Gasto Energético Basal

Varones: $66 + 13.7 P (Kg) + 5 T (cm) - 6.8 E$

Mujeres: $655 + 9.6 P (Kg) + 1.8 T (cm) - 4.7 E$

P: Peso Factor de Estrés: Nostrado: 1.2-1.5
T: Talla Severo: 1.4-1.8
E: Edad No Severo: 1.7-2

Necesidades Energéticas Totales: 1.880.00	Kcal/día	% Pérdida de Peso:
		P. Tripartita:

Diagnóstico Nutricional:

Historia Clínica

Diagnóstico Médico: ABORTO ESPONTANEO CON FALLO RENAL

Enfermedad Actual:

Antecedentes Personales: 28/07/2004 ABORTO ESPONTANEO CON FALLO RENAL COMPLETO
AQUÍ ES DONDE Pasa EL RESTO DEL TEXTO

Intervenciones Quirúrgicas: 28/07/2004 ASPIRACION DIAGNOSTICA DE CUERPO VITREO

Fármacos:

Otros:

Soporte Nutricional

Indicación de Nutrición Parenteral: ESTRES SEVERO

Tipo de Vía: Parental **Localización:** **Cambios de Vía:** 28/07/2004 Oral

Complicaciones:

Motivo de Alta de Nutrición Parenteral:

Fecha de Inicio de NP: 20/07/2004 **Fecha de Alta de NP:** **Total de días de NP:** 0

Inicio de Tolerancia a Líquidos: **Inicio de Alimentación oral/enteral:**

Anexo 1.

y volcará el mismo con un solo click, facilitando y agilizando la misma. Si la prescripción no se adapta a ninguna de ellas, el prescriptor puede elegir los aportes de macro y micronutrientes específicos en cantidad total o por Kg de cada uno de ellos. Igualmente puede prescribir otros fármacos para administración concomitante si fuese necesario ó incluidos en la bolsa de NPT

Igualmente existe una posibilidad de enviar mensajes o aclaraciones on-line al farmacéutico.

En cada momento el médico dispone de información de sus pacientes activos, su localización, prescripciones confirmadas (y de estas las que ya han sido elaboradas en el SF) y las pendientes de confirmar. Igualmente recoge las NPT suspendidas en el día.

Por último le permite obtener informes de: parenteral al inicio que contempla datos relativos a estado nutricional al ingreso, valorándolo en función del mis-

mo. Evolución nutricional del paciente en el episodio en curso, así como el informe del histórico. Control de parenteral. Control analítico. Evaluación clínica y valoración del estado nutricional.

2. Módulo farmacéutico

La pantalla principal recoge a todos los pacientes ingresados que tienen pautada NPT en el día en curso, lugar donde se encuentran ingresados y el médico responsable de cada paciente. Mediante ello se conoce en cada momento la confirmación de la prescripción, modificaciones a la misma, ó nuevas nutriciones parenterales pautadas.

El farmacéutico recibirá on-line las prescripciones del médico. Esta conexión con el módulo de prescripción médica permite además conocer las pendientes de validar en el día en curso. El procedimiento de vali-

dación conlleva volcar directamente las necesidades nutricionales prescritas por el médico para realizar posteriormente los cálculos de la fórmula de la nutrición mediante algoritmos previamente establecidos, con la detección automática de inestabilidades que pudiesen surgir en la solución final debido a concentraciones inadecuadas de macro-micronutrientes, imposibilidad de ajustar el volumen requerido y detección de osmolaridad fuera de rango. Igualmente se incluyen en la validación los fármacos que han de ser introducidos en la bolsa de NPT ó /y aquellos que han de ser administrados por otra vía. Una vez calculada la NPT por el farmacéutico, se procede a generar la hoja de trabajo de preparación para la enfermera del área de elaboración del SF, así como las etiquetas para identificar la bolsa de nutrición de cada paciente y la composición de la misma.

Existe un registro histórico de prescripciones y preparaciones que permite en todo momento realizar un seguimiento de los aporte nutricionales realizados para cada paciente.

Tras finalizar el trabajo diario, el programa genera automáticamente el consumo de macro y micronutrientes sobre el módulo de gestión, permitiendo la obtención de los siguientes informes: consumo de NPT por paciente y / o acumulado por: UH, GFH, principio activo, especialidad, grupo terapéutico, laboratorio proveedor. Así mismo se pueden obtener informes de las nutriciones prescritas y elaborados por paciente UH, GFH, su duración media. Informes estadísticos de NPT por diagnósticos acumulados, permitirán un análisis de la adecuación de los protocolos y nutricio-

nes estandar, posibilitando de forma fácil las modificaciones que se requieran. Los datos generados pueden ser exportados a otros programas informáticos para proceder a su explotación.

Resultados

El proceso de implantación se ha realizado con los cuatro médicos que componen el Servicio de Nutrición y Dietética.

Desde el 1 de Junio al 31 Diciembre de 2004 se han prescrito un total de 5.305 NPT a 340 pacientes; de ellas nº pacientes 310, de los cuales conocen en tiempo real el perfil nutricional de cada episodio en curso y su histórico. Del total de dichas prescripciones se han realizado de forma electrónica el 95.72 % (5.078) de las mismas, realizadas por los facultativos del Servicio de Nutrición y Dietética.. Su distribución por GFH se recoge en Gráfico I.

La tabla 1, recoge algunos datos relativos al periodo de estudio.

Tabla I	
<i>Nutriciones parenterales realizadas y coste</i>	
Media nuevas prescripciones por día	3
Media NPT con modificaciones por día	10
Media NPT prescritas por día	24,9
Duración media por paciente	15,6 días
Coste medio por NPT	36,10 euros
Coste total NPT periodo estudio	191.531,30 euros

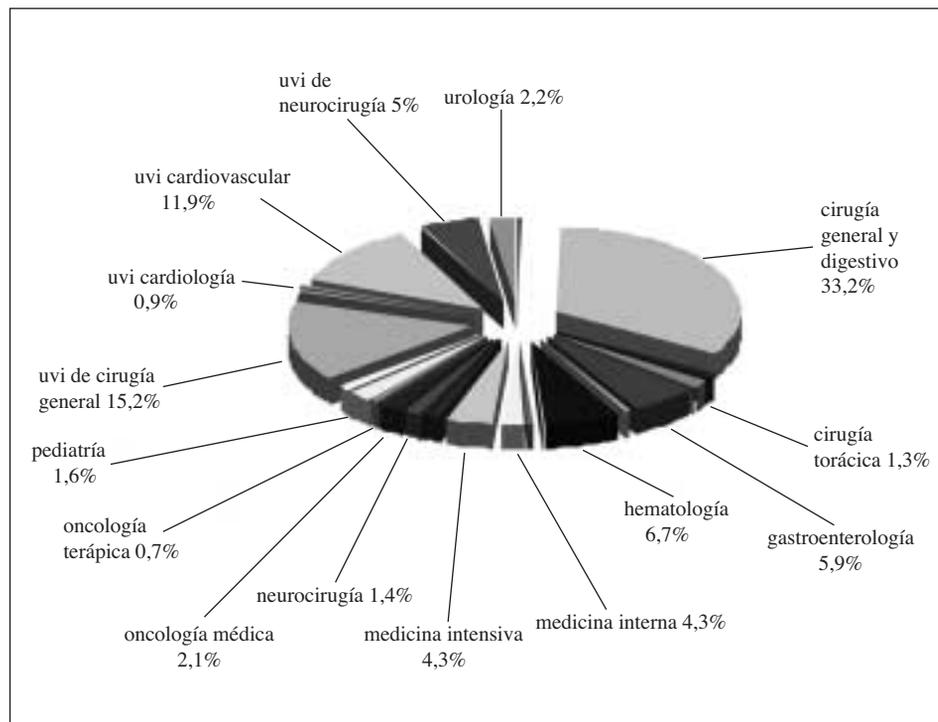
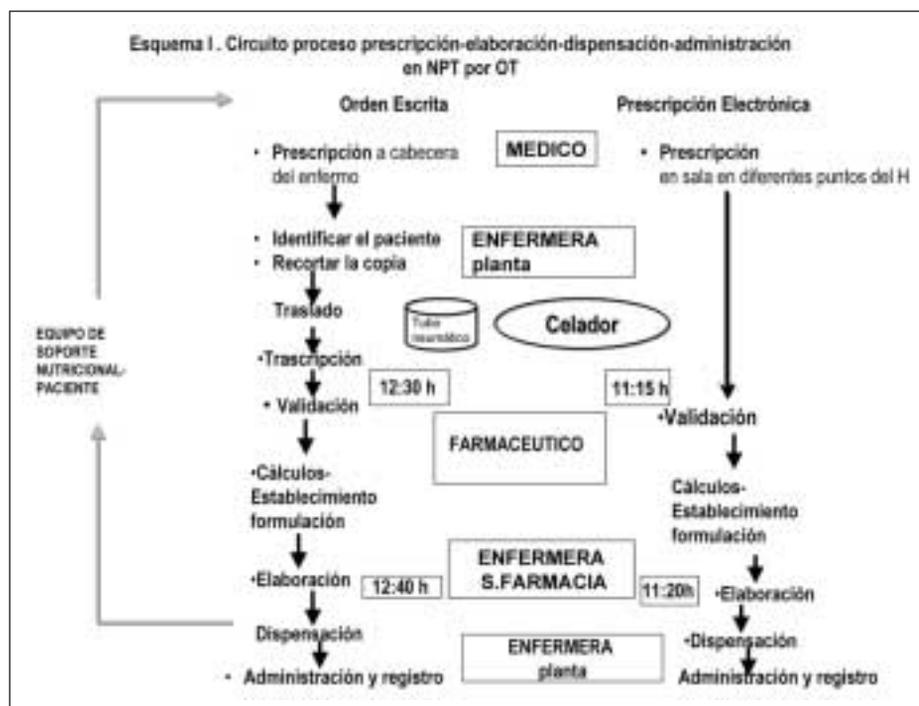


Gráfico 1.



Esquema 1.

Se ha llevado a cabo una reingeniería de procesos en el área de nutrición. En el esquema I se sintetiza el cambio de sistemática de trabajo realizado y los tiempos ahorrados. Durante dos meses antes y después, se ha realizado un seguimiento del tiempo empleado en el circuito prescripción-validación-elaboración-dispensación, encontrándose que:

1. El prescriptor puede conocer en tiempo real el perfil nutricional de cada paciente en cada episodio en curso, así como su histórico, facilitándose la prescripción.
2. Con la PEA a llegada de las primeras OT al SF OT se adelanta 1 h 15 minutos
3. Evitar la transcripción del farmacéutico ahorra 3 min /nutrición, que en nuestro caso, y según la media indicada de nuevas NPT y cambios, significa 39 min /d.
4. La elaboración puede comenzarse como promedio 1 hora 20 min antes que si se realizara prescripción manual.

Discusión

La herramienta informática descrita permite obtener información relativa al paciente de forma completa, precisa, fiable, actualizada, ágil y en breve tiempo, optimizándose el proceso de la prescripción, evitando los errores de transcripción y disminuyendo los EM derivados de los aspectos antes citados, como ha sido publicado por diversos autores^{13,14} mejorando así la calidad asistencial y disminuyendo los costes, y mejorando la eficiencia del proceso.

Al igual que en la prescripción de cualquier tratamiento farmacológico, sobre el que diversos autores han indicado que la POEA contribuye a mejorar la seguridad en su utilización por varios mecanismos^{11, 15, 16}, podemos decir que su aplicación sobre las ordenes de nutrición parenteral tiene las siguientes ventajas:

- Las OT están estructuradas, e incluyen cantidades requeridas de macro-micronutrientes, medicamentos para administración dentro de la NPT ó de forma concomitante, volumen total requerido, velocidad de perfusión y vía de administración.
- Son legibles e identificables en cualquier momento y circunstancia
- Se proporciona información sobre las nutriciones pautadas y los pacientes durante todo el proceso.
- Se revisan en tiempo real los problemas que puedan surgir (daño de la función hepática y/o renal, ó de otros parámetros analíticos en función de la nutrición, incompatibilidades fisico-químicas, carga osmolar, etc).
- Previenen EM que a su vez pueden conducir a RAM. Ya sea al evitar la falta de información de médico en el momento de la prescripción, en la transcripción del farmacéutico y al facilitar disponer de más tiempo para su elaboración.
- Mejora la calidad de la atención y reduce costes al facilitar una información en feedback y sugerencias al prescriptor sobre los protocolos establecidos.
- Facilita el seguimiento y selección de los protocolos recomendados

- Facilita los cálculos de aportes de macro y micronutrientes, así como de la formulación, estableciéndose de forma automática los ritmos de administración de la nutrición.
- El médico con un solo click puede elegir entre los diversos protocolos y nutriciones estandar consensuados, lo que facilita su trabajo y ahorra tiempos.
- La transmisión electrónica directa desde el prescriptor al Servicio de Farmacia (SF) evita errores de transcripción e interpretación, ahorra tiempos en la llegada de las OT y en la elaboración, disminuyéndose también los errores en la preparación pues puede realizarse con mayor tranquilidad.
- Permite distribuir simultáneamente los OT a varios profesionales sanitarios.

En nuestro caso la aplicación de la PEA permite al médico mediante el programa informático recuperar las nutriciones de sus pacientes del día anterior, lo que implica tener un mayor control de las mismas y realizar de forma rápida diariamente los cálculos y/o cambios de los requerimientos nutricionales en los pacientes; la confirmación y envió on-line al farmacéutico de las prescripciones desde diferentes puntos del hospital, evita la transcripción y mejora significativamente todo el circuito (prescripción, elaboración, dispensación, administración). Además de evitar las pérdidas en el envío de las OT (situación que puede producirse cuando la OT es realizada manualmente y enviada por diferentes mecanismos al SF), la llegada al Servicio de Farmacia de las OT se adelanta 1 h 15 minutos, hecho que está en concordancia con lo publicado por Puangco y cols¹⁷ que en una unidad neonatal encontraron que el tiempo total que transcurre para la elaboración de cada OT de NPT variaba de 73 min cuando se realizaba de forma manual a 1,4 min de forma electrónica. Otros autores han indicado que con la PEA la llegada de las OT farmacológico al SF se reduce de 96 a 3 minutos¹⁸.

Además de evitarse los errores de transcripción, y el tiempo que ello implica (entre 3 min/nutrición), la elaboración puede comenzarse como promedio 1 hora antes que si se realizase prescripción manual, permitiendo al personal de enfermería que elabora las nutriciones disponer de más tiempo para su preparación, con una disminución de los errores potenciales en la misma y por tanto un aumento de la calidad de todo el proceso. Por ello la puesta en marcha del programa prescripción electrónica asistida, nos ha permitido llevar a cabo una reingeniería de procesos en el Área de nutrición.

La integración del sistema de PEA en NPT con el sistema de gestión del medicamento y otros sistemas informatizados del hospital nos ha permitido agilizar la gestión de consumos y disponer de datos para conocer el coste/paciente y coste/GRD (tras relacionarlo con los datos procedentes del CMBD del Hospital).

En nuestra experiencia, aunque el cambio cultural necesario para llevar a cabo la prescripción electróni-

ca puede ser difícil de conseguir, no es algo imposible. Sin embargo desde el principio es necesario diseñar una estrategia adecuada a las características del Hospital en el que se pretenda implantar. Es necesario que la accesibilidad del médico al programa sea lo mejor posible, por ello deberán situarse ordenadores de mesa de forma que permita su utilización de forma cómoda; evidentemente la solución en un futuro próximo serán los dispositivos móviles con acceso al programa. Por otra parte es necesario proceder a la “retirada” del impreso habitual de OT desde el primer momento, a fin de evitar duplicar el trabajo tanto del médico al prescribir como de la enfermera al administrar. Por último es imprescindible, en los primeros días de implantación, establecer contacto diario del responsable de la formación en la utilización del software con los prescriptores y farmacéuticos a fin de resolver los problemas que puedan surgir.

Conclusiones

1. El esfuerzo de colaboración entre todos los profesionales implicados en la utilización de la NPT, médicos, farmacéuticos, enfermeras, y departamentos informáticos ha permitido la implantación de la PEA en NPT.
2. La prescripción electrónica de los OT de NPT ha supuesto una optimización de los recursos empleados en el circuito prescripción –validación–elaboración–dispensación–administración.
3. El disponer de un sistema de PEA de NPT integrado en el de gestión global del medicamento ha permitido mejorar la gestión de consumos y disponer de una herramienta que permita conocer los costes por paciente y GRD.
4. Al ser un cambio cultural importante, consideramos imprescindible la implicación activa de la Dirección del hospital para alcanzar dicho objetivo.

REFERENCIAS

1. Marimon S: El papel de la información en los servicios de salud (cap 3). En: *La Sanidad en la Sociedad de la Información*. Ed. Díaz de Santos 1999.
2. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA y cols: The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard medical practice study II. *N Engl J Med* 1991, 324:377-384.
3. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ y cols: Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995, 274: 35-43.
4. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM y cols: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998, 280: 1311-16.
5. Bates DW, Cullen D, Laird N y cols: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA* 1995, 274: 29-34.
6. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, y cols: A computer alert system to prevent injury from adverse drug events. Development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA* 1998, 280: 1317-1320.
7. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, y cols: Effect of computerized physician order entry and a

- team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998, 280:1311-1316.
8. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Luf NM, Boyle D, Leape L: The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *Journal of American Medical Informatics Association* 1999, 6:313-321.
 9. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, y cols. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997, 277:307-311.
 10. Lesar TS, Briceland L, Stein DS: Factor related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997, 277:312-317.
 11. Lehmann CU, Conner KG, Cox JM: Preventing provider errors:online total parenteral nutrition calculator. *Pediatrics* 2004, 113(4):748-53.
 12. Alvarez J, Monereo S, Ortiz P, Salido C: Gestión en nutrición clínica. *Nutr Hosp.* 2004, XIX(3):125-134.
 13. Marcia L Buck: Preventing medication errors in children. *Pediatric Pharmacotherapy* 1999, Vol5,Nº2. (<http://www.med.virginia.edu/cmc/pedpharm/v5n10.htm>)
 14. American Society of Hospital Pharmacists: ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993, 50:305-14.
 15. ASHP Guidelines on preventing medication errors with anti-neoplastic agents: *Am J Health Syst. Pharm* 2002; 59:1648-68.
 16. Evans RS, Pestonik SL, Classen DC, Burke JP: Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. *Ann Pharmacother* 1999, 33:1026-31.
 17. Puangco MA, Nguyen HL, Sheridan MJ: Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. *Journal of the American Dietetic Association* 1997, vol 97(3):258-261.
 18. Landro L: Technology to cut medical errors in health-care industry priority. *Wall St J* 2003, Feb 12.

Original

Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. Relación con la función pulmonar

C. Martínez-Costa, A. Escribano, F. Núñez Gómez, L. García-Maset, J. Luján y L. Martínez-Rodríguez

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico. Universidad de Valencia. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar los efectos de la intervención nutricional precoz y continuada en pacientes pediátricos con fibrosis quística (FQ) y su posible implicación en la función pulmonar.

Pacientes y métodos: Se incluyen el seguimiento de 19 pacientes con FQ (11 niñas, 8 niños) de 17 meses a 18 años de edad y promedio de 10 años de enfermedad. El genotipo de 16 pacientes es delta F 508 (10 homo, 6 heterocigotos). Cada 2-3 meses se les ha realizado: valoración clínica, dietética y antropométrica clasificando el estado de nutrición (EN) según Z peso/talla, % peso para la talla, índice de masa corporal y Z talla/edad. Coincidentemente se obtuvo cultivo de secreciones respiratorias y espirometría; y anualmente determinaciones bioquímicas, hematológicas y de heces. La intervención nutricional incluyó: recomendaciones dietéticas, nutrición enteral (NE) oral o invasiva y tratamiento farmacológico con enzimas pancreáticos, vitaminas liposolubles, minerales y oligoelementos.

Resultados y comentarios: La mayoría experimentaron mejoría antropométrica resultando significativa para el peso, relación peso/talla y pliegue tricótipal ($p < 0,05$). La puntuación Z se ha mantenido estable. Dieciséis pacientes (84%) han desarrollado insuficiencia pancreática exocrina y 3 (16%) intolerancia a la glucosa. Catorce (73%) se han colonizado por *Pseudomonas aeruginosa*. Los valores promedio de la última espirometría fueron: FVC (%) $85,4 \pm 18,6$ y FEV₁ (%) $85,9 \pm 24,1$ encontrándose una correlación positiva significativa entre el % del peso para la talla y FVC (coef 0,552, $p = 0,022$) y con FEV₁ (coef. 0,625; $p = 0,007$). El 79% han requerido algún tipo de apoyo nutricional: 3 casos (16%) NE invasiva y el resto tratamiento con NE oral.

Conclusiones: Sin soporte nutricional muchos pacientes con FQ no parecen cubrir su requerimientos. La monitorización del EN permite la actuación precoz y efectiva. Se demuestra una co-

NUTRITIONAL INTERVENTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. RELATIONSHIP WITH PULMONARY FUNCTION

Abstract

Objective: To assess the effects of early and continuous nutritional intervention in pediatric patients with cystic fibrosis (CF) and its possible implication in pulmonary function.

Patients and methods: Included is the follow-up of 19 patients with CF (11 female and 8 male children), from 17 months to 18 years of age, and a mean disease duration of 10 years. Genotype from 16 patients is delta F 508 (10 homozygotic, 6 heterozygotic). The following items have been performed every 2-3 months: clinical, dietary and anthropometrical assessment, classifying nutritional status (NS) by Z scores of weight/height, % of weight to height, body mass index, and Z scores of height/age. Concurrently, respiratory secretions culture and spirometry were obtained; and annually, biochemistry, hematologic and feces determinations. Nutritional intervention included: dietary recommendations, oral or invasive enteral nutrition (EN) and pharmacologic treatment with pancreatic enzymes, fat-soluble vitamins, minerals and oligoelements.

Results and commentaries: Most of them experienced anthropometrical improvement being significant for weight, the relationship of weight/height and the tricipital fold ($p < 0.05$). The Z score for height has remained steady. Sixteen patients (84%) have developed exocrine pancreatic failure, and 3 (16%) glucose intolerance. Fourteen (73%) have been colonized by *Pseudomonas aeruginosa*. Last mean spirometry values were: FVC (%) 85.4 ± 18.6 and FEV₁ (%) 85.9 ± 24.1 , with a significant correlation between % of weight to height and FVC (coefficient 0.552, $p = 0.022$) and FEV₁ (coefficient 0.625, $p = 0.007$). Seventy nine percent have required some sort of nutritional support: 3 cases (16%) invasive EN, and the remaining oral EN.

Conclusions: Without nutritional support, many patients with CF do not seem to meet their demands. EN monitoring allows for and early and effective interven-

Correspondencia: Cecilia Martínez-Costa
P.º de Porta Coeli, 12. Urbanización Los Monasterios
46530 Puzol (Valencia)
E-mail: ceciliam@comv.es
Recibido: 26-VI-2004.
Aceptado: 30-VII-2004.

relación estrecha entre el estado de nutrición y la función pulmonar.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:182-188)

Palabras clave: *Fibrosis quística. Nutrición enteral. Malnutrición. Valoración nutricional. Pseudomonas aeruginosa. Función pulmonar.*

Introducción

El desarrollo y estado de nutrición adecuados en los pacientes con fibrosis quística (FQ) influye de forma particularmente favorable en el curso de la enfermedad así como en la calidad de vida. Sin embargo, a lo largo de la evolución, diversos factores entre los que se incluyen la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), la enfermedad pulmonar crónica y la anorexia que acompaña a la infección, pueden negativizar el balance de energía desencadenando desnutrición. Incluso, circunstancias biológicas propias de la edad como la aceleración puberal del crecimiento, pueden acentuar el deterioro nutricional en un momento evolutivo en el que además, suelen debutar otras complicaciones como la diabetes (fig. 1).

Por todo ello en la clínica, la asistencia nutricional pretende principalmente: 1) conseguir un crecimiento y nutrición adecuados para la edad y 2) mejorar la función pulmonar y disminuir la infección estimulando la respuesta inmune y reforzando la masa muscular del tórax.

Para conseguirlos, es preciso monitorizar el estado de nutrición mediante revisiones periódicas que permitan detectar precozmente situaciones de riesgo de deterioro nutricional o pacientes que ya lo han desa-

rollado y establecer las medidas de prevención y terapéuticas adecuadas. En la tabla I se esquematizan los parámetros clínicos y bioquímicos de la exploración nutricional del niño con FQ sintetizada a partir de las recomendaciones de las principales unidades y organismos relacionados con la enfermedad¹⁻⁴. Habitualmente se considera idónea la valoración cada 3 meses, aunque en el lactante y en casos de riesgo de desnutrición, la vigilancia deberá ser más estrecha. En la tabla II se resumen los criterios para indicar el tratamiento nutricional¹⁻⁴.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:182-188)

Key words: *Cystic fibrosis. Enteral nutrition. Hyponutrition. Nutritional assessment. Pseudomonas aeruginosa. Pulmonary function.*

En este trabajo hemos pretendido como objetivo principal evaluar los efectos de la intervención nutricional precoz y continuada en niños y adolescentes con FQ y determinar su relación con la función pulmonar.

Pacientes y métodos

Se incluye el seguimiento completo de 19 pacientes (11 niñas, 8 niños) con FQ (diagnosticados por el fenotipo, cloruros en el sudor y genotipo CFTR) con edades comprendidas entre 17 meses y 18 años y promedio de duración de la enfermedad de 10,6 años. El genotipo de 16 pacientes es delta F 508 (10 homo y 6 heterocigotos).

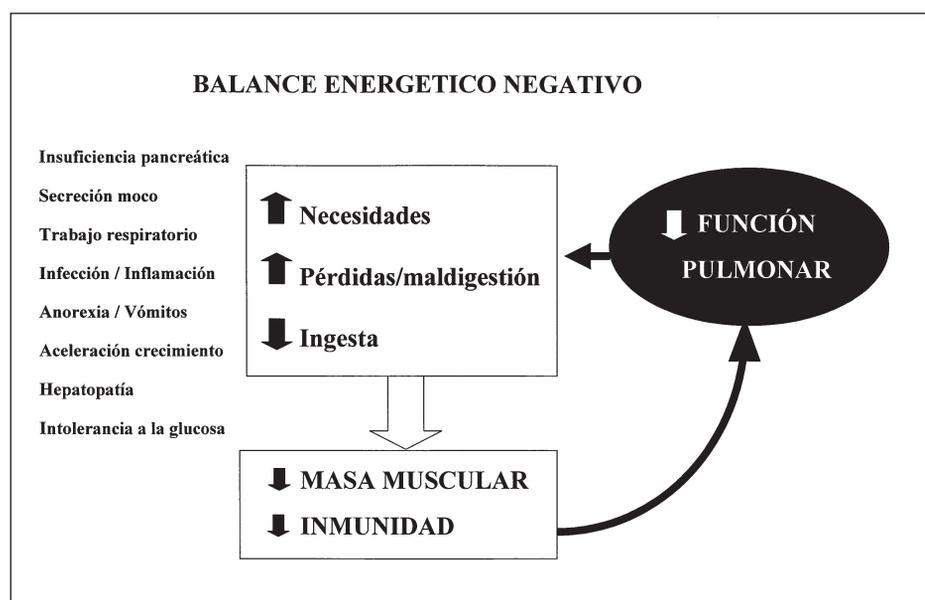


Fig. 1.—Fibrosis quística y malnutrición.

ción aguda⁵⁻⁷ y Z talla/edad para valorar el crecimiento y detectar malnutrición crónica. Coincidente con ello se les ha evaluado neumológicamente incluyendo la realización de cultivos de secreciones respiratorias y tests de función pulmonar: % capacidad vital forzada (forced vital capacity, FVC) y % volumen espiratorio forzado en el 1.º segundo (forced expiratory flow in 1 second, FEV₁). Anualmente se ha determinado: 1) sangre: hemograma, metabolismo del hierro, calcio-fósforo, zinc, carotenos, vitaminas liposolubles, prealbúmina, albúmina y función hepática. 2) heces: elastasa-1, quimotripsina y esteatorrea. Según la evolución y resultados se ha establecido la intervención nutricional (recomendaciones dietéticas, nutrición enteral (NE) oral o invasiva y tratamiento farmacológico con enzimas pancreáticos, vitaminas liposolubles, minerales y oligoelementos).

Resultados

En la tabla III se exponen los resultados antropométricos en puntuaciones Z al diagnóstico y en la última exploración, en donde destaca que la mayoría han experimentado mejoría de diversos parámetros resultando significativa para el peso, relación peso/talla y pliegue tricótipal. La Z talla/edad se ha mantenido estable lo que indica que se ha mantenido una adecuada velocidad de crecimiento. Dieciséis pacientes (84%) han desarrollado IPE, 3 (16%) hepatopatía y 3 (16%) intolerancia a la glucosa. Catorce (73,6%) se han colonizado (de forma intermitente o crónica) por *Pseudomonas aeruginosa* con una mediana de edad de 4,5 años (mínimo 3 meses, máximo 13 años). Los valores promedio de la espirometría en la última consulta fueron: FVC (%) 85,4 ± 18,6 (mínimo 39,8 y máximo 108); FEV₁ (5) 85,9 ± 24,1 (mínimo 31,1 y máximo 124). Se ha encontrado una correlación positiva muy significativa entre el % del peso para la talla y FVC (coeficiente de correlación de Spearman 0,552; p 0,022) y con FEV₁ (coef. 0,625; p 0,007). De todos los pacientes 15

(79%) han requerido algún tipo de apoyo nutricional. Tres casos (16%) han precisado nutrición artificial invasiva (NE por sonda y hospitalización) siendo la mayoría controladas con tratamiento oral mediante los siguientes productos: 1) fórmula polimérica pediátrica (normocalórica 6 casos, hipercalórica 3) y de adulto (3 casos, hipercalórica); 2) fórmula oligomérica (2 casos); 3) módulos (MCT = 9, LCT = 2 y mixto = 3 casos) y 4) suplementos (12 casos), prescritos según el estado de nutrición, la función respiratoria y el período de crecimiento. Su distribución porcentual se representa en la figura 2. A pesar de la evolución favorable global, en los casos de deterioro nutricional agudo los factores que más lo han determinado han sido: la infección pulmonar (6 casos, 32%), la falta de cumplimentación del tratamiento (3 casos, 16%), la intolerancia a la glucosa (3 casos, 16%) y la aceleración puberal del crecimiento (2 casos, 10,5%). Las carencias específicas más frecuentes han sido de carotenos (12 casos, 63%), vitamina E (9 casos, 47%), hierro (6 casos, 32%) y cinc (5 casos, 26). Todos excepto 2 pacientes mantienen una situación nutricional estable.

Discusión

Este trabajo sustenta la principal recomendación para el manejo de los pacientes con FQ de realizarse en centros donde se disponga de los medios para la asistencia integrada desde el punto de vista digestivo, nutricional, dietético, neumológico y endocrinológico principalmente. Hay que procurar que el niño pueda tener una actividad diaria normal coordinando las múltiples consultas y pruebas complementarias para que el absentismo escolar sea el mínimo. La valoración periódica de los pacientes incluidos en este estudio se ha realizado de manera sistematizada durante toda su evolución con un promedio de más de 10 años de control y de al menos 4 visitas/año. Por ello aunque la población de estudio no es numerosa, su seguimiento ha sido muy homogéneo.

Tabla III
Resultados antropométricos

E. nutrición	Al diagnóstico				Actual				t	p
	X ± DE	M	mín	máx	X ± DE	M	mín	máx		
Edad (años)	1,6 ± 1,5	0,9	0,1	4,7	10,6 ± 5	11,3	1,4	18,8		
Z peso	-1,3 ± 0,7	-1,4	-2,8	0,2	-0,6 ± 0,9	-0,8	-2,9	1,7	-2,98	0,008*
Z talla	-0,6 ± 1,2	-0,6	-2,1	1,5	-0,6 ± 0,9	-0,6	-2,8	1,2	-0,22	0,828
Z peso/talla	-1,0 ± 0,6	-1	-2,0	0,2	-0,3 ± 1,0	-0,2	-2,5	1,7	-2,41	0,027*
% peso para talla	92 ± 5,4	93	80	100	97 ± 11	97	71	123	-1,55	0,142
Z IMC	-1,2 ± 0,5	-1,1	-2,2	-0,6	-0,7 ± 0,9	-0,7	-2,7	1,8	-1,30	0,235
Z perímetro braquial	-1,5 ± 0,9	-1,3	-3,0	-0,6	-0,3 ± 0,9	-0,4	-3,0	1,0	-2,16	0,120
Z pliegue tricótipal	-1,0 ± 0,7	-0,6	-1,8	-0,3	-0,2 ± 0,9	-0,3	-2,0	1,5	-3,20	0,049*

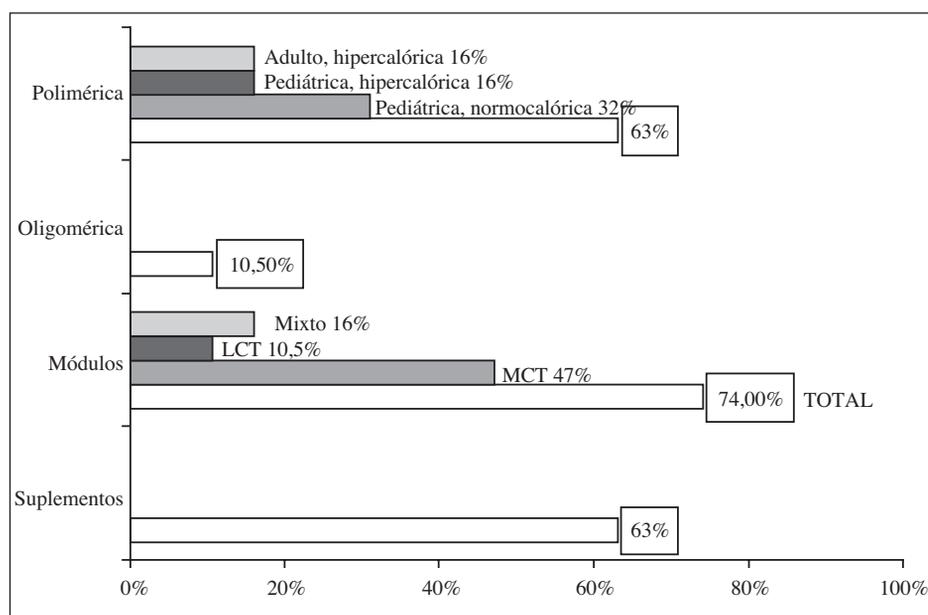


Fig. 2.—Productos enterales.

Nuestros resultados antropométricos muestran globalmente una evolución positiva con la edad a pesar de que ésta se considera un factor negativo por el deterioro progresivo de la función pulmonar y el desarrollo de manifestaciones asociadas como la diabetes. De los 8 adolescentes incluidos, 2 han desarrollado diabetes a los 13 años mientras que el tercer paciente diabético se diagnosticó a los 5 años de edad.

En general hemos detectado mejoría en todos los datos antropométricos siendo significativa para el peso, relación peso/talla y pliegue tricipital. Un hecho relevante es el mantenimiento de la Z talla con la edad, reflejo de que se ha mantenido la velocidad de crecimiento dato significativo de evolución estable a largo plazo. Para los no dedicados al paciente pediátrico conviene recordar que la diferencia fundamental de la antropometría infantil respecto a la del paciente adulto radica en que el niño está en crecimiento. Mientras el adulto tiene una masa corporal estable, el niño en cada momento tiene un peso ideal dependiente de su talla. En una situación aguda de malnutrición, inicialmente se detendrá la ganancia ponderal manteniéndose la velocidad de crecimiento, mientras que en la evolución hacia la cronicidad se asociará a una detención de la velocidad de crecimiento (empequeñecimiento).

Desde el punto de vista metodológico, las medidas secuenciales de cada paciente se han interpretado de dos formas: señalándolas en un gráfico percentilado para controlar su evolución en el tiempo o calculando puntuaciones Z. La primera modalidad se considera muy práctica para conocer el perfil de desarrollo del paciente y detectar desviaciones del mismo, pero la segunda permite constatar los cambios de manera mucho más precisa además de permitir el análisis estadístico de pacientes de distinta edad y sexo⁵.

Para clasificar el estado de nutrición hemos aplicado los índices reconocidos como más útiles desde el punto de vista clínico:

1) *relación peso/talla* que al comparar estas medidas independientemente de la edad detecta precozmente la malnutrición aguda. Solo es aplicable en niños prepúberes. Su interpretación⁸, es la siguiente (percentil = P): < P10 (Z < 1,28) indica riesgo de malnutrición; < P5 (Z < 1,65) refleja malnutrición aguda; entre P10-P90 (Z ± 1,28) probablemente es normal; < P90 (Z > 1,28) indican riesgo de sobrenutrición y > P95 (Z > 1,65) obesidad.

2) *% del peso para la talla* (índice de Waterlow)⁷ muy útil en todas las edades y de gran ayuda en el seguimiento de pacientes con FQ para decidir el momento de inicio y el tipo de tratamiento nutricional. Lo ideal es que sea ≥ 90%. Tiene el inconveniente de que su autor solo clasificó grados por defecto (malnutrición: leve 90-80%, moderada 80-70% y grave < 70). Al analizar su comportamiento con otros índices y con la composición corporal se ha propuesto como límite superior de normalidad el 115%. Los valores < 90% suponen riesgo de desnutrición y requieren intervención nutricional. En los pacientes con FQ se ha modificado esta clasificación en orden a una actuación nutricional más precoz: 85-89% es sugestiva de detención ponderal o malnutrición precoz; 80-84% indica malnutrición leve, 75-79% moderada e < 75% grave¹.

3) *índice de masa corporal (IMC)* es fácil de calcular (kg/m²) pero varía con la edad, por tanto su interpretación se realiza mediante percentiles o con el cálculo de puntuaciones Z. Se define obesidad cuando el IMC es ≥ P₉₅; IMC > P₈₅ y < P₉₅ se considera riesgo de obesidad y subnutrición a los valores inferiores al P₅⁶. En adultos con FQ, valores inferiores a 19 son indicativos de intervención nutricional¹⁰.

En niños con malnutrición crónica ("stunting" o empequeñamiento), estos índices son insuficientes y habría que calcular también el % de talla para la edad (talla actual dividida por la talla en el percentil 50 y multiplicando el resultado por 100)⁷ o la puntuación Z de talla, tal como hemos realizado en este estudio. En concreto en la FQ diversos trabajos han relacionado la talla con la supervivencia¹¹ e incluso otros observan un deterioro significativo de la misma a partir de la pubertad¹² de ahí que a esta edad la vigilancia de la velocidad de crecimiento deba de ser mucho más estrecha.

Respecto al apoyo nutricional la mayoría de los pacientes (79%) han requerido o requieren algún tipo de tratamiento nutricional. Siempre se ha partido de intervenir con modificaciones dietéticas que mejoren la preparación de los alimentos para que tengan alto valor nutritivo e incrementar su densidad energética (adición a las comidas de aceite vegetal y/o queso, mayor consumo de frutos secos, cereales, etc.). También se ha procurado promover nuevas formas culinarias o hacer mezclas de alimentos palatables y nutritivos (como batidos de lácteos, frutas y frutos secos). Diversos autores refieren que la información nutricional al paciente y a su familia es una medida muy eficaz¹³ pero no siempre es comprendida ni en la mayoría de los casos suficiente como para conseguir una buena progresión antropométrica. En estos casos la adición de productos enterales a la alimentación permite completar el aporte nutricional¹⁴⁻¹⁷.

Los productos más eficaces y bien aceptados han sido los suplementos (preparados en polvo para adicionar a la leche, barritas, etc.) así como diversas fórmulas poliméricas iso (1-1,2 kcal/ml) o hipercalóricas (1,5-2 kcal/ml) que al haber mejorado considerablemente su palatabilidad han resultado muy útiles para completar el aporte energético de diversas comidas, sobre todo las intermedias como la merienda. Hay que recordar que estos pacientes deben desarrollar actividades deportivas extraescolares como la natación que aún demandan más calorías. Estos productos son fáciles de llevar y de consumir fuera de casa como complemento a un bocadillo. También se han prescrito con frecuencia módulos, bien de lípidos (MCT, LCT), hidratos de carbono (dextrinas) o mixtos, eficaces sobre todo en niños pequeños para incrementar la densidad energética de los alimentos. Respecto a estos últimos queremos resultar que los ajustes dietéticos deben procurar no incrementar desproporcionadamente los hidratos de carbono para no elevar el cociente respiratorio sobre todo en pacientes con la función pulmonar comprometida. Las fórmulas oligoméricas fueron temporalmente indicadas en lactantes al diagnóstico con desnutrición e IPE.

En relación a la función pulmonar parece existir una clara interrelación entre malnutrición y deterioro de la misma así como con la colonización crónica por *Pseudomonas sp.*, que se acentúa con la edad¹⁷⁻¹⁹. Se ha demostrado que el empeoramiento de la función pulmonar se acompaña de un incremento del gasto

energético basal en los pacientes más deteriorados, pero no en aquellos con enfermedad de evolución leve-moderada²⁰. La infección junto a la inflamación y la anorexia promovida por los mediadores inflamatorios condicionan un balance energético negativo causante de la malnutrición. A su vez la disminución de la masa magra y de la respuesta inmune que acompañan a la desnutrición ejercen un efecto negativo sobre la función pulmonar¹⁷. En el estudio alemán de FQ se demostró que en adolescentes el deterioro de un 5% en el % peso para la talla, se asociaba a una caída del FEV₁ de un 16,5% mientras que aquellos que lo incrementaban más de un 5% asociaban un ascenso del 4,3% del FEV₁¹⁸. Recientemente en un estudio que evaluaba el estado de nutrición y enfermedad pulmonar a los 3 y a los 6 años de edad, se demostró que, a los 3 años la relación entre ambos era escasa, haciéndose muy considerable a los 6, concluyendo que el tratamiento, a edades muy precoces, va a determinar la evolución de la función pulmonar²¹. Peterson y cols.²² en un estudio longitudinal de 2 años de duración en 319 niños con FQ (de los 6 a los 8 años de edad), demostraron incremento progresivo del FEV₁ cuando la ganancia ponderal se producía a ritmo estable y significativamente superior que cuando el peso sufría oscilaciones, concluyendo que el tratamiento nutricional debe ser lo suficientemente agresivo como para mantener una progresión ponderal ininterrumpida. En nuestro estudio consideramos que el hallazgo más relevante ha sido el mantenimiento, e incluso la mejoría, de los parámetros antropométricos con la edad, pero para ello la mayoría han requerido apoyo nutricional y todos han llevado una vigilancia muy estrecha. También hemos encontrado, al igual que otros autores, una correlación positiva significativa entre el estado de nutrición y la función pulmonar. En los pacientes que sufrieron mayor deterioro nutricional los condicionantes más frecuentes fueron las reagudizaciones pulmonares y la aceleración puberal del crecimiento.

Como conclusiones consideramos que: sin apoyo nutricional muchos pacientes con FQ no parecen cubrir sus requerimientos; y que la monitorización estrecha permite que la actuación precoz sobre el estado nutricional resulte efectiva.

Referencias

1. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P and The Consensus Committee: Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992, 55:108-16.
2. Creveling S, Light M, Gardner P, Geene L: Cystic fibrosis, nutrition, and the health care team. *J Am Diet Assoc* 1997, 97(Supl. 2):186-91.
3. Borowitz D, Baker RD, Stallings V: Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 35:246-59.
4. Lama More R, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C: Consenso sobre intervención nutricional en la fibrosis quística. Fundación Sira Carrasco para ayuda a la fibrosis quística 1999.
5. Martínez Costa C, Pedrón Giner C: Valoración del estado nutricional. En: AEP, ed. Protocolos diagnósticos y terapéuticos

- en Pediatría. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: AEP ed, 2002; 375-82.
6. CDC: National Center for Health Statistics 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore>.
 7. Waterlow JC: Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. *Lancet* 1973, 14:87-9.
 8. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moose WM: Physical growth: National Center for Health Statistics Percentiles (NCHS). *Am J Clin Nutr* 1979, 32:607-29.
 9. Martínez Costa C, Abella AM, Brines J: Significado clínico de los índices nutricionales comunes. V Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *An Esp Pediatr* 1998 (Supl. 116):61.
 10. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Sëller R: Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr* 1998, 132:486-92.
 11. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ: Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001, 101:438-42.
 12. Morrison S, Dodge JA, Cole TJ et al.: Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. *Arch Dis Child* 1997, 77:497-500.
 13. Skypala IJ, Ashworth FA, Hodson ME et al.: Oral nutritional supplements promote significant weight gain in cystic fibrosis patients. *J Hum Nutr Diet* 1998, 11:95-104.
 14. Pedrón Giner C, Conde Gómez MT: Tratamiento dietético. En: Salcedo Posadas A, García Novo MD, eds. *Fibrosis quística*. Madrid: Roche ed, 1997, 201-8.
 15. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R y Codoceo R: Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000, 52(Supl. 3):1-33.
 16. Dorkin HL, O'Sullivan B: Nutritional considerations in cystic fibrosis. En: Baker RD, Davis A, eds. *Pediatric enteral nutrition*. New York: Chapman & Hall 1994, 251-60.
 17. Turck D: Cystic fibrosis: Nutritional aspects. The 36th Annual Meeting of ESPGHAN. Prague, June 4-7, 2003.
 18. Steinkamp G, Wiedemann B on behalf of the German CFQA Group: Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002, 57:596-601.
 19. Vinton NE, Padman, Davis M, Harcke TH: Effects of *Pseudomonas* colonization on body composition and resting energy expenditure in children with cystic fibrosis. *JPEN* 1999, 23:233-6.
 20. Stallings VA, Fung EB, Ofley PM, Scanlin TF: Acute pulmonary exacerbations is not associated with increased energy expenditure in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998, 132:493-9.
 21. Kostan MW, Butler SM, Wohl ME et al.: Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003, 142:624-30.
 22. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE: Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003, 112:588-92.

Original

Niveles plasmáticos y eritrocitarios de zinc y cobre en pacientes críticos con nutrición parenteral y su relación con el contenido de las fórmulas: estudio preliminar

A. M.^a Menéndez*,**, H. Montemerlo*,**, A. R. Weisstaub***, S. Alloatti***, F. Rusi**, M.^a E. Guidoni*,**, C. Casávola****, A. Piñeiro*** y M.^a L. Pita Martín de Portela***

*Unidad de Asistencia Nutricional. Sanatorio Mater Dei. San Martín de Tours. **Centro de mezclas intravenosas UNANUT. ***Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. ****Servicio de Nutrición. Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Objetivo: Estudiar, en pacientes graves que requirieron nutrición parenteral, la relación entre las cantidades de Zn y Cu presentes en las fórmulas, la evolución clínica y los cambios en algunos parámetros bioquímicos (niveles plasmáticos y eritrocitarios de Zn y Cu) durante terapéutica nutricional parenteral.

Pacientes y metodología: Se estudiaron 5 pacientes graves, adultos, sometidos a cirugía mayor abdominal, que requirieron nutrición parenteral. Se determinó: 1) zinc y cobre en las fórmulas parenterales; 2) en los pacientes, al comienzo (To) y al final (Tf) del tratamiento, en eritrocitos: Zinc (Zn-E) y Cobre (Cu-E); en plasma, Zinc (Zn-Pl) y en suero, cobre (Cu-S). Zinc y Cobre se determinaron por espectrometría de absorción atómica.

Resultados: Los valores promedio \pm desvío estándar y rangos (entre paréntesis) fueron: fórmulas parenterales ($\mu\text{g/g}$): zinc: $6,0 \pm 1,1$ (2,2-7,0); cobre: $2,4 \pm 0,7$ (0,5-3,7). Parámetros bioquímicos: a To (n = 5): Zn-E ($\mu\text{g/ml}$): $21,6 \pm 10,0$ (13,6-36,1); Zn-Pl ($\mu\text{g/dl}$): 88 ± 72 (29-205); Cu-E ($\mu\text{g/dl}$): 113 ± 22 (83-144); Cu-S ($\mu\text{g/dl}$): 119 ± 24 (80-140). Dos pacientes murieron y en los 3 pacientes con evolución favorable los resultados fueron a Tf: Zn-E ($\mu\text{g/ml}$): $16,6 \pm 0,1$ (16,6-16,7); Zn-Pl ($\mu\text{g/dl}$): 77 ± 22 (60-102); Cu-E ($\mu\text{g/dl}$): 139 ± 29 (106-156); Cu-S ($\mu\text{g/dl}$): 172 ± 20 (158-195). Los resultados individuales comparados con los de referencia (individuos normales de Buenos Aires, con adecuación nutricional) indicaron que los 3 pacientes con evolución favorable normalizaron los niveles de Zn-Pl y Zn-E. sin embargo, el Cu-S se incrementó en los 3 casos y el Cu-E en 2 de ellos.

Correspondencia: Dra. M.^a Luisa Pita Martín de Portela
Cátedra e Nutrición
Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
Junín 956, 2p

1113 Buenos Aires (Argentina)
E-mail: mportela@ffybu.uba.ar

Recibido: 26-V-2004.

Aceptado: 18-VI-2004.

Financiado por UBA. Subsidio B 103.

PLASMATIC AND ERYTHROCYTIC ZINC AND COPPER LEVELS IN CRITICALLY ILL PATIENTS ON PARENTERAL NUTRITION AND THEIR RELATIONSHIP WITH FORMULAS CONTENT: PRELIMINARY STUDY

Abstract

Objectives: To study in severe patients that required parenteral nutrition the relationship between Zn and Cu amounts present in formulas, the clinical course and changes in some biochemical parameters (plasmatic and erythrocytic Zn and Cu levels) during the parenteral nutrition therapy.

Patients and methodology: Five adult severe patients were studied, submitted to major abdominal surgery, and that required parenteral nutrition. Determinations were done for: 1) Zinc and copper in parenteral formulas; 2) in patients, at the beginning (T0) and at the end (Tf) of treatment, in erythrocytes: zinc (Zn-E) and copper (Cu-E); in plasma, zinc (Zn-Pl) and in serum, copper (Cu-S). Zinc and copper were determined by means of atomic absorbance spectrometry.

Results: mean \pm standard deviation values and ranges (between brackets) were: parenteral formulas ($\mu\text{g/g}$): zinc: 0.6 ± 1.1 (2.2 - 7.0); Copper: 2.4 ± 0.7 (0.5-3.7). Biochemical parameters: at T0 (n = 5): Zn-E ($\mu\text{g/mL}$): 21.6 ± 10.0 (13.6-36.1); Zn-Pl ($\mu\text{g/dL}$): 88 ± 72 (29-205); Cu-E ($\mu\text{g/dL}$): 113 ± 22 (60-102); Cu-E ($\mu\text{g/dL}$): 139 ± 29 (106 \pm 156); Cu-S ($\mu\text{g/dL}$): 172 ± 20 (158-195). Individual values compared to reference ones (normal individual from Buenos Aires with adequate nutrition) indicated that the three patients with favorable course normalized Zn-Pl and Zn-E levels. However, Cu-S increased in the three cases and Cu-E in two of them.

Conclusions: These results make clear that in the studied patients Zinc levels in parenteral formulas would be

Conclusiones: Estos resultados evidencian que, en los pacientes estudiados, los niveles de zinc en las fórmulas parenterales serían adecuados para evitar la deficiencia, mientras que los de cobre podrían ser elevados.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:189-196)

Palabras clave: *Zinc. Cobre. Nutrición Parenteral. Paciente crítico.*

Introducción

El zinc (Zn) y el cobre (Cu) son micronutrientes minerales esenciales que regulan numerosos procesos metabólicos y cuya deficiencia produce anomalías fisiológicas y estructurales^{1,2}.

La deficiencia de Zn ha sido descrita en casi todas las especies animales, presentando como síntomas generales: hiperqueratosis y paraqueratosis de la piel, esófago y estómago, dermatosis, alopecia, lesiones oculares, atrofia testicular, retardo del crecimiento y anorexia. En el caso de deficiencias marginales se ha descrito disminución de la cicatrización de las heridas y alteraciones de la función inmunitaria^{3,4}. Las necesidades diarias para el adulto son discutidas y los estudios basados en la técnica de balance han evidenciado que el adulto normal necesita absorber, en promedio, 2,2 mg/día^{5,6}.

La deficiencia de Cu, en ratas y en el hombre, produce leucopenia con neutropenia, anemia microcítica hipocrómica (ferropénica), alteraciones de tejido conectivo, acromotipia, desmielinización y pancitopenia⁷. Las necesidades diarias de Cu son más discutidas que las de Zn y las cifras sugeridas se basan en algunos estudios basados en la técnica de balance^{5,6}.

Sin embargo, las cantidades de estos minerales que deben ser aportadas por vía parenteral presentan diferencias sustanciales con las de la alimentación oral, donde se debe tener en cuenta la absorción intestinal y la biodisponibilidad⁶. En la nutrición parenteral total (NPT) los nutrientes llegan directamente al torrente sanguíneo y los requerimientos de Zn y Cu en pacientes graves son motivo de discusión^{8,9}. Además, los mecanismos de homeostasis de estos micronutrientes tanto en individuos sanos como en el paciente grave están interrelacionados de modo no claro. En el pasado, los pacientes que recibieron NPT sin agregado de estos micronutrientes han manifestado alteraciones en los niveles plasmáticos y síntomas clínicos, indicativos de deficiencia aguda de Zn y/o de Cu¹⁰.

Por otra parte, tanto el exceso de Zn como el de Cu pueden producir efectos adversos asociados con el deterioro del estado nutricional y alteraciones en la respuesta inmune⁶. En función de las evidencias clínicas se sugiere precaución en su administración en las fórmulas parenterales puesto que podrían administrarse, en algunos casos, cantidades insuficientes para lograr

adequate to prevent deficiency while Copper levels could be too high.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:189-196)

Key words: *Zinc. Copper. Parenteral nutrition. Critically ill patient.*

la recuperación del paciente grave o, en otras situaciones, cantidades que pueden producir manifestaciones de toxicidad^{10,11}.

Sin embargo, la falta de conocimientos hace que se agreguen en las formulaciones parenterales empíricamente¹². Además, los componentes que se utilizan para preparar las mezclas de NPT suelen estar contaminados con elementos traza no declarados en sus rótulos y en concentraciones variables según el tipo de fabricantes, componentes, lotes, etc., resultando una subestimación de las cantidades de Cu y Zn realmente administradas en relación a las prescritas¹¹. Por lo tanto, se debe conocer el contenido real de Cu y Zn en las fórmulas de NPT y efectuar el seguimiento de los pacientes con objeto de modificar los aportes en función de las necesidades. De este modo se podrían evitar tanto las deficiencias como los excesos, que pueden comprometer la evolución del paciente grave.

Objetivos

Ampliar la información acerca de las necesidades de Zn y Cu en pacientes graves, estudiando la relación entre las cantidades presentes en las fórmulas parenterales, la evolución clínica de los pacientes y los cambios en algunos parámetros bioquímicos (niveles plasmáticos y eritrocitarios de Zn y Cu) durante la terapéutica nutricional parenteral.

Material y métodos

El trabajo se realizó de acuerdo a las Normas Éticas Internacionales. Los sujetos, o sus familiares a cargo, expresaron su consentimiento, de acuerdo a las Normas de Ética del Comité de Docencia e Investigación de los Centros Asistenciales privados participantes.

Población

Se estudiaron 5 pacientes críticos, adultos, sometidos a cirugía mayor abdominal, que requirieron NPT, cuyas características figuran en la tabla I.

Fórmulas de nutrición parenteral

Las fórmulas de NPT fueron indicadas por los médicos y se elaboraron con productos farmacéuticos para vía endovenosa, disponibles en el mercado argenti-

Tabla I
Características de los individuos estudiados

Paciente	1	2	3	4	5
Sexo/edad (años)	M/74	F/71	F/39	M/57	M/58
Patología	Oclusión intestinal	Cáncer de páncreas	Laparotomía, peritonitis	Enteritis neutropénica necrotizante	Cáncer de páncreas
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,3	26,0	20,1	25,1	27,7

Sexo: M: masculino; F: femenino.

no. La elaboración de la NPT se realizó de acuerdo a las siguientes normativas: Normas de Buena Manufactura OMS, 1992/2002; Disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-ANMAT 2592/2003 de la Autoridad Sanitaria Argentina y el Sistema de Garantía de Calidad Certificado según Normas ISO 9001/2000.

En Argentina, el zinc y cobre se encuentran disponibles en envases con dosis individuales y en multidosis: 1) Dosis individuales: envases de sulfato de zinc con 0,4 mg/ml de Zn (Lab. Rivero) y envases de 1 mg/mL (Lab. FADA y Rivero). En cuanto al cobre son envases de sulfato de cobre de ,4 mg/mL de Cu (Lab. FADA y Rivero). 2) Multidosis: envase multidosis de elementos traza que contiene: de Zn 0,327 mg/mL y de Cu 0,076 mg/mL, además de hierro, selenio, cromo, molibdeno, manganeso, fluor, yodo (Tra-cutí®, Lab. Braun y Ritraz®, Laboratorio Rivero).

Determinaciones de laboratorio

En las fórmulas parenterales administradas se determinó el contenido de Zn y Cu al comienzo (To) y al final (Tf) del tratamiento. Las muestras de la NPT fueron previamente mineralizadas por vía seca, durante 12 horas en mufla a 550 °C, hasta cenizas blancas, disueltas en HNO₃ p.a. y diluidas adecuadamente con agua ultrapura¹³.

Los indicadores bioquímicos determinados en los pacientes al comienzo (To) y al final (Tf) del tratamiento fueron: 1) en sangre entera, extraída en ayunas: hemoglobina (Hb) (método de la cianometahemoglobina); 2) en eritrocitos (GR) (previamente lavados con solución isotónica y hemolizados con agua ultrapura): Zn y Cu; 3) en plasma: Zn (ZnPl); 4) en suero: Cu (CuS).

Zn y Cu se determinaron por espectrofotometría de absorción atómica utilizando un espectrofotómetro Varian, modelo SpectrAA-20, con llama de aire-acetileno. Para el Zn se utilizó: slit de 1,0 mm y longitud de onda de 213,9 nm; para Cu: slit de 1,0 mm y longitud de onda de 327,4 nm. Todo el material fue previa-

mente lavado con ácido nítrico al 20% y enjuagado con agua desionizada¹⁴.

Análisis estadístico: Los datos descriptivos se expresaron como promedio ± desvío estándar (DE). Se aplicó análisis de regresión y correlación simple con un nivel de confianza de 95% cuando fue necesario¹⁵.

Resultados

El contenido de Zn y Cu en las fórmulas parenterales administradas a los pacientes de las dos instituciones figura en la tabla II.

Evolución de los pacientes: dos de los 5 pacientes estudiados, que padecían uno cáncer de páncreas y el otro enteritis neutropénica necrotizante, fallecieron a consecuencia de sepsis con compromiso hemodinámico.

Los niveles de Zn en plasma y eritrocitos de los pacientes estudiados figuran en la tabla III.

Discusión

El hombre adulto contiene entre 2 y 3 g de Zn, distribuido, fundamentalmente, en hueso, tejido muscular y eritrocitos, siendo esencial para la actividad de más de 70 enzimas, de las cuales las más conocidas se relacionan con la utilización de la energía, la síntesis de proteínas y la protección oxidativa. El zinc juega,

Tabla II
Contenido de Zn y Cu en las fórmulas de los pacientes estudiados. Valores promedio ± desvío estándar y rangos (entre paréntesis)

	Zn (µg/g)	Cu (µg/g)
Institución 1	6,0 ± 1,1 (4,4-7,0)	2,3 ± 0,7 (1,8-3,7)
Institución 2	3,4 ± 1,0 (2,2-5,0)	0,9 ± 0,3 (0,5-1,2)

Tabla III
Zn en plasma y eritrocitos en los pacientes estudiados.
Promedio ± desvío estándar y rangos (entre paréntesis)

Zn GR ($\mu\text{g/mL}$)		Zn PI ($\mu\text{g/dL}$)	
To (n = 5)	Tf (n = 3)	To (n = 5)	Tf (n = 3)
21,6 ± 10,0 (13,6-36,1)	16,6 ± 0,1 (16,6=16,7)	88 ± 72 (29-205)	77 ± 22 (60-102)

Tabla IV
Cu en suero y eritrocitos en los pacientes estudiados.
Promedio ± desvío estándar y rangos (entre paréntesis)

Cu GR ($\mu\text{g/dL}$)		Cu S ($\mu\text{g/dL}$)	
To (n = 5)	Tf (n = 3)	To (n = 5)	Tf (n = 3)
113 ± 22 (83-144)	139 ± 29 (106-156)	119 ± 24 (80-140)	172 ± 20 (158-195)

además, un papel fundamental en la estabilización de ciertas macromoléculas (incluyendo ciertos receptores nucleares de hormonas esteroideas, tiroideas y retinoides) y de las membranas celulares; regula la transcripción, uniéndose a proteínas nucleares, formando complejos llamados "Zinc fingers". En general todas esas funciones están relacionadas con la capacidad del Zn de unirse a la histidina y cisteína, estabilizando los sitios activos^{1,4}.

El cobre es otro micronutriente mineral esencial presente en el organismo humano adulto entre 50 y 120 mg. El 60% del contenido total del organismo se encuentra en músculo, piel y esqueleto, aunque los órganos con mayor concentración son hígado y cerebro. La sintomatología de su deficiencia, que se puede presentar en individuos con nutrición parenteral o con diarreas crónicas, se ha podido comprender al identificar cupro-proteínas (cupreínas) y enzimas cobre dependientes que intervienen en reacciones oxidativas relacionadas con el metabolismo del hierro, de los aminoácidos precursores de neurotransmisores, del tejido conectivo y con la destrucción de radicales libres^{2,6,7}.

Gran parte del avance en el conocimiento de las necesidades de Zn y Cu se ha debido a la administración de fórmulas para nutrición parenteral que no tenían incorporados estos micronutrientes o lo tenían en cantidad insuficiente. Las estimaciones de las necesidades de Zn y Cu aplicando el método factorial proporcionaron información para comenzar a administrar estos micronutrientes en las NPT¹¹. Con esa base la AMA desde el año 1979 recomienda valores de 2,5 a 4 mg/día de Zn y 0,5 a 1,5 mg/día de Cu¹² como requerimiento intravenoso para los pacientes adultos alimen-

tados por vía parenteral (tabla V)⁷. Sin embargo, no hubo ni hay acuerdo unánime en las distintas Sociedades Científicas, y la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition estableció en el año 2001 una dosis diaria de Zn de 2,5 a 5 mg y de Cu de 0,3 a 0,5 mg¹⁶. Para el Cu estas cifras representan casi la tercera parte de las aconsejadas por la AMA y ESPEN para pacientes adultos (tabla V).

En función de estos conocimientos, la práctica habitual es preparar una solución parenteral con 5 mg de Zn y 0,8 a 1,5 mg de Cu, con la que es factible ajustarse a las recomendaciones fijadas para la AMA, para el adulto, sin aparentes efectos adversos. En Argentina, tanto el Cu como el Zn, son usualmente agregados en la Nutrición Parenteral, como una mezcla de elementos traza o en soluciones individuales de sulfato de Cu y sulfato de Zn, que permiten administrar dosis mayores o menores en relación con los requerimientos particulares de cada paciente. Se debe tener en cuenta que las dosis indicadas por los médicos en nuestro país, para el paciente crítico durante la realización del trabajo, fueron mayores a las recomendadas por diferentes autores, especialmente para el Cu (Tabla V).

Por otra parte, se debe tener en cuenta que los nutrientes administrados en exceso implican riesgo de efectos adversos. Está comprobado que el exceso de Zn produce supresión de la respuesta inmune y deterioro del estado nutricional con respecto al Cu y al Fe. En el caso del cobre los efectos adversos comprobados incluyen alteraciones gastrointestinales, daño hepático, interacción con Zn, Fe y Mo, deterioro del estado nutricional con respecto al Zn y al Fe y disminución de la actividad fagocítica de los polimorfonucleares. Además, se deben cuidar particularmente los excesos de Cu en el caso de pacientes con nutrición parenteral que presenten colestasis o compromiso hepático⁹.

Por todo lo antedicho es de suma importancia en pacientes que reciben NPT evitar tanto la deficiencia

Tabla V
Comparación de las dosis de Zn y Cu según diferentes Sociedades Científicas para pacientes adultos alimentados con nutrición parenteral

Sociedades Científicas	Zn (mg/día)	Cu (mg/día)
AMA, 1979 ¹²	2,5-4,0	0,5-1,5
ESPEN, 2000 ¹⁶	3,2-6,5	0,3-1,3
ASPEN, 2001 ¹⁷	2,5-5,0	0,3-0,5
Prelack O, 2001 ¹⁸		
En pacientes críticos, no superar	50 $\mu\text{g/kg/d}$	0,5 mg/d
Dosis habituales en los hospitales privados de este estudio hasta septiembre 2003	5,0-6,5	0,8-1,5

como los excesos de Zn y Cu, para lo cual se impone utilizar indicadores bioquímicos que alerten acerca de ambos problemas. Sin embargo, la evaluación del estado nutricional con respecto a estos micronutrientes minerales no es fácil y constituye un campo de la nutrición en pleno desarrollo, ligado al avance en el conocimiento de sus funciones bioquímicas¹⁹. La determinación del elemento traza en estudio en la dieta administrada no asegura el conocimiento del estado nutricional debido a la existencia de tejidos que actúan como depósito de estos elementos minerales, y a complejos mecanismos homeostáticos que regulan sus metabolismos tanto en condiciones normales como patológicas²⁰.

Las determinaciones de Zn y Cu en muestras biológicas tradicionales como suero, plasma y glóbulos rojos, son propuestas como los indicadores más comunes, pese a que presentan diversos inconvenientes, no existiendo, hasta la fecha, un indicador bioquímico único para establecer el estado nutricional con respecto al Zn o al Cu. Por ello, en el presente trabajo se decidió realizar las determinaciones de Zn plasmático, Cu sérico y Zn y Cu en eritrocitos, estudiando previamente los valores de referencia en individuos sanos de Buenos Aires. Dichos valores oscilan entre 42 y 111 $\mu\text{g/dL}$ para el Zn plasmático y entre 1.100 y 1.700 $\mu\text{g/dL}$ de GR²¹.

La concentración plasmática de Zn refleja el tamaño del "pool" de Zn intercambiable, pero puede interpretarse erróneamente, dado que varía como consecuencia de influencias fisiológicas y patológicas que la alteran, como la presencia de infecciones. Su disminución indica alteraciones metabólicas con riesgo de deficiencia clínica, pero también puede ser la consecuencia de redistribución tisular asociada a estrés metabólico^{22,23}. El aumento de la IL1, que se produce

en los casos de infección, inflamación y daño tisular produce captación de Zn por el hígado, médula ósea y timo, disminuyendo el Zn en hueso, piel e intestino^{24,25}. La determinación de Zn en sangre entera o en eritrocitos refleja el estado nutricional en el período de vida media del eritrocito, por ser incorporado en el momento de la eritropoyesis^{26,27}.

Las figuras 1 y 2 muestran los valores individuales de Zn en plasma y en eritrocitos en los pacientes estudiados a To y Tf, en los casos que se recuperaron. En dichas figuras se han señalado como valores de referencia los obtenidos en individuos normales de Buenos Aires (Argentina), con adecuación nutricional²¹. En la figura 1 se puede observar que al inicio de la NPT, los niveles de Zn plasmático fueron sumamente variables, indicando la respuesta individual de redistribución del Zn corporal intercambiable de cada paciente a consecuencia del estrés de su patología y de la cirugía. Los valores a Tf indican la normalización durante el tratamiento. En la figura 2 se visualiza que al inicio de la NPT los niveles de Zn eritrocitario se encontraron dentro de rangos normales en 3 de los 5 pacientes, pero fueron superiores a los de referencia en 2 de ellos, normalizándose durante el tratamiento.

A pesar que los resultados del contenido de Zn en las fórmulas parenterales indican que se administraron cantidades superiores a las aconsejadas, los parámetros bioquímicos no indican en estos pacientes un exceso de Zn. Se debe tener en cuenta que existen diversas situaciones en las cuales está elevado el requerimiento de Zn: el estrés metabólico, que puede aumentar el requerimiento basal de Zn en 2 mg/d; las pérdidas elevadas de Zn en los 20 días posteriores a un trauma, y las pérdidas por los flúidos intestinales por fístulas que pueden representar varias veces los requerimientos normales¹⁰. Por ello, se ha considerado

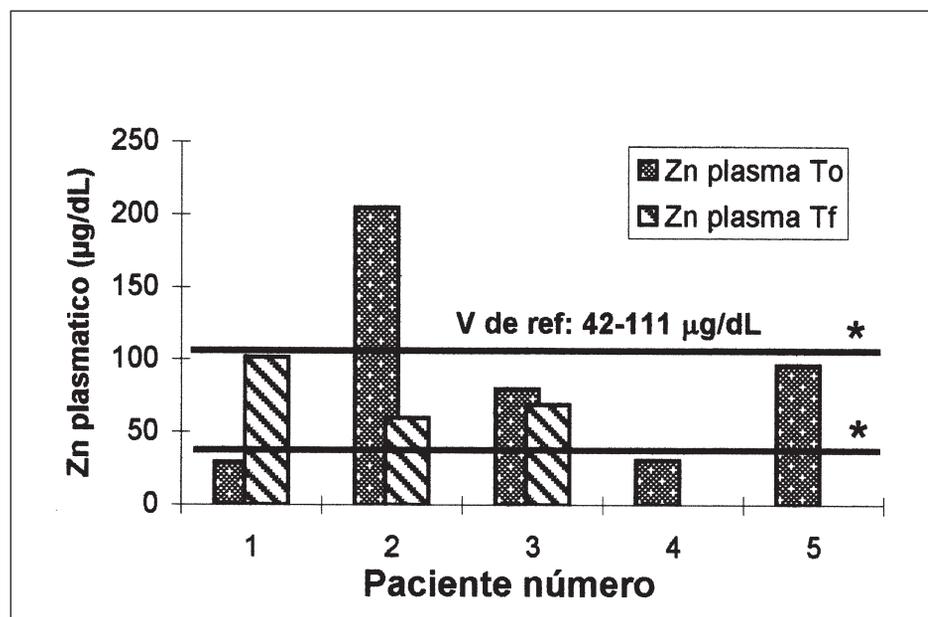


Fig. 1.—Zn plasmático en los pacientes estudiados. Las líneas horizontales señalan el rango de los valores de referencia.

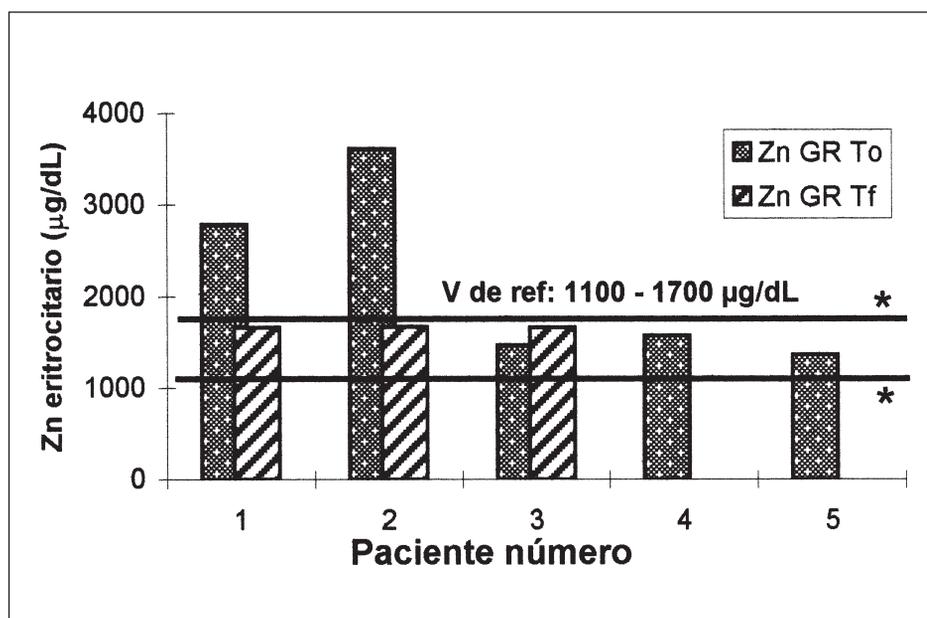


Fig. 2.—Zn eritrocitario en los pacientes estudiados. Las líneas horizontales señalan el rango de los valores de referencia.

que la adición de 4,9 a 5,6 mg/d podría promover mejores niveles de Zn plasmáticos y balance positivo^{9,11}.

La concentración de cobre en suero varía ampliamente, estando influida por la edad, sexo y estado fisiológico, por lo cual no constituye un buen indicador de estado nutricional. Nuestros valores en individuos sanos de Buenos Aires oscilaron entre 45 y 157 µg/dL (datos no publicados), siendo similares a los obtenidos en los estudios epidemiológicos de USA²⁸ que han establecido como rangos de normalidad entre 70-140 µg/dL, para los varones, y 80-155 µg/dL para las mujeres.

Las figuras 3 y 4 muestran los valores individuales de Cu en suero y eritrocitos en todos los pacientes estudiados a To y a Tf, en los casos que se recuperaron. Estos resultados evidenciaron que: al inicio del tratamiento el Cu sérico se encontró dentro de rangos normales en los 5 pacientes, pero todos los que se recuperaron incrementaron los valores por encima de los de referencia. En cuanto a los valores de Cu eritrocitario a T₀, se encontró elevado sólo en uno de los pacientes que fallecieron y se incrementaron en 72% y 71% los valores ya elevados en dos de los tres pacientes que se recuperaron.

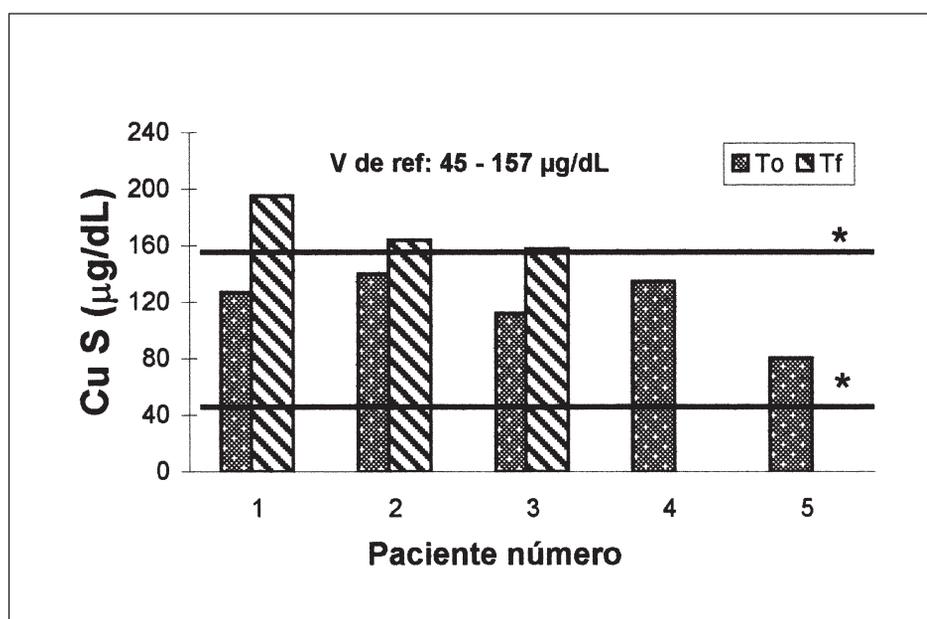


Fig. 3.—Cu sérico en los pacientes estudiados. Las líneas horizontales señalan el rango de los valores de referencia.

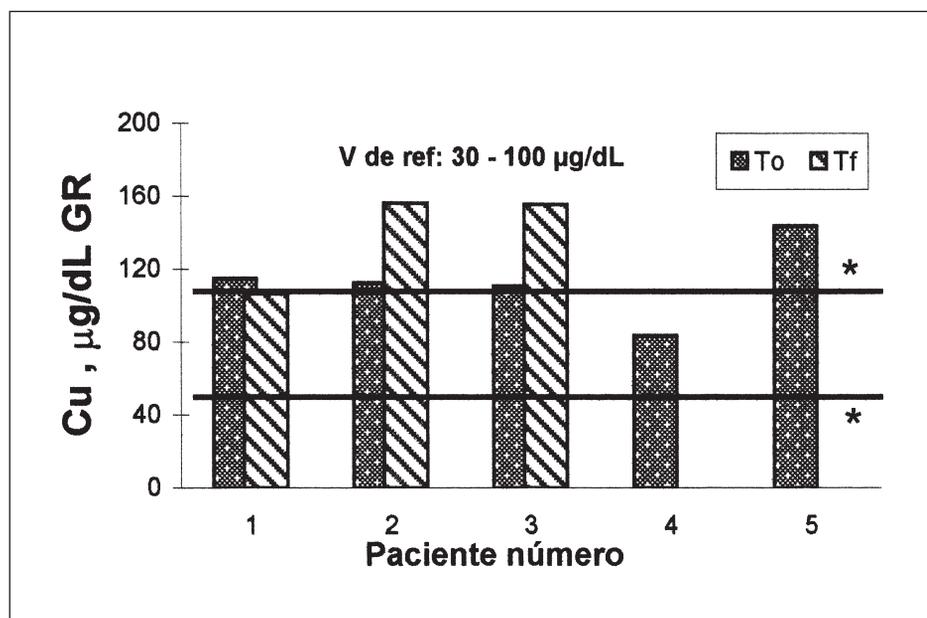


Fig. 3.—Cu sérico en los pacientes estudiados. Las líneas horizontales señalan el rango de los valores de referencia.

Estos resultados reflejarían los elevados valores de Cu hallados en las mezclas de NPT (tabla II), cantidades que no fueron prescritas por el médico ni tampoco coinciden con los valores teóricos del protocolo de elaboración. El exceso de Cu en las mezclas de NPT podría provenir de la contaminación de las soluciones de nutrientes¹¹ que son provistas por la industria farmacéutica y utilizadas para la preparación.

Por ello, es muy importante conocer la concentración final de Zn y Cu en las mezclas de NPT y la contribución que representa la contaminación con esos oligoelementos presente en cada uno de los componentes provistos por la industria farmacéutica para la preparación de la nutrición parenteral: aminoácidos, vitaminas, agua destilada estéril y sulfato de magnesio¹¹. En este trabajo hemos encontrado que las mezclas de nutrición parenteral total administradas a los pacientes contenían más del doble de Zn y Cu de la cantidad agregada a la preparación (tabla II) según lo declarado en las etiquetas de los componentes.

Estos resultados evidencian que, en los pacientes estudiados, los niveles de Zn en las mezclas de NPT, aunque superiores a los aconsejados para pacientes graves, serían adecuados para evitar la deficiencia y el exceso en los pacientes estudiados en este trabajo. Sin embargo, los niveles de Cu serían elevados en el caso específico de estos pacientes críticos.

Conclusiones

- Las mezclas de NPT deben ser monitoreadas en su contenido de Zn y Cu debido a la variabilidad observada, controlando la contribución de cada uno de los componentes primarios que pueden contener estos micronutrientes como contaminantes no declarados.

- En los pacientes estudiados: 1) los niveles de Zn en las NPT serían adecuados para evitar la deficiencia y el exceso. 2) Los niveles de Cu serían ligeramente elevados. Por ello es importante reducir las dosis de Cu a administrar a los pacientes adultos en estado crítico y controlar las cantidades realmente administradas en las mezclas de NPT.

Referencias

1. Cousins R, Hempe JM: Zinc. En: Present Knowledge in Nutrition, 6a ed., Chap. 28; p. 251-260. ML Brown (ed.). Nutrition Foundation, Washington DC, 1990.
2. O'Dell BL; Cooper. En: Present Knowledge in Nutrition, 6a ed., Chap. 29; ML Brown (Ed.) Nutrition Foundation. Washington DC. p. 261-267, 1990.
3. Aggett PJ, Gomerford JG: Zinc and human health. *Nutr Rev* 1995, 53:S16-S22.
4. King JC, Keen CL: En: Modern Nutrition in health and disease, 8.ª d. Cap. 10. Shils M, Olson J, Shike M, Lea & Febiger. Malvern, USA 1994, 214-230.
5. Food and Nutrition Board Subcommittee of The National Research Council Recommended Dietary Allowances. National Academy Press. Washington, DC, 1989.
6. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Cooper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine. National Academy of Sciences. Washington DC, 2001.
7. Turnlund JR: En: Modern Nutrition in health and disease, 8.ª ed. cap. 11. Shils M, Olson J, Shike M Lea & Febiger. Malvern, USA, 1994. p. 231-241.
8. Greene HL, Hambidge KM, Schanle R, Tsang RC: Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988, 148:1324-42.

9. Okada A, Takagi Y: Trace element metabolism in parenteral and enteral nutrition. *Nutrition* 1995, 11:106-13.
10. Fleming CR: Trace elements metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1989, 49:573-9.
11. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette R, Marriage BJ, Yascoff RW, Gramlich R: Trace Element Contamination of TPN. 1. Contribution of component Solutions. *JPen* 1999, 23:222-7.
12. American Medical Association, Department of Foods and Nutrition: Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use: a statement by an expert panel. *JAMA* 1979, 241(19):2051-2054.
13. Official Methods of Analysis of the AOAC. 13th edition. Washington DC. Association of Official Analytical Chemists, 1980.
14. Perkin Elmer Corp. Analytical method for atomic absorption spectrophotometry. Perkin Elmer corp. Norwalk CT 1971.
15. Sokal RR, Rohi FJ: Biometry: the principles and practice of statistics in biological research. WH Freeman and Company; San Francisco 1969.
16. Shenkin A: Trace elements and vitamins in parenteral and enteral nutrition. En: Basics in Clinical Nutrition. 2.^a ed. Chap. 3.6. p. 66-67. Edited for ESPEN Courses, Czech Republic, 2000.
17. ASPEN Board: Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 2002, 25:31SA.
18. Prelack O: Micronutrient supplementation in the critically III patients: strategies for clinical practice. *J Trauma* 2001, 51(2):601-20.
19. Solomons NW: On the assessment of zinc and copper nutriture in man. *Am J Clin Nutr* 1979, 32:856-871.
20. Pita Martín de Portela ML: En Aplicación de la bioquímica a la evaluación del estado nutricional. Cap. IV. Pita Martín de Portela ML, Rfo ME, Slobodianik NH. López Libreros Editores 1997, 97-120.
21. Weisstaub A, Menéndez AM, Alloatti S, Montemerlo H, Pastene H, De Portela ML: Ingesta de zinc y niveles plasmáticos y eritrocitarios en un grupo de adultos del Gran Buenos Aires. XXVI Reunión Anual del Capítulo Argentino de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición (CASLAN). Mendoza, 2-4 octubre 2003.
22. Beisel WR, Pekarek RS, Wannemacher RW: Homeostatic mechanisms affecting plasma zinc levels in acute stress. *Trace Elem in Humans Health and Dis* 1976, 1:87-106.
23. Jacobs GM, Hambidge KM, Stall C, Pritts J, Nelson D: Daily variations in plasma zinc in normal adult women. *Trace Elem in Man and Anim* 1988, 6:491-2.
24. Schroeder JJ, Cousins RJ: Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *Proc Natl Acad Sci* 1990, 87:3137-3141.
25. Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Gretchen MH, August DA: Parenteral zinc supplementation in adult humans during the acute phase response increases the febrile response. *J Nutr* 1997, 127: 70-74.
26. Gibson RS: Assessment of zinc status. In: *Principles of Nutritional Assessment*. Chap 24.5 New York Oxford. Oxford University Press 1990, 542-553.
27. Ruz M, Cavan K, Bettger WJ, Gibson R: Erythrocytes, erythrocytes membranes, neutrophils and platelets as biopsy materials for the assesment of zinc status in humans. *Bir J of Nutr* 1992, 68:5115-5127.
28. Gibson RS: Assessment of Copper Status. In: *Principles of Nutritional Assessment*. Chap 24.2. New York Oxford. Oxford University Press 1990, 520-526.

Original

Evaluación del estado nutricional de un grupo de estudiantes universitarios mediante parámetros dietéticos y de composición corporal

C. Martínez Roldán*, P. Veiga Herreros*, A. López de Andrés*, J. M.^a Cobo Sanz* y A. Carbajal Azcona***

*Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid. **Servicio de relaciones científicas. Danone. Barcelona. ***Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

Objetivo: Valorar el estado nutricional de adultos jóvenes mediante parámetros dietéticos y de composición corporal.

Metodología: La muestra está formada por 49 jóvenes (35 mujeres y 14 hombres) con una media de edad de $21,9 \pm 2,9$ años de la Universidad Alfonso X el Sabio de Madrid. La composición corporal se analizó usando parámetros antropométricos. Mediante cuestionarios validados se valoró la actividad física realizada durante 1 semana y la ingesta de energía y nutrientes. Ésta se estimó mediante un registro de todos los alimentos y bebidas consumidos durante 14 días, realizado por cada encuestado (previamente instruido) y estimando las cantidades en peso o en medidas caseras y raciones estándar. El gasto energético en reposo se determinó mediante calorimetría indirecta y mediante la fórmula predictiva de Harris-Benedict.

Resultados: El índice de masa corporal fue similar ($p = 0,10$) en hombres y mujeres ($23,5 \pm 1,9$ y $22,0 \pm 2,8$ kg/m²). El porcentaje de grasa obtenido por antropometría fue $16,4 \pm 3,5\%$ y $27,1 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$) en hombres y mujeres, respectivamente. La actividad física fue ligera-moderada. La ingesta diaria de energía, se adecuaba a las necesidades totales, cuando éstas fueron determinadas por calorimetría indirecta.

El aporte calórico de los macronutrientes fue desequilibrado: alto de lípidos y muy bajo de hidratos de carbono. Con respecto a los micronutrientes, las dietas evaluadas fueron, en general, adecuadas, excepto en el caso del ácido fólico, calcio y magnesio en ambos sexos y vitamina A en hombres, con cifras inferiores a las recomendadas.

Conclusiones y recomendaciones: la dieta de este grupo, en algunos aspectos se aleja de las pautas dietéticas

NUTRITIONAL STATUS ASSESSMENT IN A GROUP OF UNIVERSITY STUDENTS BY MEANS OF DIETARY PARAMETERS AND BODY COMPOSITION

Abstract

Objective: To assess the nutritional status in a young adults by means of dietary parameters and body composition.

Methodology: The sample comprises 49 young men (35 women and 14 men) with a mean age of 21.9 ± 2.9 ages, at Alfonso X el Sabio University of Madrid. Body composition was analyzed through anthropometrical parameters. By means of validated questionnaires, physical activity performed within a week was assessed, as well as energy and nutrients intake. The later was estimated through a registry of all foods and beverages consumed for the last 14 days performed by each one of the participants (previously instructed) and estimating the amounts by weight or home or standard servings. The resting energy waste was determined by indirect calorimetry and through the Harris-Benedict predictive formula.

Results: Body mass index was similar in both men and women ($p = 0.10$) (23.5 ± 1.9 and 22.0 ± 2.8 kg/m²). The percentage of fat obtained through anthropometrics was $16.4 \pm 3.5\%$ and $27.1 \pm 3.8\%$ ($p < 0.05$) in men and women, respectively. The physical activity was light-moderate. Daily energy intake was appropriate for the total needs when the later were determined by indirect calorimetry.

The caloric intake for macronutrients was unbalanced: high in lipids, and very low in carbohydrates. With regards to micronutrients, the assessed diets were in general appropriate but for folic acid, calcium, magnesium for both genders and vitamin A in men, with levels below the recommended ones.

Conclusions and recommendations. In some aspects, the diet from this group deviates from current dietary standards. It would be advisable to increase the physical activity that would allow a higher food intake in order to

Correspondencia: Cristina Martínez Roldán
Unicornio, 32-C. 28023 Madrid
E-mail: cmartrol@uax.es
Recibido: 22-VII-2004.
Aceptado: 27-X-2004.

actuales. Sería recomendable un incremento de la actividad física que permitiría un consumo mayor de alimentos para cubrir la ingesta insuficiente de algunos nutrientes sin desequilibrar energéticamente la dieta. La determinación del gasto energético en reposo por calorimetría indirecta parece predecir mejor las necesidades energéticas.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:197-203)

Palabras clave: *Estado nutricional. Jóvenes. Antropometría. Calorimetría indirecta. Ingesta de energía y nutrientes.*

Introducción

La valoración del estado nutricional como un indicador del estado de salud, es un aspecto importante en la localización de grupos de riesgo de deficiencias y excesos dietéticos que pueden ser factores de riesgo en muchas de las enfermedades crónicas más prevalentes en la actualidad¹⁻³. Múltiples estudios epidemiológicos y clínicos demuestran que los cambios en la dieta producidos en los últimos años en los países más desarrollados han provocado un alarmante aumento del número de españoles con problemas de sobrepeso y obesidad, un incremento en las cifras de colesterol hasta concentraciones similares a las de los países del norte de Europa, así como un aumento en las cifras de presión arterial. Igualmente, el consumo de dietas con alta densidad energética y baja densidad de nutrientes, puede dar lugar a desnutriciones subclínicas que pueden afectar a nutrientes esenciales⁴⁻⁷. Hoy está claro que una gran proporción de la morbi-mortalidad que puede prevenirse está relacionada con nuestro comportamiento alimentario. Existe, por tanto la posibilidad de modificar la dieta como una medida preventiva o más exactamente como una manera de retrasar la aparición de la enfermedad y esta intervención, importante en cualquier época de la vida, puede ser de especial relevancia si se lleva a cabo en etapas tempranas como consecuencia de un diagnóstico precoz.

El estilo de vida de determinados grupos de población, especialmente de los jóvenes, puede conducir a hábitos alimentarios y modelos dietéticos y de actividad física que se comporten como factores de riesgo en las enfermedades crónicas. Las presiones publicitarias, los regímenes de adelgazamiento mal programados para adaptarse al canon de belleza imperante, los horarios irregulares en el consumo de alimentos, etc., pueden convertirse en factores de riesgo nutricional⁸⁻¹⁰. Todo ello, convierte a este segmento de la población en un grupo especialmente vulnerable desde el punto de vista nutricional.

El objetivo de este trabajo ha sido valorar el estado nutricional de un grupo de jóvenes estudiantes, mediante parámetros dietéticos y de composición corporal.

cover for the insufficient intake of some nutrients without energetically unbalancing the diet. The assessment of resting energetic waste by indirect calorimetry seems to better predict the energetic needs.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:197-203)

Key words: *Nutritional status. Young people. Anthropometrics. Indirect calorimetry. Energy and nutrients intake.*

Sujetos y métodos

La muestra está formada por 14 hombres y 35 mujeres (18 a 24 años), estudiantes de la Universidad Alfonso X El Sabio de Madrid (España), que declararon tener un buen estado de salud. A cada participante se le explicó la naturaleza, propósito y posibles beneficios del estudio, obteniendo de todos ellos el consentimiento informado. El estudio se realizó en febrero de 2000 y formaba parte de uno más amplio en el que se hizo un seguimiento de la muestra durante seis semanas.

Valoración antropométrica. Se tomaron medidas de peso, talla, circunferencias corporales y pliegues cutáneos. El peso (P) se midió con una balanza de balancín calibrada, marca ANO-SAYOL, modelo 9073 con una precisión de 100 g. Los sujetos se pesaron descalzos, en ayunas y todos a la misma hora, en condiciones óptimas de temperatura. Para medir la talla (T) se usó un tallímetro calibrado, marca ANO-SAYOL, con precisión 1 mm. Los sujetos estaban sin zapatos y en las mismas condiciones ambientales que en la recogida del peso. A partir de estas determinaciones directas se obtuvo el índice de masa corporal ($IMC = P \text{ (kg)} / T^2 \text{ (m)}$). Las medidas de las circunferencias o perímetros corporales se realizaron por triplicado obteniéndose la media con una cinta métrica inextensible midiéndose la circunferencia de la cintura en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta ilíaca y la circunferencia de la cadera a la altura de los trocánteres mayores; se determinó el cociente cintura/cadera (CCC) para valorar la distribución de grasa. Para medir los pliegues cutáneos se usó un lipocalibre modelo HOLTAIN, con una presión constante de 10 g/mm² de superficie de contacto y precisión 0,2 mm. Las medidas se realizaron por triplicado y se obtuvo la media. El pliegue cutáneo tricótipal (PCT) se midió en el punto medio entre olécranon y acromion en el tríceps; el pliegue cutáneo bicótipal (PCB) a la misma altura que el anterior pero en el bíceps; el pliegue cutáneo subescapular (PCS) un centrímetro por debajo de la escápula con una inclinación de 45° respecto a la columna vertebral y el pliegue cutáneo suprailíaco (PCI) en la línea axilar media sobre la cresta ilíaca, siguiendo el pliegue cutáneo oblicuo hacia delante y abajo. A partir de la suma de los 4 pliegues se calculó la densidad corporal (D) por la fórmula de Durnin y Womersley (1974):

hombres: $D \text{ (g/cm}^3\text{)} = 1,1765 - (0,0744 \log \Sigma \text{ pliegues})$; mujeres: $D \text{ (g/cm}^3\text{)} = 1,1565 - (0,0717 \log \Sigma \text{ pliegues})$; una vez obtenida la densidad se aplicaron las fórmulas de Siri (1956) para obtener el porcentaje de grasa corporal (GC) ($\% \text{ GC} = ((4,95/D)-4,5) \times 100$).

Actividad física. Mediante un cuestionario validado se valoró la actividad física realizada durante 1 semana; los participantes previamente instruidos, debían estimar con la mayor precisión posible el tiempo destinado a cada una de las 5 actividades del cuestionario (descanso, muy ligera, ligera, moderada y alta)¹¹.

Valoración dietética. Se usó un registro del consumo de alimentos y bebidas de 14 días, realizado en 2 semanas no consecutivas, en el intervalo de un mes; en el momento de la entrega del cuestionario, se les indicó detalladamente cómo debían cumplimentar el registro, estimando las cantidades mediante medidas caseras o raciones siempre que no tuvieran el peso exacto. El consumo de alimentos se transformó en energía y nutrientes y para valorar la adecuación del aporte nutritivo de la dieta se utilizaron las ingestas recomendadas para la población española^{12,13}. Para juzgar la calidad de la dieta se calcularon los perfiles calóricos y lipídico, las relaciones entre los distintos ácidos grasos (AGP/AGS), (AGP+AGM/AGS) y el aporte de colesterol.

Los requerimientos de energía (RE) se han estimado a partir de la actividad física realizada y del gasto energético en reposo (GER), medido por calorimetría indirecta (CI) y estimado mediante la fórmula predictiva de Harris-Benedict (1919). Se usó un calorímetro mar-

ca SENSORMEDICS, modelo Vmax 29n, que consta de un analizador de O₂ y CO₂ en aire espirado, con 2 sistemas de calibración (16% O₂ y 4% CO₂ y 26% de O₂ y 0% de CO₂, respectivamente), conectado a un equipo de recirculación de aire canopi y a un ordenador. La duración de cada prueba fue de 30 minutos.

Tratamiento estadístico. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS, presentándose media, desviación estándar, máximo y mínimo. Para comparar las medias entre sexos de las diferentes variables se aplica la prueba *t* de Student-Fisher. Se consideró como significativo un nivel de $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla I figuran los datos antropométricos de la muestra que, siguiendo las recomendaciones de los comités de expertos, se han clasificado de acuerdo con los criterios de la SEEDO (2000)¹⁴. El IMC medio, $23,51 \pm 1,97$ y $22,09 \pm 2,82 \text{ kg/m}^2$ en hombres y mujeres respectivamente ($p = 0,10$), estaba dentro de los valores de normopeso; sin embargo, un 2,8% de las mujeres presentaban un IMC $< 18,5$; un 20,4% de hombres y un 30,6% de las mujeres presentaba un IMC < 20 y un 28,5% de los hombres y 14,2% de las mujeres presentaba sobrepeso (IMC > 25) (tabla II).

El CCC fue de $0,92 \pm 0,05$ y $0,81 \pm 0,04$ en hombres y mujeres, respectivamente ($p < 0,05$), estando ambos fuera de los valores delimitadores de riesgo; sólo en el caso de las mujeres, un 6% presentó valores superiores a 0,9, considerado de riesgo cardiovascular¹⁴. El perímetro de la cintura se encontraba, tanto en hombres co-

Tabla I
Variables antropométricas y edad

	Media \pm DS			Máximo		Mínimo	
	Hombres	Mujeres		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Edad (años)	22,35 \pm 3,71	21,74 \pm 2,61		32,00	32,00	19,00	19,00
Peso (kg)	74,62 \pm 6,20	48,35 \pm 7,87	$p < 0,05$	85,30	79,90	66,90	47,40
Talla (m)	1,78 \pm 0,08	1,62 \pm 0,05	$p < 0,05$	1,85	1,72	1,72	1,50
IMC (kg/m ²)	23,51 \pm 1,97	22,09 \pm 2,82	ns	26,07	29,55	19,76	18,17
P. Ci (cm)	80,33 \pm 4,71	74,09 \pm 7,42	ns	90,33	96,83	74,00	62,83
P. Ca (cm)	87,04 \pm 8,45	90,84 \pm 7,42	ns	102,83	105,33	75,50	77,16
CCC	0,92 \pm 0,05	0,81 \pm 0,04	$p < 0,05$	0,99	0,91	0,82	0,72
PCT (mm)	11,27 \pm 4,89	17,36 \pm 4,85	$p < 0,05$	17,66	28,33	4,16	8,83
PCB (mm)	6,05 \pm 1,45	8,55 \pm 2,53	$p < 0,05$	8,00	13,83	4,00	4,66
PCS (mm)	11,28 \pm 2,22	10,97 \pm 2,97	ns	15,33	18,00	7,66	6,50
PCI (mm)	10,80 \pm 3,63	12,19 \pm 3,99	ns	18,50	20,66	6,00	4,83
Suma 4 pliegues (mm)	39,42 \pm 10,88	49,09 \pm 12,75	$p < 0,05$	57,00	74,50	21,83	25,00
% GC (Siri, 1956)	16,47 \pm 3,52	27,17 \pm 3,87	$p < 0,05$	21,41	33,72	9,88	18,10

IMC = Índice masa corporal, P. Ci = Perímetro cintura. P. Ca = Perímetro cadera, CCC = Cociente cintura/cadera, PCT = Pliegue cutáneo tricipital, PCB = Pliegue cutáneo bicipital, PCS = Pliegue cutáneo subescapular, PCO = Pliegue cutáneo suprailíaco, %GC = porcentaje grasa corporal, ns = no significativo.

Tabla II
Distribución de la muestra (%)
según el índice de masa corporal

SEEDO, 2000	IMC (kg/m ²)	Hombres	Mujeres
Peso insuficiente	< 18,5	0	2,8
Normopeso	18,5-24,9	71,4	82,8
Sobrepeso grado I	25-26,9	28,5	8,5
Sobrepeso grado II (pre-obesidad)	27-29,9	0	5,7
Obesidad tipo I	30-34,9	0	0
Obesidad tipo II	35-39,9	0	0
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9	0	0
Obesidad tipo IV (extrema)	> 50	0	0

mo en mujeres, en valores de bajo riesgo aunque un 6% de las mujeres presentaban un perímetro de cintura > 88 cm, indicador de riesgo aumentado (tabla I).

Los valores de porcentaje de grasa corporal (GC) obtenidos por antropometría, fueron significativamente mayores en mujeres que en hombres (27,17 ± 3,87% y 16,47 ± 3,52%, respectivamente). Ambos son valores normales, si bien un 20% de las mujeres presentaba porcentajes de GC superiores al 31%, valor considerado límite por la SEEDO (2000).

La actividad física de la muestra se corresponde con una actividad ligera-moderada, siendo el factor de actividad física aplicado de 1,69 en hombres y 1,57 en mujeres. La adecuación de la ingesta energética diaria a las necesidades fue del 92,7% en hombres y 100% en mujeres cuando las necesidades se determinaron por calorimetría indirecta (2.575 ± 370 y 1.785 ± 267 kcal/día). La fórmula de Harris-Benedict predice unos requerimientos de energía mayores (3.059 ± 172 y 2.207 ± 121 kcal/día) con una adecuación de sólo el 78,0% en hombres y el 86,0% en mujeres (tabla III).

En la tabla IV se muestra la composición en macronutrientes y los perfiles calórico y lipídico de las dietas estudiadas. El aporte calórico de proteínas representó el 14 y 15% del valor calórico total, hidratos de carbono el 45% en ambos sexos y lípidos el 41 y 40% en hombres y mujeres, respectivamente.

La calidad de la dieta, juzgada por el perfil lipídico, estaba dentro de los valores recomendados: 16% kcal AGM, 6% kcal AGS y 10% kcal AGP, al igual que las relaciones AGP/AGS y AGP+AGM/AGS (0,56 en ambos sexos para el primero y 2,1 y 2,2 en hombres y mujeres respectivamente para el segundo).

La ingesta de colesterol fue superior a la máxima recomendada (300 mg/día) en el grupo de los hombres.

Existen ingestas medias inferiores a las ingestas recomendadas (IR) en el caso de la vitamina A en hombres (67,15% de las IR), ácido fólico (50,12% de las IR en mujeres y 47,1% de las IR en hombres), calcio (90,13% y 96,65% de las IR) y magnesio (75,82 y 70,6% de las IR) en hombres y mujeres (tabla V).

Discusión

El porcentaje de jóvenes con sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) en la muestra (28,5% en hombres y 14,2% en mujeres) fue alto, aunque algo inferior al descrito en otros estudios llevados a cabo en países desarrollados, como el realizado entre 15 estados miembros de la Unión Europea por el Institute of European Food Studies (IEFS) entre 1.000 sujetos mayores de 15 años¹⁵, que encontró una prevalencia de sobrepeso en España de 28,7 y 37,3% en mujeres y hombres, respectivamente. En el estudio de Gómez y cols. (2002) en hombres y mujeres de 15 a 70 años de Barcelona, un 17,9% de los varones y un 24,6% de las mujeres presentaban obesidad¹⁶. Resultados similares se han encontrado en el estudio AVENA realizado en adolescentes españoles con un 16% de las mujeres con sobrepeso y un 2% con obesidad y un 19% de los varones con sobrepeso y un 6% con obesidad¹⁷.

Según los criterios de la SEEDO (2000) se considera peso insuficiente un IMC < 18,5 kg/m², valor que se ha encontrado en un 2,8% de las mujeres; sin embargo,

Tabla III
Ingesta de energía (E), gasto energético en reposo (GER) y requerimiento de energía (RE) por calorimetría indirecta (CI) y por la fórmula de Harris-Benedict (HB) (kcal/persona y día)

	Media ± DS		p < 0,05	Máximo		Mínimo	
	Hombres	Mujeres		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Ingesta E	2.388 ± 314	1.900 ± 233		3.078	2.366	1.760	1.213
GER CI	1.523 ± 218	1.137 ± 170		1.898	1.599	1.196	826
GER HB	1.810 ± 101	1.406 ± 77		2.027	1.631	1.651	1.308
RE CI	2.575 ± 370	1.785 ± 267		3.207	2.510	2.021	1.297
RE HB	3.059 ± 172	2.207 ± 121		3.425	2.560	2.790	2.054

Tabla IV
Ingesta de macronutrientes y perfiles calórico y lipídico
(por persona y día)

	Hombres Media ± DS	Mujeres Media ± DS	
Proteínas (g)	83,4 ± 14,1	72,0 ± 10,9	p < 0,05
Porcentaje de kcal	13,97 ± 1,63	15,25 ± 1,99	p < 0,05
Hidratos de carbono (g)	269,8 ± 36,7	212,9 ± 32,3	p < 0,05
Porcentaje de kcal	45,29 ± 4,13	44,86 ± 4,66	ns
Fibra (g)	18,1 ± 4,2	15,3 ± 3,4	p < 0,05
Grasas (g)	106,2 ± 11,0	85,9 ± 14,8	p < 0,05
Porcentaje de kcal	40,90 ± 3,67	40,61 ± 3,53	ns
AGM (g)	42,3 ± 5,3	34,8 ± 6,4	p < 0,05
Porcentaje de kcal	16,22 ± 2,22	16,52 ± 2,21	ns
AGP (g)	15,6 ± 2,0	12,0 ± 2,9	p < 0,05
Porcentaje de kcal	5,96 ± 0,81	5,62 ± 0,84	ns
AGS (g)	27,4 ± 3,2	21,2 ± 4,3	p < 0,05
Porcentaje de kcal	10,53 ± 1,23	10,08 ± 1,57	ns
AGP/AGS	0,56 ± 0,09	0,56 ± 0,13	ns
(AGP+AGM)/AGS	2,14 ± 0,25	2,26 ± 0,37	ns
Colesterol (mg)	326,8 ± 60,4	268,6 ± 62,7	p < 0,05

si se condiera como punto de corte un valor de IMC < 20 kg/m², el porcentaje con bajo peso es especialmente preocupante entre las mujeres (30,6%) ya que la

población estudiada (mujeres menores de 25 años) puede considerarse de riesgo de padecer trastornos de la conducta alimentaria^{18,19}.

Los valores medios de CCC y %GC obtenidos se encuentran por debajo de los valores de riesgo cardiovascular según la SEEDO (2000). El índice cintura/cadera medio encontrado en el ya mencionado estudio de Gómez y cols. (2002) en los varones fue de 0,93 indicativo de una distribución visceral de la grasa.

Las dietas estudiadas son normocalóricas comparando los requerimientos energéticos calculados mediante calorimetría indirecta; el estudio tuvo un seguimiento de 6 semanas en las cuales no se produjeron modificaciones en el peso (IMC₁ = 22,5 ± 2,6; IMC₂ = 22,2 ± 2,8) (ns). La fórmula de Harris-Benedict usada para calcular el GER parece sobreestimar el gasto, lo que concuerda con diversos estudios; así, Daly y cols. (1985) encontraron una sobreestimación con la fórmula de Harris-Benedict del 7%²⁰ y Owen y cols. (1986 y 1987) del 24%^{21,22}; estudios más recientes como el realizado por Garrel y cols. (1996) concluyen que existe sobreestimación con la fórmula usada y que ésta está inversamente relacionada con el gasto metabólico basal²³. Igualmente, van der Ploeg y cols. (2001) constatan una sobreestimación entre 124 y 144 kcal/día al utilizar dicha fórmula²⁴. En otros estudios realizados en ancianos, atletas, adolescentes y obesos, se encuentra una mayor correlación entre la fórmula de Harris-Benedict y la calorimetría indirecta²⁵⁻²⁸; sin embargo, los autores recomiendan usar esta última siempre que sea posible.

Tabla V
Ingesta de micronutrientes (persona y día) y porcentaje de la muestra que no alcanza el 80% de las ingestas recomendadas (IR)

	Hombres			Mujeres			
	Media ± DS	IR	< 80% IR	Media ± DS	IR	< 80% IR	
Vitamina A: Eq. Retinol (µg)	671,4 ± 151,5	1.000	84,61	871,6 ± 303,7	800	30,30	ns
Vitamina B1 (mg)	2,7 ± 2,3	1,2	0	6,3 ± 9,1	0,9	0	ns
Vitamina B2 (mg)	2,1 ± 1,2	1,8	46,15	4,6 ± 5,4	1,4	15,14	ns
Vitamina B6 (mg)	1,7 ± 0,3	1,8	15,38	1,8 ± 0,5	1,6	9,09	ns
Vitamina B12 (µg)	12,63 ± 4,1	2,0	0	89,4 ± 2,7	2,0	0	p < 0,05
Vitamina C (mg)	93,57 ± 48,1	60	23,07	150,0 ± 82,4	60	3,03	ns
Vitamina D (µg)	4,0 ± 1,7	5	46,15	4,3 ± 1,8	5	45,45	ns
Vitamina E (mg)	12,8 ± 2,6	12	15,38	9,8 ± 2,5	12	12,12	p < 0,05
Eq. Niacina (mg)	23,0 ± 5,2	20	23,07	25,8 ± 8,0	15	0	ns
Ac. Fólico (µg)	1889,4 ± 55,9	400	84,61	200,4 ± 52,5	400	93,94	ns
Sodio (mg)	2.360 ± 359	-	-	1.576 ± 401	-	-	p < 0,05
Potasio (mg)	2.457 ± 581	3.500	69,23	2.341 ± 480	3.500	81,81	ns
Calcio (mg)	721,0 ± 120,7	800	30,76	773,2 ± 129,4	800	18,18	ns
Fósforo (mg)	1.123 ± 184,2	700	0	927,9 ± 155,0	700	0	p < 0,05
Magnesio (mg)	265,3 ± 69,5	350	53,84	233,5 ± 40,6	330	87,88	ns
Hierro (mg)	15,7 ± 3,5	10	0	19,1 ± 10,2	18	30,30	ns

El perfil calórico de la dieta se aleja del recomendado, con un alto aporte de proteína y especialmente de grasa y, en consecuencia, bajo de hidratos de carbono siendo estos resultados similares a los encontrados en otros grupos de sociedades desarrolladas²⁹. Así, en nuestro país el Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación de Varela y cols. (1995) reflejó un perfil calórico de 14% kcal de proteínas y 42% kcal de lípidos y carbohidratos³⁰. En el estudio sobre el consumo y hábitos alimentarios de la población de Reus, el porcentaje de energía aportado por cada macronutriente en los grupos de edad que coinciden con los de este estudio (20-24 años) fue de 16,5 kcal y 16,9 kcal de proteínas, 43,1% y 43,8% kcal de lípidos y 40,4% y 41,3% de carbohidratos en varones y mujeres respectivamente³¹.

Existe también un bajo consumo de fibra, inferior a los 25-30 gramos diarios recomendados, el 84,8% de los hombres y el 76,9% de las mujeres, presentaron ingestas inferiores al 80% de las recomendadas³²⁻³⁴.

Con respecto a la grasa y su composición, los dos índices de calidad analizados AGP/AGS y (AGP+AGM)/AGS presentaron valores satisfactorios debido al alto consumo de aceite de oliva (datos no presentados). Existe una alta ingesta de colesterol (> 300 mg/día) como consecuencia de la elevada ingesta de alimentos de origen animal (datos no presentados); estos datos son similares a los encontrados en otros estudios como el realizado en León por Capita y Alonso-Calleja en 1.000 personas entre 20 y 40 años, en el que el consumo diario de colesterol fue 440,8 mg (hombres) y 359,1 mg (mujeres)³⁵; también el estudio sobre dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España (DRECE) que se diseñó para conocer la prevalencia de diferentes factores de riesgo cardiovasculares y su relación con los hábitos alimentarios reflejó un consumo medio de colesterol de 514 mg/día³⁶.

Para juzgar la calidad de dieta se ha analizado su adecuación a las ingestas recomendadas, considerándose como punto de corte el 80% de las mismas. De cualquier manera, hay que tener en cuenta que una ingesta media inferior a las IR no indica necesariamente que un determinado individuo o grupo no tenga cubiertas sus necesidades, aunque cuanto menor sea la ingesta habitual con respecto a las IR y cuanto más tiempo dure esta ingesta deficitaria, mayor será el riesgo de inadecuación. Será siempre necesario un posterior análisis bioquímico para juzgar el estado nutricional (IOM, 2000).

Respecto a las vitaminas cabe destacar el insuficiente aporte (50,2% y 47,1% de las IR) de ácido fólico (IR = 400 μ g/día). Dada la edad de la población femenina estudiada, esta posible deficiencia de folato debería tenerse en cuenta³⁷ y, puesto que puede ser difícil aportar las cantidades recomendadas a través de la dieta, el consumo de alimentos fortificados podría mejorar la ingesta.

Existen ingestas inferiores a las recomendadas de calcio y magnesio, minerales que directamente impli-

cados en el desarrollo de la masa ósea^{38,39}, y de vitamina D, aunque dadas las características de actividad física de la muestra, posiblemente la síntesis cutánea sea suficiente para mantener niveles adecuados. En Canarias, Serra y cols. realizaron un estudio⁴⁰ en el que se midió la ingesta de energía y nutrientes sobre una muestra de 1.747 participantes entre 6 y 75 años. Un elevado porcentaje de la población estudiada presentó ingestas por debajo de 2/3 de las IR para vitaminas D (92,5%), E(87,4%) y A (74%), ácido fólico (44,7%), hierro (30,1%), magnesio (14,9%) y vitamina C (5,4%). El estudio eVe sobre las vitaminas en la alimentación de los españoles encontró una ingesta media de folatos de 267 μ g/día en hombres y 252 μ g/día en mujeres, ambos por debajo de las ingestas recomendadas; el aporte medio de vitamina A representó el 67% de las IR en varones y el 83% en mujeres; vitamina E: 76% en hombres y 69% de las IR en mujeres. Tampoco quedaron cubiertas las de vitamina D: 57,9% y 48% de las IR en hombres y mujeres respectivamente⁴¹.

Ante estos resultados se puede concluir que se ha encontrado un porcentaje preocupante de personas tanto con sobrepeso como con bajo peso. La dieta del grupo se aleja de las recomendaciones actuales de dieta prudente, con un aporte calórico de macronutrientes desequilibrado: alto de lípidos y muy bajo de hidratos de carbono. Existe, sin embargo, una ingesta adecuada de micronutrientes, excepto de ácido fólico, calcio y magnesio en ambos sexos y vitamina A en hombres, con cifras inferiores a las recomendadas. Puesto que la actividad física realizada por el grupo fue ligera-moderada, sería recomendable promover el ejercicio físico lo que permitirá aumentar la ingesta con el consiguiente incremento de aquellos micronutrientes para los que pueden existir grupos de riesgo sin desequilibrar el balance energético. La determinación del gasto energético en reposo por calorimetría indirecta parece predecir mejor las necesidades energéticas.

Referencias

1. Aranceta J, Pérez C, Serra LL, Mataix J: Evaluación del estado nutricional. En: *Nutrición y Dietética. Aspectos Sanitarios*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (ed.) 1993. p. 827-874.
2. Martín Peña G: Valoración del estado nutricional. En: *Nutrición en atención primaria*. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz, Madrid 2001. p. 43-54.
3. Ortiz Hernández L: Evaluación nutricional de adolescentes. *Rev Med IMSS* 2002, 40(3):223-232.
4. World Health Organization: A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition. *WHO* 2003.
5. Varo JJ, Martínez-González MA, Martínez JA: Prevalencia de obesidad en Europa. *An Sist Sanit Navar* 2002, 25:103-108.
6. López Miranda J, Ordovás JM, Pérez Jiménez F: Interacción genes-dieta como determinante de las concentraciones plasmáticas de colesterol. *Med Clin (Barc)* 1998, 111:546-551.
7. Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D: Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance: a 210-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 1995, 18:1104-1112.

8. López-Azpiazu I, Sánchez-Villegas A, Johansson L, Petkeviciene J, Prattala R, Martínez-González MA: Disparities in food habits in Europe: systematic review of educational and occupational differences in the intake of fat. *J Hum Nutr Diet* 2003, 16(5):349-364.
9. López Nomdedeu C: Los hábitos alimentarios: educación y desarrollo. En: *Alimentación y nutrición*. Manual teórico-práctico. Vázquez C, De Cos AI, López Nomdedeu C (eds.). Díaz de Santos 1998. p. 267-272.
10. López Nomdedeu C: Influencia de la estructura social y familiar en el desarrollo de los hábitos alimentarios. En: *Tratado de Nutrición*. Hernández M, Sastre A (eds.). Díaz de Santos 1999. p. 1355-1365.
11. National Research Council: Recommended Dietary Allowances. National Academy Press, Washington DC, 1989.
12. Mataix J: Programa informático "alimentación y salud". Universidad de Granada.
13. Departamento de Nutrición: Universidad Complutense de Madrid. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Madrid, revisión 2002. En: *Tablas de composición de alimentos*. Pirámide. Madrid 2003. p. 128-130.
14. 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. *Nutrición y Obesidad* 2000, 3:285-299.
15. Varo JJ, Martínez-González MA, Martínez JA: Prevalencia de obesidad en Europa. *An Sist Sanit Navar* 2002, 25:103-108.
16. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Soler J: Antropometría y valores de referencia de la composición corporal por bioimpedanciometría en la población adulta de L'Hospitalet de Llobregat. *Rev Esp Salud Pública* 2002, 76(6):723-734.
17. González-Cross M, Castill MJ, Moreno L, Nova E, González-Lamuño D, Pérez-Llamas F, Gutiérrez A, Garandet M, Joyanes M, Leiva A, Marcos A: Alimentación y valoración del estado nutricional de los adolescentes españoles (estudio AVENA). *Nutr Hosp* 2003, 23(1):15-28.
18. Toro J: La epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria. *Med Clin* 2000, 114(14):543-544.
19. Martínez-González MA, De Irala J: Los trastornos del comportamiento alimentario en España: ¿estamos preparados para hacerles frente desde la salud pública? *Gaceta Sanitaria* 2003, 17(5):347-350.
20. Daly JM: Human energy requirements: overestimation by widely used prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1985, 42:1170-1176.
21. Owen OE: A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr* 1986, 44:1-9.
22. Owen OW: A reappraisal of the caloric requirements of men. *Am J Clin Nutr* 1987, 46:875-884.
23. Garrel DR, Jobin N, De Jonge LH: Should we still use the Harris and Benedict equations? *Nutr Clin Pract* 1996, 11(3):99-103.
24. Van der Ploeg GE, Jun SM, Withers RT, Modra AC, Keeves JP, Chatterton BE: Predicting the resting metabolic rate of young Australian males. *Eur J Clin Nutr* 2001, 55(3):145-152.
25. Taaffe DR, Thompson J, Butterfield G, Marcus R: Accuracy of equations to predict basal metabolic rate in older women. *J Am Diet Assoc* 1995, 95(12):1387-1392.
26. De Lorenzo A, Bertini I, Candeloro N, Piccinelli R, Innocente I, Bracanti A: A new predictive equation to calculate resting metabolic rate in athletes. *Med Phys Fitness* 1999, 39(3):213-219.
27. De Lorenzo A, Bertini I, Puijia A, Testolin G, Testolin C: Comparison between measured and predicted resting metabolic rate in moderately active adolescents. *Diabetol* 1999, 36(3):141-145.
28. Muller B, Merk S, Burgi U, Diem P: Calculating the basal metabolic rate and severe and morbid obesity. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001, 90(45):1955-1963.
29. Serra LL, Aranceta J: Hábitos alimentarios en la población infantil y juvenil española (1998-2000). En: *Alimentación infantil y juvenil*. Estudio Enkid. Masson SA. Madrid, 2002.
30. Varela G, Moreiras O, Carbajal A, Campo M: Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación 1991. Encuesta de Presupuestos Familiares 1990-91. Instituto Nacional de Estadística. Madrid 1995.
31. Capdevilla F, Llop D, Guillén N, Luque V, Pérez S, Sellés V, Fernández-Ballardt J, Martí-Henneberg C: Consumo, hábitos alimentarios y estado nutricional de la población de Reus: evolución de la ingesta alimentaria y de la contribución de los macronutrientes al aporte energético (1983-1999), según edad y sexo. *Med Clin Barc* 2003, 121:126-131.
32. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Slavin J, Sellers T, Folsom AR: Carbohydrates, dietary fiber and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:921-930.
33. Lewis CJ, Yethley EA: Health claims and observational human data: relation between dietary fat and cancer. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(6):1357S-1363S.
34. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Keese E, Nieters A, Boeing H, Tjonneland A y cols.: Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003, 361:1496-1501.
35. Capita R, Alonso-Calleja C: Intake of nutrients associated with an increased risk of cardiovascular disease in a Spanish population. *Int J Food Sci Nutr* 2003, 54(1):57-75.
36. Rubio MA, Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique JA, Ballessterol MD, Montoya MT: Estudio DRECE: dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. Hábitos alimentarios en la población española. *Medicina Clínica* 2000, 115(19):726-729.
37. Scott JM, Kirke PN, Weir DG: Folate and neural tube defects. Bailey LB (eds.). Folate in health and disease. New York 1995. p. 329-360.
38. Allen LH, Wood RJ: Calcium and phosphorus. En: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8.ª ed. Shils ME, Olson JA, Shike M (eds.). Williams and Wilkins, Baltimore 1994. p. 144-63.
39. 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(4):727-736.
40. Serra LL, Ribas L, Armas A, Álvarez E, Sierra A: Energy and nutrient intake and risk of inadequate intake in Canary Islands (1997-98). *Arch Latinoam Nutr* 2000, 50(1):7-22.
41. Aranceta J, Serra LL, Ortega R, Entrala A, Gil A: Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Estudio EVE. *Médica Panamericana* (eds.) 2000. p. 49-93.

Original

Ingesta de macronutrientes en adolescentes escolarizados en Soria capital

I. Carrero*, E. Rupérez*, R. de Miguel*, J. A. Tejero**, L. Pérez-Gallardo*

*Departamento de Bioquímica y Biología molecular y Fisiología. Universidad de Valladolid. Soria. **Departamento de Matemática Aplicada Fundamental. Universidad de Valladolid. Soria. España.

Resumen

Objetivos: Estudiar la ingesta de macronutrientes en adolescentes sorianos de 10-19 años, así como su índice de masa corporal (IMC).

Metodología: Encuesta sobre el consumo de alimentos durante siete días en una muestra accidental de adolescentes (54 varones y 56 mujeres) de escuelas públicas de Soria capital. Valoración del aporte medio diario de energía, glúcidos, lípidos y proteínas mediante el programa "Alimentación y Salud" que también da valores de ingesta diaria recomendada (IDR) para cada individuo en función de sus características particulares. Utilización del test de la *t* de Student para comparar los valores medios de la ingesta estimada para los distintos nutrientes y sus ingestas diarias recomendadas.

Resultados: En general, el aporte de energía, proteínas y lípidos supera de forma estadísticamente significativa las ingestas diarias recomendadas, mientras que el de glúcidos es inferior a las recomendaciones. En cuanto al tipo de lípidos ingerido, la ingesta es superior a la recomendada para colesterol, ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos saturados, pero no para los ácidos grasos poliinsaturados. En chicas, a partir de los 13 años, más del 12% tiene un valor de índice de masa corporal superior a 26 kg/m², sin embargo, entre los 10-12 años el 20% de la población estudiada tiene este parámetro por debajo de 16 kg/m².

Conclusiones: En función de los resultados obtenidos, parece conveniente realizar algún tipo de intervención nutricional entre los adolescentes de la capital soriana para promover una alimentación saludable que permita prevenir posibles trastornos (obesidad, anorexia, etc.).

(Nutr Hosp 2005, 20:204-209)

Palabras clave: Adolescentes. Macronutrientes. IMC.

MACRONUTRIENTS INTAKE IN SCHOOL TEENAGERS IN SORIA CAPITAL

Abstract

Objectives: To study the macronutrients intake in Soria teenagers from 10 to 19 years, as well as their body mass index (BMI).

Methods: A seven-day diet questionnaire filled in by an accidental sample of teenagers (54 boys and 56 girls) from public schools in the capital. Working out the average daily intake of energy, carbohydrates, lipids and proteins by the software of "Alimentación y Salud" which also gives values of individual recommended dietary allowances (RDAs) related to each individual's particular characteristics. Use of Student's *t*-test to compare the average values of the estimated intakes of different nutrients and their RDAs.

Results: In general, the intakes of energy, proteins and lipids are statistically significant over the RDAs, while the carbohydrates intake is under the recommendations. With reference to the type of lipids, the intake is over the RDAs for cholesterol, monounsaturated fatty acids, and saturated fatty acids, but not for polyunsaturated fatty acids. Among girls from 13 years of age more than 12% have a higher BMI than 26 kg/m², but between 10 and 12 years of age more than 20% of the students have this parameter under 16 kg/m².

Conclusions: According to the results, it would be useful to implement some nutritional intervention among the adolescents in Soria capital to promote a healthy feeding in order to avoid possible disorders (obesity, anorexia, etc.).

(Nutr Hosp 2005, 20:204-209)

Key words: Adolescents. Macronutrients. BMI.

Correspondencia: L. Pérez-Gallardo
Área de Bioquímica y Biología Molecular
E. U. de Fisioterapia
Nicolás Rabal, 17
42003 Soria
E-mail: lpegall@bio.uva.es
Recibido: 7-VII-2004.
Aceptado: 27-IX-2004.

Introducción

La adolescencia es un periodo de crecimiento y desarrollo que condiciona la salud futura del adulto. Una inadecuada ingesta de nutrientes en la adolescencia puede incrementar el riesgo de la aparición de enfermedades relacionadas con la dieta en etapas posteriores. Sin embargo, los hábitos alimentarios de los adolescentes dependen mucho más de factores como la imagen corporal o la moda que de cuestiones de salud.

El sobrepeso y la obesidad están aumentando en niños y adolescentes de lo que se puede llamar el primer mundo, donde ya se considera la obesidad como el trastorno crónico más común¹. Este acúmulo de grasa constituye un importante factor de riesgo para padecer ciertas patologías, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 o ciertos tipos de cáncer. La predisposición genética puede ser importante en algunos casos, pero, aparte de este componente, la obesidad está condicionada fundamentalmente por el sedentarismo y por el tipo de alimentación². Por otro lado, también en nuestros días se puede considerar casi con rango de epidemia el incremento en los casos de anorexia y bulimia nerviosas en los adolescentes³, lo que conduce a situaciones de clara malnutrición.

Como la adolescencia no es sólo un periodo de cambios físicos asociados al crecimiento y a la construcción del organismo, sino también de desarrollo psicológico y mental, es el momento clave para adquirir pautas de comportamiento que conformarán la calidad de la vida adulta⁴, por ello es una etapa en la que educar en unos correctos hábitos alimentarios, en función de lo cual este estudio hecho para valorar dónde están los posibles fallos alimentarios en la población adolescente escolar de Soria adquiere dimensiones importantes.

La clasificación del peso basada en el índice de masa corporal (IMC = peso/altura²) puede catalogar con sobrepeso a individuos con fuerte desarrollo muscular, pero, frente a otras medidas o toma de datos más complejos, este índice es fácil de calcular y tiene validez como indicador de trastornos alimentarios tanto por exceso como por déficit en la entrada de nutrientes⁵. Es por ello por lo que se ha elegido este parámetro como primer indicador del estado nutricional de la población escolar estudiada.

Material y métodos

Los datos fueron recogidos en el año académico 1999/2000 en escuelas públicas con comedor escolar en Soria capital, por lo que se trata de una muestra accidental (n = 110 individuos; 49,1% de varones y 50,9% de mujeres). Se empleó un cuestionario sobre la dieta de siete días⁶ que fue repartido entre los alumnos de 10 a 19 años.

El cuestionario requería información sobre: edad, sexo, altura y peso de los encuestados, actividad cotidiana y, en su caso, tipo, duración e intensidad de la

actividad física realizada, así como sobre la relación y cantidad de los alimentos ingeridos en el periodo de siete días considerado. Personal cualificado de las escuelas aportó información acerca de las comidas realizadas en el comedor escolar, por ello, la comida del mediodía fue idéntica de lunes a viernes para todos los grupos de un mismo centro escolar. Los alumnos aportaron la información sobre las comidas tomadas fuera de la escuela.

La encuesta fue cumplimentada por personal del Área de Bioquímica y Biología molecular de la Universidad de Valladolid. Se utilizó la estimación de alimentos ingeridos, método que recoge todos los alimentos ingeridos en el periodo de análisis considerado. Las cantidades de los alimentos de peso no conocido se expresaron como raciones habituales en función de su comparación con fotografías de platos de alimentos con cantidades conocidas de sus componentes⁷. El "software" del programa "Alimentación y Salud"⁶ transformó los datos de ingesta de alimentos en ingesta de nutrientes. El propio programa dio valores de ingesta diaria recomendada (IDR) para cada individuo en función de sus características particulares.

El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 10.0. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE) tanto para las ingestas estimadas como para las IDRs. El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante el test de la *t* de Student, considerándose diferencias estadísticamente significativas para $p < 0,05$.

Resultados y discusión

La tabla I muestra la distribución de los participantes en la encuesta alimentaria en función de su sexo y edad. Los valores medios de peso y altura de la población analizada aparecen en la tabla II.

En la tabla III se recoge la distribución de los estudiantes en función de sus valores de IMC. Considerando que el intervalo del IMC que corresponde a los menores riesgos para la salud es 18,5-24,9 kg/m² (valores de IMC por debajo de 17 kg/m² pueden reflejar situaciones de desnutrición o trastornos alimentarios como la anorexia o la bulimia y, por el contrario, un IMC mayor que 26 kg/m² apunta a un riesgo claro de sobrepeso) es llamativo que en el grupo de 10-12 años

Tabla I
Distribución de los individuos objeto del estudio en función de su sexo y edad

	Varones	Mujeres
10-12 años	23	23
13-15 años	21	16
16-19 años	10	17
TOTAL	54	56

Tabla II
Valores medios \pm DE de peso y altura de la población estudiada

	Varones		Mujeres	
	Peso (kg)	Altura (m)	Peso (kg)	Altura (m)
10-12 años	40,1 \pm 7,9	1,45 \pm 0,09	42,9 \pm 9,3	1,49 \pm 0,11
13-15 años	59,6 \pm 11,9	1,67 \pm 0,10	53,6 \pm 8,1	1,59 \pm 0,05
16-19 años	70,6 \pm 6,6	1,78 \pm 0,05	57,2 \pm 9,3	1,62 \pm 0,05

DE: desviación estándar

casi un 14,5% de las chicas y un 5% de los chicos tengan un IMC inferior a 16 kg/m², con un 36% de los chicos y un 14% de las chicas de esta edad con IMC entre 16 y 18 kg/m², y que casi el 27% de las chicas de 13-15 años tenga un IMC inferior a 18. Para los valores altos de IMC, el 20% de las chicas de 13-15 años y más del 13% de las de 16-19 años tienen el IMC por encima de 26 kg/m². Porcentajes superiores al 10% de adolescentes con sobrepeso (IMC superior a 25 kg/m², en este caso) se han detectado en un estudio realizado en Extremadura a finales de los años noventa⁹.

El aporte de energía es la base de las dietas porque los distintos macronutrientes deben formar parte de los alimentos en la medida en que cubren los requerimientos energéticos de los individuos. En el estudio realizado, en todos los grupos, excepto en varones de 16-19 años para los que la diferencia entre ingesta diaria estimada e IDR no es estadísticamente significativa, la ingesta calórica total sobrepasa la ingesta recomendada entre un 15% y un 40%, aproximadamente, (fig. 1A).

La ingesta de proteínas resulta ser excesiva (valores entre 1,5 y casi 2 veces las IDRs), con diferencias estadísticamente significativas, para todas las edades (fig. 1B), siendo el exceso más acusado en las chicas que en los chicos de los tres grupos de edad. Que nuestra sociedad ingiera una excesiva cantidad de pro-

teínas no es nada nuevo debido a lo barato que resulta en estos momentos su consumo, pero se debería prestar especial atención a la alimentación de los niños y niñas en fase de desarrollo en los que la ingesta de proteína es generalmente muy superior a la recomendada, como se observa en este estudio. Se considera que la energía aportada por las proteínas debe ser el 12-15% de la energía total⁸ y para ninguno de los grupos del estudio el aporte energético de las proteínas está por debajo del 15,8% (fig. 2).

Respecto a los glúcidos, en este trabajo se ha observado que los adolescentes encuestados no alcanzan en ningún caso los valores de IDR (fig. 1C). Para estos nutrientes, las chicas se acercan más a las recomendaciones que los chicos ya que para cualquier edad la ingesta estimada de glúcidos está en torno al 90% de las IDRs; sin embargo, en ninguno de los grupos de chicos la ingesta estimada alcanza ese porcentaje y la diferencia respecto a las IDRs aumenta con la edad: es del 14% entre 10-12 años, del 25% entre 13-15 años y del 33% a los 16-19 años. Las recomendaciones indican que los glúcidos deberían representar el 50-60% de la ingesta calórica diaria⁸, pero para ninguno de los grupos del estudio se alcanza dicho valor, pues el máximo aporte energético procedente de estos nutrientes no supera el 40% del total (fig. 2).

Para el tercer macronutriente, la estimación de la ingesta de lípidos totales da valores muy por encima de las IDRs en todos los grupos objeto del estudio (fig. 1D), destacando que en los tres grupos de chicas prácticamente se duplican las IDRs, mientras que en los chicos la diferencia entre lo ingerido y lo recomendado va disminuyendo con la edad: la ingesta estimada duplica las IDRs entre 10-12 años, la supera en un 75% a los 13-15 años y en un 50% a los 16-19 años. No se considera saludable que el aporte lipídico de la dieta suponga por encima del 40% de las calorías totales, ya que debería estar entre 30-35%⁹, pero eso es lo que ocurre para el total de la población estudiada (fig. 2), aunque, a este respecto, hay que tener en consideración el tipo de lípido que se ingiere. En relación con

Tabla III
Porcentajes de individuos con distintos valores del IMC en función del sexo y la edad en la población escolar objeto del estudio

IMC (Kg/m ²)	10-12 años		13-15 años		16-19 años	
	V	M	V	M	V	M
\leq 15,9	4,5%	14,3%	0	0	0	0
16,0-17,9	36,4%	14,3%	5,3%	26,7%	0	6,7%
18,0-19,9	31,8%	42,9%	36,8%	13,3%	11,1%	33,3%
20,0-21,9	18,2%	19,0%	26,3%	13,3%	22,2%	13,3%
22,0-23,9	0	9,5%	15,8%	20,0%	44,4%	26,7%
24,0-25,9	9,1%	0	10,5%	6,7%	22,2%	6,7%
\geq 26,0	0	0	5,3%	20%	0	13,3%

IMC: índice de masa corporal, M: mujeres, V: varones

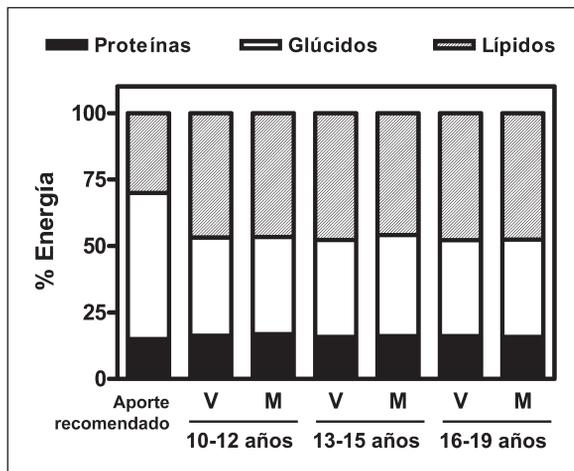
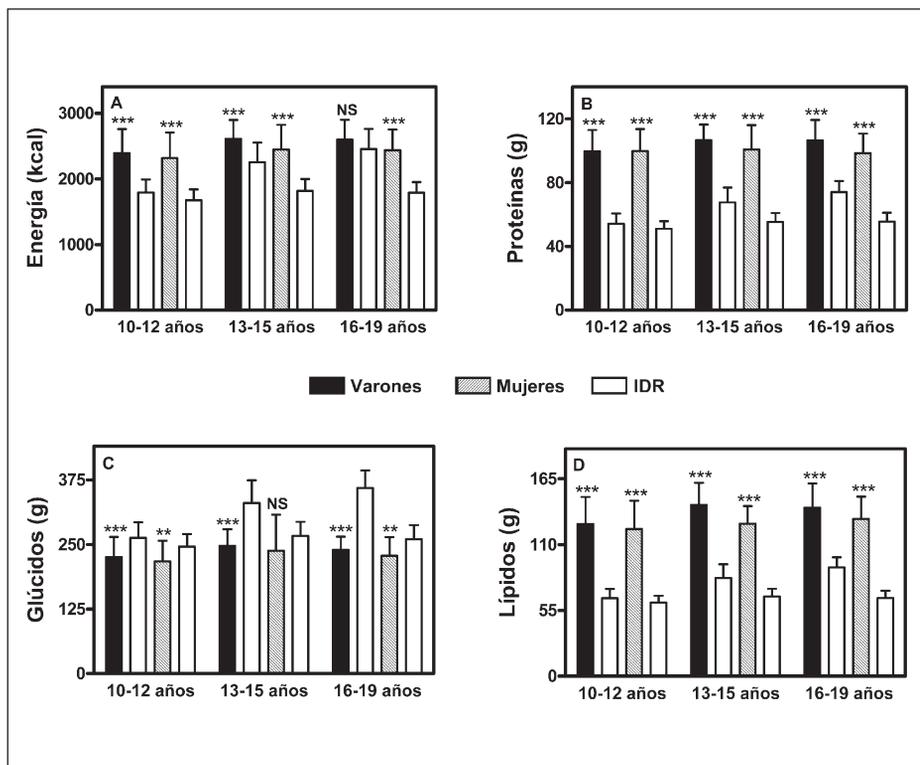


Fig. 2. —Porcentaje del aporte calórico proveniente de proteínas, glúcidos y lípidos para los distintos grupos de adolescentes frente a las recomendaciones. M: mujeres, V: varones.

esto: i) es común a todos los grupos la ingesta de colesterol superior en un 45% a las IDRs (fig. 3A), ii) una ingesta de ácidos grasos saturados que duplica las IDRs excepto en los chicos de 16-19 años para los que no es mayor que 1,8 veces sus IDRs (fig. 3B), iii) una ingesta de ácidos grasos monoinsaturados entre 1,2 y 1,6 veces las IDRs (fig. 3C) y, por último, ii) una ingesta de ácidos grasos poliinsaturados siempre infe-

rior a las IDRs (entre 10-30% por debajo de las ingestas recomendadas) (fig. 3D).

Son de sobra conocidos los riesgos de una dieta rica en colesterol y ácidos grasos saturados por sus consecuencias, sobre todo, a nivel cardiovascular, pero también los beneficios de la ingesta de ácidos grasos insaturados a este mismo nivel. La pérdida de ciertos valores de la dieta mediterránea tradicional debido a la adopción de pautas de la llamada “comida rápida” ha hecho que el consumo de colesterol y grasas saturadas se haya incrementado en nuestra sociedad, hecho que se refleja en nuestros datos y en que los niveles séricos de colesterol se hayan duplicado en los adolescentes españoles en las últimas décadas¹⁰. Sin embargo, parece que aún se mantiene un consumo importante de aceite de oliva como fuente de ácidos grasos monoinsaturados. Respecto a los ácidos grasos poliinsaturados, grupo en el que hay ácidos grasos esenciales que sólo pueden obtenerse de la dieta, la forma de alimentación actual no suele cubrir las necesidades de estos lípidos, como se pone también de manifiesto en nuestro estudio.

Globalmente, la valoración nutricional de esta población adolescente para los nutrientes considerados en el estudio no es muy diferente a la obtenida en estudios similares⁷ pero tampoco a la de poblaciones adultas españolas con ingestas de lípidos y proteínas superiores a las recomendadas, pero con ingesta de glúcidos por debajo de los valores óptimos^{11,12} porque, en el fondo y pese a algunas particularidades, la alimentación de los adolescentes no es más que un refle-

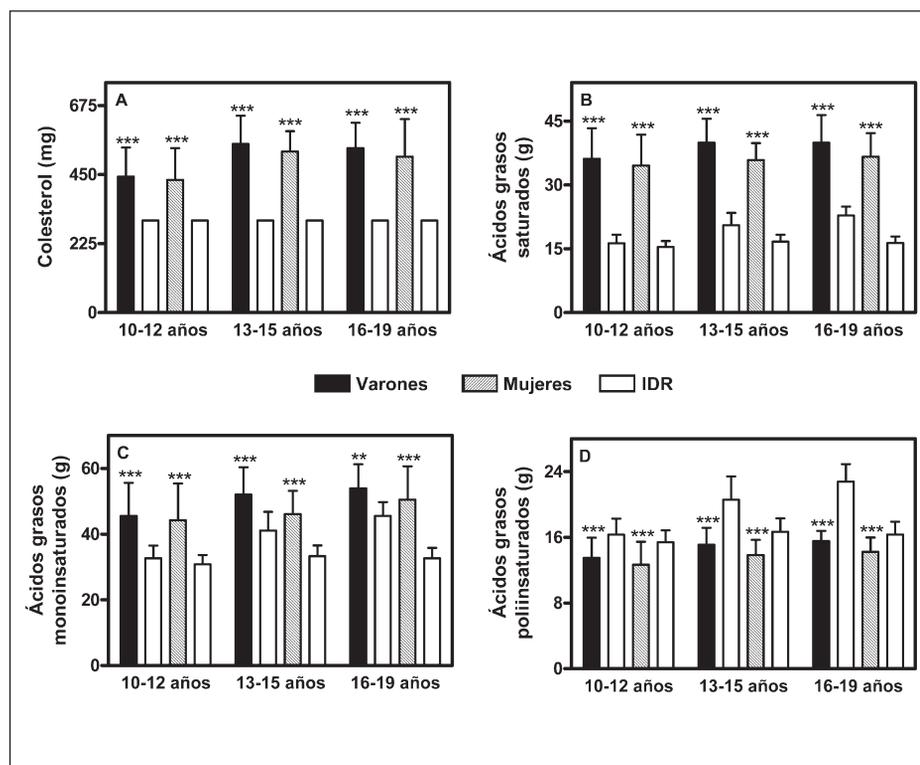


Fig. 3.—Comparación entre la ingesta diaria estimada de los distintos tipos de lípidos: colesterol (A) y ácidos grasos saturados (B), monoinsaturados (C) y poliinsaturados (D) y los valores medios \pm desviación estándar de sus IDR en función de sexo y edad. NS: no significativo, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. IDR: ingesta diaria recomendada.

jo de las pautas de comportamiento alimentario de la población general.

La nutrición, tanto por su aporte energético como por el de nutrientes específicos, es un factor determinante fundamental en el crecimiento adolescente, pero, además, los desequilibrios nutricionales en esta etapa pueden ser la base de futuras enfermedades: trastornos cardiovasculares, diabetes tipo 2, cáncer, osteoporosis, alteraciones en la función inmune, ...¹³⁻¹⁷. Por ello, y ante los hechos observados, se hace necesaria una intervención para la educación nutricional de los adolescentes sorianos, algo que también se proponía en un trabajo previo y complementario a éste sobre la ingesta de micronutrientes (Ca, Fe, Mg, Zn y vitaminas A, E, C y ácido fólico) en la población adolescente escolar soriana¹⁸, pero también habría que considerar los efectos beneficiosos del ejercicio como forma de compensación de alguno de los desequilibrios dietéticos observados¹⁹.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de la Dirección Provincial de Educación de Soria.

Referencias

- Rosner S: Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002, 26:S2-S4.
- Ball GD, McCargar LJ: Childhood obesity in Canada: a review of prevalence estimates and risk factors for cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Can J Appl Physiol* 2003, 28:117-140.
- Marcos A: Eating disorders: a situation of malnutrition with peculiar changes in the immune system. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54:S61-S64.
- Gómez-López J, López-Jiménez MR: Hábitos alimentarios en adolescentes: resultados de un estudio transversal en el municipio de Madrid según diferentes grupos de edad. *Alim Nutri Salud* 1996, 3:69-71.
- Kiess W, Galler A, Reich A y cols: Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev* 2001, 2:29-36.
- Mataix Verdú J: Alimentación y Salud, versión 4.49, ASDE Alimentación, Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos, Universidad de Granada, 1996.
- Bueno M, Sarriá A y Equipo Colaborativo Español: Paidos'84 II. Datos de una encuesta nutricional en escolares españoles, 1984.
- Cervera P, Clapés J, Rigolfas R: Alimentación y dietoterapia. McGraw-Hill Interamericana, pág. 116, Madrid, 1998.
- Torres MD, Campillo JE, Pérez G y cols: Estudio sobre la distribución de la ingesta calórica y su relación con el peso corporal en adolescentes. *Alim Nutri Salud*, 1998, 5:41-44.
- Cruz JA: Dietary habits and nutritional status in adolescents over Europe-Southern Europe. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54:S29-S35.
- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Eguileor I, Marzana I, González de Galdeano L, Sáenz de Buruaga J: Encuesta de nutrición de la Comunidad Autónoma del País Vasco (EINUT-I). *Alim Nutri Salud* 1998, 5:7-14.
- Ariño-Moneva A, Pérez-Arquillué C, Lázaro-Gistay R, Herrera-Marteache A: Estudio preliminar de los hábitos alimentarios y el estado nutricional en una muestra de la población aragonesa. *Alim Nutri Salud* 1998, 5:33-40.
- Caballero B: Global patterns of child health: the role of nutrition. *Ann Nutr Metab* 2002, 46:3-7.

14. Kaufman FR: Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002, 15:737-744.
15. Okasha M, Gunnell D, Holly J, Davey Smith G: Childhood growth and adult cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002, 16:225-241.
16. Durst ES: The A, B, C's of bone building in adolescence. *J Am Acad Nurse Pract* 2000, 12:135-140.
17. Marcos A, Nova E, Montero A: Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2003, 57:S66-S69.
18. Carrero-Ayuso I, Sánchez-López M, De Miguel-Romera R, Tejero-Hernández JA, Pérez-Gallardo L: Ingesta de micronutrientes en adolescentes de comedores escolares de Soria. *RE-EMO* 2002, 11:189-193.
19. Alencar LE, Martínez A, Fernández C, Garaulet M, Pérez-Llomas F, Zamora S: Dietary intake in adolescents from south-east Spain and its relationship with physical activity. *Nutr Hosp* 2000, 15:51-57.

Original

Factores pronósticos de morbi-mortalidad en nutrición enteral hospitalaria: estudio prospectivo

O. Moreno Pérez, A. Meoro Avilés, A. Martínez, E. Boix, S. Aznar, M.^a D. Martín y A. M. Picó

Unidad de Nutrición. Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. España.

Resumen

Objetivos: Determinar aquellos factores pronósticos que mejor puedan prever el resultado de una intervención nutricional vía enteral y evaluar la calidad asistencial de una unidad de nutrición.

Ámbito y sujetos: Pacientes que precisaron nutrición enteral en régimen de ingreso hospitalario, en un centro de 3.^{er} nivel.

Intervenciones: Estudio observacional, prospectivo, en el que se incluyeron 160 pacientes mediante muestreo consecutivo, durante un período de seguimiento de 6 meses. Se determinó: patología de base, grado de incapacidad, valoración nutricional, tipo de nutrición enteral, complicaciones, cuidados de enfermería y evolución clínica de los pacientes.

Resultados: Se diagnosticó desnutrición calórica y protéica graves en el 48,4 y 52,9% de los pacientes; el grado de estrés fue moderado en el 52,2% y grave en el 36,5%. En el 88,2% de los pacientes la variación de los parámetros protéicos fueron de igual o mejor, con un incremento en las concentraciones de albúmina de 0,26 g/dl y prealbúmina de 2,4 mg/dl ($p < 0,05$). El análisis multivariante, ajustado por la albúmina plasmática al ingreso mostró que, además de este parámetro bioquímico, el grado de estrés grave, el nivel de consciencia disminuido, y el empeoramiento en la variación protéica durante el ingreso, son factores pronósticos independientes de mortalidad en el transcurso de una intervención nutricional enteral en el paciente hospitalizado ($p < 0,05$).

Conclusiones: El nivel de consciencia, grado de desnutrición calórica, grado de estrés, concentraciones de albúmina plasmática y la variación de los parámetros protéicos durante el soporte nutricional, son factores pronósticos independientes del resultado de una intervención nutricional. El desarrollo de sistemas de monito-

PROGNOSTIC MORBIDITY AND MORTALITY FACTORS IN HOSPITAL ENTERAL NUTRITION: PROSPECTIVE STUDY

Abstract

Objective: To determine the prognostic factors that may best for see the outcome of an enteral nutritional intervention and to assess the assistance quality of a nutrition unit.

Setting and subjects: Patients that required enteral nutrition during hospital admission at a third level center.

Interventions: observational prospective study in which 160 patients were included by means of consecutive sampling, for a 6-months follow-up period. Underlying pathology, disability degree, nutritional assessment, type of enteral nutrition, complications, nursing care, and clinical course of patients were determined.

Results: severe caloric and protein hyponutrition was diagnosed in 48.4 and 52.9% of patients; stress degree was moderate in 52.2% and severe in 36.5%. In 88.2% of patients variation of protein parameters was unchanged or improved, with a 0.26 g/dL increase in albumin levels and 2.4 m/dL in prealbumin ($p < 0.05$). Multivariate analysis adjusted for plasma albumin at admission showed that besides this biochemical parameter, a severe stress degree, a decreased alertness level, and worsening of protein variation during admission are independent prognostic mortality factors during an enteral nutritional intervention in the hospitalized patient ($p < 0.05$).

Conclusions: alertness level, degree of caloric hyponutrition, stress degree, plasma albumin levels, and variation of protein parameters during nutritional support are independent prognostic factors for the nutritional intervention outcomes. The development of global monitoring systems of assistance activity and quality of Nutrition Units is paramount in order to improve the efficiency of enteral nutritional support at the hospital

Correspondencia: Dr. Moreno Pérez
Endocrinología y Nutrición
Hospital General Universitario de Alicante
C/ Pintor Baeza, s/n
03010 Alicante
Recibido: 7-VII-2004.
Aceptado: 27-IX-2004.

rización global de la actividad y calidad asistencial de las Unidades de Nutrición, son básicos para mejorar la eficiencia del soporte nutricional vía enteral en el ámbito intrahospitalario, avanzar en el cuidado de los pacientes y favorecer el desarrollo de la terapia nutricional.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:210-216)

Palabras clave: *Nutrición enteral. Eficiencia. Mortalidad. Control de calidad.*

Introducción

Los pacientes hospitalizados tienen una alta prevalencia de malnutrición, estimada entre un 30-50%¹⁻³. La malnutrición se debe a la patología de base del paciente y también a la yatrogenia de los períodos largos de ayuno frecuentes en el paciente hospitalizado, que condicionan un empeoramiento en su estado nutricional, independientemente del tipo de patología asociada^{4,5}. Las consecuencias de la malnutrición hospitalaria son conocidas: aumento de la prevalencia de infecciones, reducción de la capacidad de curación de las heridas^{6,7}, incremento de frecuencia de úlceras de decúbito, aparición de disbacteriosis intestinal, y en última instancia un incremento en la morbi-mortalidad y períodos más prolongados de hospitalización⁸⁻¹⁰.

Por contrapartida el empleo de un adecuado soporte nutricional produce una mejoría en el estado nutricional y en la evolución clínica de los pacientes graves hospitalizados¹⁰⁻¹², mejorando su calidad de vida y reduciendo a su vez los costes asistenciales¹³. Por lo tanto, una adecuada valoración nutricional, entendida como un abordaje integral del estado clínico y nutricional, realizada mediante la historia clínica, medidas antropométricas, y datos bioquímicos, se considera fundamental para la identificación de aquellos pacientes malnutridos o de alto riesgo nutricional, en los cuales el soporte nutricional será esencial para potenciar la efectividad de una terapia médica específica de la patología subyacente y promover su recuperación¹⁴.

Debido a la gran importancia de la terapia nutricional en el paciente hospitalizado, es necesario desarrollar sistemas de control de la actividad y calidad asistencial en las Unidades de Nutrición, con el objetivo de evaluar la eficiencia de las intervenciones nutricionales, identificar factores de mal pronóstico, avanzar en el cuidado de estos pacientes y favorecer la relación coste-beneficio de esta intervención.

En la literatura médica, el número de estudios prospectivos en nutrición enteral hospitalaria es reducido, la mayoría de las publicaciones se limitan a Unidades de Cuidados Intensivos y nutrición parenteral, y hasta el momento no había sido evaluada la existencia de factores pronósticos, ni la labor del equipo de enfermería.

setting, to advance in patients care and promote the development of nutritional therapy.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:210-216)

Key words: *Enteral nutrition. Efficiency. Mortality. Quality control.*

El objetivo del presente estudio es determinar aquellos factores pronósticos tanto clínicos, como bioquímicos, que mejor puedan prever el resultado de una intervención nutricional vía enteral en el ámbito hospitalario, así como evaluar la calidad asistencial de una unidad de nutrición en nutrición enteral hospitalaria. El estudio aborda de forma prospectiva la presencia de factores pronósticos en nutrición enteral hospitalaria, y a su vez monitoriza la actividad asistencial de enfermería en función de las guías clínicas actuales.

Material y métodos

Estudio observacional, prospectivo, en el que se incluyeron 160 pacientes mediante muestreo consecutivo, que precisaron nutrición enteral en régimen de ingreso hospitalario durante un período de seguimiento de 6 meses. Se determinó: patología de base, grado de incapacidad, valoración nutricional, tipo de nutrición enteral, complicaciones, cuidados de enfermería y evolución clínica de los pacientes.

La indicación de nutrición enteral se hizo en función de la existencia de malnutrición, inadecuada ingesta energética vía oral (o previsión de la misma), o presencia de una enfermedad multiorgánica sistémica con necesidades especiales de digestión o nutrientes. La valoración funcional comprendió la realización de una historia clínica dirigida: peso habitual (kg), porcentaje de pérdida de peso, tiempo de pérdida de peso (meses), grado de incapacidad (cama-sillón vs camina), porcentaje de las necesidades energéticas toleradas por vía oral, existencia de alteración de la función gastrointestinal; exploración física, alteración del nivel de consciencia, somatometría: peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC = peso (kg)/talla (m²)). Análítica sanguínea con determinación plasmática de: albúmina, prealbúmina, transferrina, glucosa, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo, urea, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y un hemograma completo con linfocitos totales.

Se clasificó la presencia de desnutrición proteica como leve (albúmina 2,8-3,5 g/dl o prealbúmina 15-18 mg/dl), moderada (albúmina 2,1-2,7 g/dl o prealbúmina 10-15 mg/dl) o grave (albúmina < 2,1 g/dl o prealbúmina < 10 mg/dl); y la desnutrición calórica

como: leve (pérdida ponderal 1-2% en una semana o < 5% en un mes), moderada y grave (pérdida ponderal > 2% en una semana o > 5% en un mes). Así mismo se clasificó el grado de estrés en función de la patología de base: leve (postoperatorio o cáncer, infección leve, fractura), moderado (peritonitis, quimio-radioterapia, pancreatitis aguda, quemaduras < 30% superficie corporal) y grave (politraumatismos, sepsis, quemaduras > 30% superficie corporal).

Se determinaron los requerimientos energéticos mediante el cálculo del gasto energético basal (GEB kcal/día) según la formulación de Harris-Benedict y el gasto energético total (GET (kcal/día) = GEB x FA (factor de actividad) x FE (factor de estrés)), según las indicaciones de la FAO/OMS de 1985.

En cuanto a la pauta nutricional, se recogió el tipo de fórmula inicial, la vía de acceso y el método de administración.

En la fase de seguimiento se realizó una determinación bioquímica semanal, y se monitorizaron las medidas higiénicas del soporte nutricional según las indicaciones de las guías clínicas de la Asociación Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN)¹⁵: comprobación de sonda radiográficamente de forma inicial, control de residuo, cama incorporada, cura del punto de entrada de la sonda, cambio de sistemas de nutrición. También se valoró la existencia de una adecuada educación a pacientes o familiares y la presencia de complicaciones asociadas al soporte nutricional. En cuanto a las complicaciones del tracto digestivo, definimos clínicamente la diarrea asociada a la nutrición enteral como un número de posiciones mayor de 3 en dos días consecutivos o un peso mayor de 400 g en 24 horas; así como estreñimiento a la ausencia de deposiciones en 3 o más días. Se definió neumonía aspirativa en pacientes con nutrición enteral ante la existencia de signos sistémicos de infección (fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis), asociados a la aparición de nuevos o empeoramiento de infiltrados preexistentes en la radiografía de tórax, con evidencia bacteriana de la presencia de infección. Se valoró la presencia de hiperglucemia (> 110 mg/dl) como complicación de la intervención nutricional sólo en aquellos pacientes que no tenían un diagnóstico previo de diabetes.

Tras el alta por la Unidad de Nutrición se monitorizó: variación ponderal y protéica (albúmina, prealbúmina), duración del soporte nutricional, motivo de retirada de nutrición enteral, indicación de continuación como nutrición enteral domiciliar y existencia de educación en la alimentación al alta.

Los datos recopilados fueron procesados con el editor de datos SPSS y analizados mediante el empleo de estadísticos descriptivos y tests paramétricos. Para evaluar las diferencias en el resultado clínico-analítico de la intervención nutricional en función de la presencia o no de las distintas variables se usó el test de Chi-cuadrado en las variables cualitativas, T-student en las variables cuantitativas independientes o apareadas y ANOVA en la asociación entre variables cuali-cuanti-

tativas. Para las correlaciones bivariadas entre las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y el análisis de regresión logística para definir factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad. Asumidos en todos los casos $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Resultados

Los pacientes tenían una edad media de 60 años (DE 18), el 61,9% eran varones, la mayoría con alto grado de incapacidad, vida cama-sillón en el 65% de los casos. Con menos frecuencia se observó: disminución del nivel de consciencia en un 38,1%, alteración leve de la función gastro-intestinal un 26,3% y el 21,9% eran diabéticos. Las patologías más prevalentes fueron: neurológica 34,4%, patología otorrinolaringológica 16,9%, tumores digestivos 8,8% y pancreatitis aguda 8,8% (tabla I).

En cuanto a la valoración inicial del estado nutricional se diagnosticó desnutrición calórica y protéica graves en el 48,4 y 52,9% de los pacientes, respectivamente (tabla II). El grado de estrés fue moderado en el 52,2% y grave en el 36,5% de los casos. El 89,9% presentaron una tolerancia oral inferior al 50% de sus requerimientos energéticos.

El tiempo de demora en cuanto al inicio de soporte nutricional tras el ingreso fue de 9 días (p_{25} 4- P_{75} 17) y con una duración mediana de la nutrición de 13 días (P_{25} 8- P_{75} 22), existiendo una correlación débil positiva entre estas dos variables ($r = 0,3$, $p < 0,03$). El tiempo de demora se asoció a su vez a un mayor grado de desnutrición calórica ($p < 0,05$) y a la aparición de complicaciones más severas como la neumonía por aspiración ($p < 0,035$).

En la tabla III quedan representadas el tipo de fórmula, la vía de acceso empleada y la presencia de

Tabla I
Distribución de las patologías de base de la población con soporte nutricional enteral intrahospitalario

Enfermedad de base	N.º de sujetos (% del total)
Neurológica	55 (34,4%)
Accidente cerebrovascular	17 (10,6%)
Tumor cerebral	7 (4,4%)
Traumatismo cráneo-encefálico	9 (5,6%)
Enf. neurológicas degenerativas	8 (5%)
Hemorragia cerebral	14 (8,8%)
Patología ORL y maxilofacial	27 (16,9%)
Tumores digestivos	14 (8,8%)
Otros tumores	11 (6,9%)
Pancreatitis aguda grave	14 (8,8%)
Cirugía gastro-intestinal	5 (3,1%)
Enf. inflamatoria intestinal	3 (1,9%)
Enteritis rádica	1 (0,6%)
SIDA	2 (1,3%)
Quemados	3 (1,9%)
Otros	25 (15,6%)

Tabla II
Parámetros de la valoración nutricional inicial

Peso medio	64,2 kg (DE 13,8)
Talla media	1,64 m (DE 0,1)
IMC medio	23,5 kg/m ² (DE 5,2)
Pérdida de peso	5% (P ₂₅ 2,5-P ₇₅ 10)
Período de pérdida ponderal	2 meses (P ₂₅ 2-P ₇₅ 3)
Albumina	2,48 g/dl (DE 0,68)
Prealbumina	15 mg/dl (P ₂₅ 9,5-P ₇₅ 19)
GEB medio	1.350 kcal/día (DE 244)
GET medio	1.880 kcal/día (DE 396)

Tabla III
Tipo de fórmula, vía de acceso requerida y tipo de complicaciones de la nutrición enteral

<i>Tipo de fórmula</i>	
Hiperproteica	47,2%
Especial	37,1% (14,4% diabetes)
Fibra	10,1%
Estándar	5,7%
<i>Vía de acceso</i>	
SNG	54,7%
Oral	31,4%
SNY	10,1%
PEG	3,1%
Gastrostomía quirúrgica	0,6%
<i>Complicaciones de la nutrición enteral (n (%))</i>	
Diarrea	19 (11,8%)
Estreñimiento	11 (6,8%)
Fiebre	7 (4,3%)
Vómitos	7 (4,3%)
Hiperglucemia	4 (2,5%)
Neumonía aspirativa	2 (1,2%)
Sd. Dumping	1 (0,6%)

PEG: Gastrostomía percutánea endoscópica. SNG: Sonda nasogástrica. SNY: sonda nasoyeyunal.

complicaciones. El empleo de fórmulas con fibra se asoció a la presencia de patología neurológica ($p < 0,03$). El método de administración que se utilizó en el 93,6% de los pacientes con sonda, fue una bomba de perfusión. Previa al inicio de la nutrición enteral por sonda se comprobó radiográficamente su correcta ubicación en el 97,2% de los casos. El empleo de SNY se reservó para aquellos pacientes con gastroparesia, o pancreatitis aguda con el objetivo de limitar al máximo la secreción pancreática. El uso de PEG en 2 pacientes con disfagia neurológica persistente no presentó ninguna complicación.

Un 32,1% (51 pacientes) del total de la población presentó complicaciones. El 68% de los que presentaron eran portadores de SNG, así como los dos pacientes que presentaron neumonía aspirativa. La fiebre fue

la complicación que más se asoció a la prolongación del soporte nutricional. En cuanto a la diarrea constituye el 43% de las complicaciones de los pacientes oncológicos; relacionándose con el uso de SNG.

La fórmula nutricional se modificó una vez en el 26,9% de los pacientes y dos o más veces en el 9,4% de los casos. Los desencadenantes más frecuentes fueron la aparición de diarrea (28,1%), estreñimiento (21,1%) y palatabilidad (14%).

Los cuidados de enfermería de planta se presentan en la tabla IV. El control de residuo de los pacientes portadores de sonda o PEG se realizó de forma reglada en el 27,3% (tabla IV). La educación acerca de la nutrición enteral, proporcionada por la enfermera especializada en nutrición, al paciente hospitalizado y familiares se practicó en el 98,7% de los casos, al igual que la educación en la dieta al alta en un 84,4%.

Referente al resultado de la intervención nutricional, en el 88,2% de los pacientes la variación de los parámetros protéicos fueron de igual o mejor, con un incremento en las concentraciones de albumina de 0,26 g/dl (IC 0,028-0,5) y prealbumina de 2,4 mg/dl (IC 0,1-4,7) ($p < 0,05$). Se observó una peor evolución en los oncológicos y neuroquirúrgicos, sin ser estadísticamente significativo.

El análisis multivariante determinó la presencia de desnutrición calórica grave como único factor pronóstico independiente de la variación protéica durante el ingreso (OR 3,6; IC 1,08-12,1) ($p < 0,04$).

Cincuenta y dos pacientes (32,5%) requirieron un soporte nutricional de forma indefinida. El 83,3% de estos pacientes presentaban incapacidad cama-sillón ($p < 0,006$). Se prescribió nutrición enteral domiciliar en el 52,2% de los pacientes neurológicos ($p < 0,03$) (tabla V).

El motivo de la retirada de la nutrición fue la tolerancia por vía oral en el 79% de los casos, el 5,5% pasó a nutrición parenteral y un 15,5% fueron éxitos. El análisis logístico binario reveló que la presencia de éxitos se asociaba ($p < 0,01$) a: nivel de consciencia disminuido, incapacidad cama-sillón, desnutrición ca-

Tabla IV
Control y cuidados de enfermería con el soporte nutricional

<i>Cuidados de enfermería en planta</i>	<i>Siempre</i>	<i>En ocasiones</i>
Cama incorporada	23,9%	76,1%
Control de residuo	27,3%	68,4%
Cura punto de inserción	3,6%	96,4%
Cambio de sistemas de nutrición	4,5%	95,5%
Control de peso c/48 h	7,6%	92,4%
<i>Cuidados de enfermería especializada en nutrición</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>
Educación pacientes y familiares (ingreso)	98,7%	1,2%
Educación de la dieta al alta	84,4%	15,6%

Tabla V
Distribución de patologías de base en los pacientes donde se indicó nutrición enteral domiciliaria (NED)

Enfermedad de base	N.º de sujetos (% del total)
Neurológica	26 (50,1%)
Accidente cerebrovascular	7 (13,5%)
Tumor cerebral	3 (5,8%)
Traumatismo cráneo-encefálico	3 (5,6%)
Enf. neurológicas degenerativas	6 (11,5%)
Hemorragia cerebral	7 (13,5%)
Patología ORL y maxilofacial	4 (7,7%)
Tumores digestivos	5 (9,6%)
Otros tumores	4 (7,7%)
Enf. inflamatoria intestinal	1 (1,9%)
Enteritis crónica post radio-quimioterapia	1 (1,9%)
SIDA	2 (3,8%)
Otros	9 (17,3%)

lórico-protéica grave, grado de estrés, hipoalbuminemia y variación protéica durante el ingreso. No así a la presencia de complicaciones derivadas de la nutrición enteral. El 90% de los pacientes fallecidos presentaban en la valoración inicial un grado de desnutrición proteica grave, en un 80% una desnutrición calórica severa y en un 80% un grado de estrés grave. Asimismo un 66,7% de exitus tenían un nivel de consciencia disminuido y en un 90,5% vida "cama-sillón". La albúmina media al ingreso del grupo de pacientes fallecidos fue de 1,96 g/dl (IC 1,54-2,38) frente al 2,55 g/dl (IC 2,44-2,66) del resto ($p < 0,001$), no existiendo diferencias intergrupo en cuanto a los valores plasmáticos de prealbúmina (12,4 (IC 9,4-16,4) versus 15,5 mg/dl (IC 14,1-16,8)).

El análisis multivariante, ajustado por la albúmina plasmática al ingreso (OR 0,26; IC 0,07-0,9), mostró que además de este parámetro bioquímico, el grado de estrés grave (OR 6,4; IC 1,3-31,4), el nivel de consciencia disminuido (OR 6,6; IC 1,4-29,4) y el empeoramiento en la variación proteica durante el ingreso (OR 5,9; IC 1,07-32,7) son factores pronósticos independientes de mortalidad en el transcurso de una intervención nutricional enteral en el paciente hospitalizado ($p < 0,05$).

Discusión

La desnutrición intrahospitalaria es un problema de primer orden, debido a su alta prevalencia¹⁻³ y las consecuencias en morbimortalidad y gasto hospitalario que produce⁶⁻¹⁰. La situación se agrava si tenemos en cuenta la tendencia al alza de la edad media de los pacientes hospitalizados, y que en la edad geriátrica el riesgo de malnutrición es más elevado, y a menudo pasa desapercibido¹⁶. La presentación de una desnutrición calórica y protéica grave en el 48,4 y 52,9% de

nuestros pacientes, respectivamente, está en cierta forma artefactada si la comparamos con la población general intrahospitalaria, dado que se incluyen sólo aquellos pacientes ingresados por los cuales se consulta a la Unidad de Nutrición¹⁻³. McWhirter y cols., en un estudio prospectivo sobre un total de 500 pacientes ingresados en un hospital de agudos de Inglaterra objetivó que un 40% de los pacientes presentaba desnutrición al ingreso, de estos más de la mitad carecían de evaluación nutricional y a su vez perdieron un 5,6% de peso durante su estancia⁵.

Destacar como posibles sesgos de este estudio el de medición derivado de la obtención de las características antropométricas (distintas básculas y observadores), inherente por otro lado al ámbito de diseño del estudio, y los posibles factores de confusión, presente en todos los estudios realizados en el campo de la nutrición clínica, debido a la pluripatología y polimedición que presentan los pacientes evaluados.

La ausencia de valoración nutricional por los distintos servicios queda reflejada en nuestra experiencia con una demora mediana en consultar a nuestra Unidad de Nutrición de casi 10 días tras el ingreso, lo cual se asocia a un mayor grado de desnutrición calórica, a la aparición de complicaciones más severas como la neumonía por aspiración y a la prolongación en el soporte nutricional intrahospitalario, y por tanto a una mayor morbilidad y coste económico^{8-10,17}. Esto justificaría la realización de una encuesta nutricional a todos los pacientes ingresados como cribaje de malnutrición, para así poder realizar una intervención nutricional precoz, cuyo beneficio se demuestra en un metaanálisis reciente de ensayos clínicos randomizados, que relaciona el inicio precoz con un menor número de infecciones y estancia hospitalaria, aunque al igual que en nuestra serie, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a otras complicaciones o índice de mortalidad¹⁷.

La indicación de intervención nutricional por vía enteral se debió a la insuficiente ingesta oral de alimentos naturales de cocina en el 90% de los pacientes. La nutrición enteral, siempre que no esté contraindicada, es la ruta de elección para el soporte nutricional frente a la nutrición parenteral, dado que permite preservar la integridad de la mucosa intestinal, mejorando la estructura y función endotelial, e incrementando la inmunidad local, disminuyendo por tanto el riesgo de traslocación bacteriana¹⁸⁻²⁰, junto con un menor número de complicaciones metabólicas e infecciosas y un menor coste económico^{21,22}.

Tan sólo 1/3 de los pacientes pudieron nutrirse con suplementos orales, lo cual refleja que se consulta a la unidad de nutrición tarde, cuando la malnutrición es moderada-grave. El 95% de los pacientes que requirieron un acceso enteral fue a través del empleo de sonda, el uso de SNG o SNY es el más extendido por el reducido número de complicaciones, la fácil colocación y el bajo coste²³. Es importante destacar como marcador de calidad, que se realizó comprobación radiológica en el 97,6% de los pacientes con sonda. La

adecuada colocación de la sonda puede confirmarse mediante insuflación, de aire, auscultación y aspiración de contenido gástrico o intestinal, pero dada la alta prevalencia de falsos positivos de hasta el 20% y las consecuencias potenciales de una inadecuada ubicación, se recomienda la confirmación radiográfica²⁴⁻²⁶.

El empleo de bomba de perfusión como pauta de administración continua inicial en el 93% de los pacientes, se justifica por el grado de estrés moderado-grave presente en el 89% de la muestra y el elevado porcentaje de pacientes con alteración del nivel de consciencia (38,1%), dado que este método disminuye la probabilidad de aparición de diarrea^{23,27}. A su vez supone mayor comodidad para el equipo de enfermería y menor número de personal necesario, optimizando la eficiencia del método de administración.

La nutrición enteral es un procedimiento relativamente seguro y sus complicaciones usualmente pueden prevenirse o tratarse. La diarrea asociada a la nutrición enteral, como en todas las series publicadas, constituye en nuestro caso la complicación más frecuente (11,8%). Aunque es una prevalencia reducida, que podría explicarse por el uso de fórmulas específicas y un elevado empleo de bombas de perfusión continua, es difícilmente comparable a la reflejada en la literatura debido al gran número de definiciones usadas por los distintos autores²⁸⁻³⁰. La aparición de diarrea se relacionó con la desnutrición calórica-protéica moderada-grave y con el mayor grado de estrés ($p < 0,05$). Aunque la etiología de la diarrea pudo ser multifactorial incluyendo la terapia farmacológica, disbiosis bacteriana intestinal, composición de la fórmula nutricional, hipoalbuminemia, etc., parece ser que el factor determinante es el estado general del paciente, como ya apuntaban otros autores³¹. La prevalencia de neumonía aspirativa (1,25%), sin duda la complicación más grave, es superponible a la descrita en las series prospectivas^{28,32}. Aunque se ha propugnado que la nutrición enteral por sonda predispone a la aspiración su verdadero efecto es incierto. Generalmente los pacientes críticos poseen múltiples factores de riesgo para atribuir un evento aspirativo a uno en particular pese a que nuestros pacientes eran portadores de SNG, distintos estudios no han demostrado de forma consistente el beneficio de un acceso intestinal *versus* gástrico para prevenir la aspiración³²⁻³⁴. La mayoría de los factores de riesgo de aspiración no son modificables, sin embargo, la posición corporal durante la nutrición, así como el control de residuos al menos de forma inicial, son cuidados de enfermería fundamentales para minimizar el riesgo de aspiración³⁵⁻³⁷; en los dos pacientes con neumonía aspirativa estas medidas fueron incorrectas.

En relación con los resultados de la monitorización de la actividad asistencial por parte del equipo de enfermería, donde se observa que sólo una cuarta parte de los pacientes reciben las medidas higiénicas de soporte nutricional de forma estricta según las guías actuales^{20,37}, pone aún más de manifiesto la necesidad de

desarrollar protocolos asistenciales de nutrición enteral, que permitan estandarizar el manejo de estos pacientes, así como concienciar y educar a todos los estamentos sanitarios, para obtener unos mejores resultados de la intervención nutricional³⁸. En este sentido, la Unidad de Nutrición creó unos folletos de resumen de control de enfermería en Nutrición Enteral hospitalaria, cuya eficiencia será valorada en estudios posteriores.

Tras el alta hospitalaria un tercio de los pacientes eran candidatos a NED, con un predominio de la patología neurológica y oncológica como enfermedades de base, siendo nuestros datos superponibles a los aportados por el grupo NADYA (SENPE), acerca del estado de la NED en el ámbito nacional³⁹. Dado que el estado nutricional es un proceso dinámico, es necesario una evaluación continua del mismo, en el contexto de un plan nutricional individualizado, que contenga una valoración clínica de la situación basal y se planteen unos objetivos nutricionales, nos permitió evaluar de forma continuada la adecuación del plan nutricional y la indicación de la nutrición enteral domiciliaria al alta, así como limitar la terapia nutricional de forma prospectiva en aquellos pacientes con pronóstico incierto, donde no estuvo claro de forma inicial el beneficio potencial de la misma, evitando el encarnizamiento terapéutico.

El resultado de la intervención nutricional vía enteral en nuestro ámbito hospitalario, entendido como variación en el estado nutricional, morbilidad, así como la presencia de éxitus, está condicionado por la situación basal del paciente. La desnutrición calórico-protéica grave, el grado de estrés, así como el nivel de consciencia, van a ser fundamentales en la consecución de objetivos. No obstante existen otros factores pronósticos a tener en cuenta, como la presencia de hipoalbuminemia severa, que se asoció a la presencia de éxitus, independientemente de los valores de otros marcadores de desnutrición protéica, como las concentraciones plasmáticas de prealbúmina. Este hecho está en concordancia con otros estudios en los que se asocia la hipoalbuminemia a un peor curso evolutivo, e incluso queda definida como factor de mortalidad independiente en personas mayores^{40,41}.

Por otro lado una nutrición enteral precoz, ausente en nuestro estudio, sobre todo en aquellos pacientes con un estado nutricional deficiente previo y la correcta indicación desde una perspectiva médica y ética del soporte nutricional, evitando el inicio del mismo en pacientes que no se beneficiarán o incluso esté contraindicado⁴²⁻⁴⁴, son aspectos fundamentales a la hora de la intervención nutricional, que nos conducirán sin duda alguna a la optimización de resultados.

En la población de pacientes hospitalizados en los que se realiza una intervención nutricional enteral el nivel de consciencia, grado de desnutrición calórica, grado de estrés, concentraciones de albúmina plasmática y la variación de los parámetros protéicos durante el soporte nutricional, son factores pronósticos inde-

pendientes del resultado de una intervención nutricional.

El desarrollo de sistemas de monitorización global de la actividad y calidad asistencial de las Unidades de Nutrición, junto con la creación de protocolos y planes nutricionales individuales que tengan en cuenta la presencia de factores pronósticos de una determinada intervención nutricional, son básicos para mejorar la eficiencia del soporte nutricional vía enteral en el ámbito intrahospitalario, avanzar en el cuidado de los pacientes y favorecer el desarrollo de la terapia nutricional.

Referencias

1. Hendricks KM, Duggan C, Gallagher L y cols.: Malnutrition in hospitalized pediatric patients: Current prevalence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, 149:1118-1122.
2. Weinsier RL, Hunker EM, Krundieck CL y cols.: Hospital Malnutrition: a prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979, 32:3:418.
3. Shopbell JM, Hopkins B, Shronts EP: Nutrition screening and assessment. In: The Science and practice of nutrition support. Gottschlich MM (ed). Kendall/Hunt, Dubuque, IA, 201. p. 107-140.
4. Bistran BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS y cols.: Cellular immunity in semi-starved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1075, 28:1148.
5. McWhirter JP, Pennington CR: Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 1994, 308:945-8.
6. Santos JI: Nutrition, infection and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8:243-267.
7. Mainous MR, Deitch EA: Nutrition and infection. *Surg Clin North Am* 1994, 74:659-676.
8. Giner M: In 1995 a correlation still exists between malnutrition and poor outcome in critical ill patients. *Nutrition* 1996, 12:23-9.
9. Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB y cols.: Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980, 4:357-9.
10. McWhirter JP, Pennington CR: A comparison between oral and nasogastric supplements in malnourished patients. *Nutrition* 1996, 12:502-6.
11. Beier-Holgersen SR, Boesby S: Influence of postoperative enteral nutrition on post surgical infections. *Gut* 1996, 39:833-5.
12. Potter J, Langhorne P, Roberts M: Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *BMJ* 1998, 317:495-501.
13. Robinson G, Goldstein M, Levine G: Impact of nutritional status on DRG length of stay. *JPEN* 1987, 11:49-51.
14. Kotler DP: Cachexia. *Ann Intern Med* 2000, 133:622-634.
15. ASPEN Board of Directors: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002, 26(Supl.)33SA-36SA.
16. Sullivan DH, Sun S, Walls RC: Protein-energy undernutrition among elderly hospitalised patients: a prospective study. *J Am Diet Assoc* 1999, 281(21):2013-9.
17. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acute ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001, 29(12):2264-2270.
18. Li J, Kudsk K, Godinski B y cols.: Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995, 39:44-51.
19. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE y cols.: Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1545-8.
20. Gianotti L, Alexander JW, Nelson JL y cols.: Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: prospective, randomised trials. *Crit Care Med* 1994, 22:265-272.
21. Kirby DF, DeLegge MH, Fleming CR: American gastroenterological association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology* 1995, 108:1282-1301.
22. Minard G, Kudsk KA: Nutritional support and infection: does the route matter? *World J Surg* 1998, 22:213-9.
23. American Gastroenterological Association Technical Review on Tube Feeding for Enteral Nutrition: *Gastroenterology* 1995, 108:1282-1301.
24. Chen MY, Ott DJ, Gelfand DW: Nonfluoroscopic, postpyloric feeding tube placement: number and cost of plain films for determining position. *Nutr Clin Pract* 2000, 15:40-4.
25. Welch SK, Hanlon MD, Waits M y cols.: Comparison of four bedside indicators used to predict duodenal feeding tube placement with radiography. *JPEN* 1994, 18:525-530.
26. Bankier Aa, Wiesmayr MN, Henck C y cols.: Radiographic detection of intrabronchial malpositions of nasogastric tubes and subsequent complications in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1997, 23:406-410.
27. Ciocon JO, Galindo-Ciocon DJ, Tiessen C, Galindo D: Continuous compared with intermittent tube feeding in the elderly. *JPEN* 1992, 16:525-8.
28. Cataldi-Betcher EL, Seltzer MH, Slocum BA, Jones KW: Complications occurring during enteral nutrition support: a prospective study. *JPEN* 1983, 7:546-552.
29. Kelly TWJ, Patrick MR, Hillman KM: Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 1983, 11:7-9.
30. Bliss DZ, Guenter PA, Settle RG: Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients what a mess! *Am J Clin Nutr* 1992, 55:753-9.
31. Edes TE, Walk BE, Austin JL: Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med* 1990, 88:91-3.
32. Mullen H, Roubenoff RA, Roubenoff R: Risk of pulmonary aspiration among patients receiving enteral nutrition support. *JPEN* 1992, 16:160-4.
33. Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW y cols.: Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomised to gastric versus jejunal tube feedings. *Crit Care Med* 1992, 20:1377-1387.
34. McClave Sa, Snider HL, Lowen CC y cols.: Use of residual volumes as a marker for enteral feeding intolerance: prospective blinded comparison with physical examination and radiographic findings. *JPEN* 1992, 16:99-105.
35. McClave Sa, Sexton LA, Spain DA y cols.: Enteral tube feeding in the intensive care unit. Factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med* 1999, 27:1252-6.
36. Torres A, Serra-Battles J, Ros E y cols.: Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992, 116:540-3.
37. Stroud M, Duncan H, Nightingale J: Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003. 52(Supl. VII):VIII-7.
38. Chapman G, Curtas S, Meguid M: Standardized enteral orders attain caloric goals sooner: a prospective study. *JPEN* 1992, 16:149-151.
39. Planas M, Castellá M, García Luna PP, Grupo NADYA-SENPE: Nutrición enteral domiciliaria (NED): registro nacional 2001. *Nutr Hosp* 2003, 18(Supl.1):53.
40. ADA's definition for nutrition screening and assessment. *J Am Diet Assoc* 1994, 94:838-839.
41. Charney P: Nutrition assessment in the 1990's, where are we now? *Nutr Clin Pract* 1995, 10:131-9.
42. Abuksis G, Mor M, Segal N y cols.: Percutaneous endoscopic gastrostomy: high mortality rates in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000, 95(1):128-132.
43. Finucane TE, Christmas C, Travis K: Tube feeding in patients with advanced dementia: a review of the evidence. *JAMA* 1999, 282(14):1365-1370.
44. ASPEN Board of directors: ethical and legal issues in specialized nutrition support. *JPEN* 1993, 17 (Supl.):50SA-52SA.

Original

Desayuno y almuerzo de los adolescentes escolarizados de Santander

P. de Rufino Rivas, C. Redondo Figuro, T. Amigo Lanza, D. González-Lamuño, M. García Fuentes y grupo AVENA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Área de Pediatría. Univrsidad de Cantabria. Santander. España.

Resumen

Objetivo: Estudiar el modelo de desayuno e ingesta alimentaria de media mañana (almuerzo) de los adolescentes escolarizados de la ciudad de Santander.

Sujetos: Se realizó un estudio transversal, analizando una muestra de 403 adolescentes: 232 mujeres (58%; IC-95%:52%-62%) y 171 varones (42%; IC-95%: 38%-48%), de edades comprendidas entre los 12 y los 19 años, escolarizados en 12 centros de enseñanza secundaria de Santander, mediante un cuestionario cerrado y un recuerdo de 24 horas.

Resultados: El 5% (IC-95%: 3,1%-7,6%) de los jóvenes manifestó no desayunar. Los alimentos más consumidos son la leche (47%; IC-95%: 42%-52%), la leche chocolatada (40%; IC-95%: 36%-45%) y las galletas (45%; IC-95%: 36%-45%). Por otro lado, el 63% (IC-95%:58%-70%) de los jóvenes consume leche entera, el 21% (IC-95%:17%-26%) leche semidesnatada y el 11% (IC-95%:8%-15%) leche desnatada. Se aprecia una tendencia lineal decreciente en el consumo de leche entera, y un aumento paralelo en el consumo de leches con menos fracción grasa conforme aumenta el curso académico de los adolescentes (test χ^2 de tendencia lineal de Armitage = 2,32; p = 0,02). Los varones consumen una media de 3,0 (DE=1,35) alimentos diferentes en el desayuno y las mujeres 2,4 (DE=1,20). El 43% (IC-95%:38%-48%) de los adolescentes almuerza, lo que implica que un 2% (IC-95%: 1%-4%) de los jóvenes ni desayuna ni almuerza. El desayuno representa el 18% (IC-95%: 16%-19%) del total de la ingesta energética diaria, mientras que para el almuerzo este porcentaje es del 16% (IC-95%:14%-17%).

Conclusión: Es necesario fomentar el consumo de un desayuno y almuerzo saludables que proporcionen una ingesta cuantitativa y cualitativa adecuadas.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:217-222)

Palabras clave: *Adolescencia. Desayuno. Hábitos alimentarios.*

BREAKFAST AND SNACK OF SCHOOLED ADOLESCENTS IN SANTANDER

Abstract

Objective: To study the breakfast model and food intake at mid-morning (snack) in schooled adolescents at Santander city.

Subjects: A cross-sectional study was performed analyzing a sample of 403 adolescents: 232 girls (58%; 95% CI: 52%-62%) and 171 boys (42%; 95% CI: 38%-48%), with ages between 12 and 19 years, schooled at 12 second degree education centers of Santander, by means of a closed questionnaire and a recall 24 hours later.

Results: Five percent (95% CI: 3.1%-7.6%) of the adolescents referred neglecting breakfast. The most consumed foods were milk (47%; 95% CI: 42%-52%), chocolate milk (40%; 95% CI: 36%-45%), and cookies (45%; 95% CI: 36%-45%). On the other hand, 63% of adolescents consume whole milk (95% CI: 58%-70%), 21% semi-skimmed milk (95% CI: 17%-26%), and 11% skimmed milk (95% CI: 8%-15%). A decreasing lineal tendency in whole milk consumption is observed and a parallel increase in consumption of milks with a lower fat content as the academic year of adolescents advances (Armitage's χ^2 test for lineal tendency = 2.32; p = 0.02). Boys consume an average of 3.0 (SD = 1.35) different foods during breakfast and girls 2.4 (SD = 1.20). Forty-three percent (95% CI: 38%-48%) of adolescents have a snack, which means that 2% of adolescents do not have breakfast or a snack (95% CI: 1%-4%). Breakfast represents 18% (95% CI: 16%-19%) of the total daily energy intake, whereas for snack, this percentage is 16% (95% CI: 14%-17%).

Conclusion: it is necessary to promote consumption of a healthy breakfast and snack that provide an appropriate quantitative and qualitative intake.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:217-222)

Key words: *Breakfast. Snack. Food intake.*

Correspondencia: Dr. Pedro de Rufino Rivas
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria
Cardenal Herrera Oria, s/n.
39012 Santander (Cantabria)
E-mail: pedromanuel.derufino@unican.es
Recibido: 21-VII-2004.
Aceptado: 27-IX-2004.

Introducción

El desayuno es considerado como una comida fundamental en la dieta de un individuo, estimándose que debería proporcionar el 20-25% de las necesidades energéticas diarias, con el fin de poder desarrollar un rendimiento adecuado durante la jornada matinal¹⁻⁵.

La omisión del desayuno o su realización de forma inadecuada o insuficiente son prácticas alimentarias relativamente frecuentes entre los adolescentes⁶⁻⁹, y pueden ser factores determinantes en el condicionamiento de una dieta inadecuada^{10,11}. Por otro lado, diferentes estudios ponen de manifiesto que los escolares que acuden a los centros de estudios sin desayunar o después de haber tomado un desayuno muy ligero, tienen menor capacidad de atención y concentración, así como menor rendimiento físico matinal, que aquellos que han recibido un desayuno suficiente^{4,12-15}.

De igual forma, se ha observado que la obesidad adquiere valores más elevados entre los adolescentes que omiten el desayuno o bien realizan una ingesta, cuantitativa o cualitativamente, inadecuada¹⁶. Se ha sugerido que para el tratamiento de la obesidad, desayunar ayuda a reducir la ingesta de grasas, a la vez que minimiza el impulso a ingerir tentempiés¹⁷. Por otro lado, Cho y col. evidencian que la omisión del desayuno no constituye un sistema efectivo en el control del peso¹⁸.

El objetivo de este estudio preliminar es analizar el modelo de desayuno y la ingesta alimentaria de media mañana (almuerzo) de los adolescentes escolarizados de la ciudad de Santander.

Este estudio forma parte del proyecto AVENA: "Los adolescentes españoles en la encrucijada nutricional del próximo milenio. Valoración de su estado nutricional y de sus hábitos alimentarios, de ocio y de comportamiento" (FIS 00/0015-02)

Material y métodos

La población estudiada ha sido la formada por los adolescentes, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 12 y los 19 años, escolarizados en 12 centros de enseñanza secundaria de carácter público, concertado y privado de la ciudad de Santander. La muestra fue recogida entre el alumnado que cursaba Educación Secundaria Obligatoria (ESO) y Bachillerato. El número total de adolescentes encuestados fue de 402: 171 varones (42,5%; IC-95%: de 37,7% a 47,5%) y 231 mujeres (57,5%; IC-95%: de 52,5% a 62,3%).

Se emplearon cuestionarios cerrados para la obtención de los datos correspondientes al desayuno (composición, variedad, tipo de leche consumida) y al almuerzo (porcentaje de jóvenes que almuerzan). También se realizó un cuestionario de recuerdo de 24 horas del que se obtuvieron la composición del al-

muerzo y las ingestas energéticas del desayuno y almuerzo.

La recogida de datos se realizó a lo largo de dos períodos de tiempo: uno de Febrero a Abril y otro de Octubre a Diciembre del año 2001.

El análisis estadístico consistió en el cálculo de porcentajes e intervalos de confianza por el método exacto. La comparación de proporciones se llevó a cabo empleando la prueba de χ^2 . Se consideró significativo una $p < 0,05$.

Discusión

Alimentos consumidos en el desayuno

Los alimentos más consumidos son la leche (47%; IC-95%: de 42% a 52%), la leche chocolateada (40%; IC-95%: de 35,5% a 45,3%) y las galletas (45%; IC-95%: de 36% a 45%). Estos alimentos aparecen como los de consumo más frecuente en otros estudios de ámbito nacional^{8,19-21}, observándose, por otro lado, algunas diferencias con relación a otros países en los que conjuntamente con la leche y sus derivados aparecen entre los alimentos más consumidos el té o los zumos⁷ o los cereales²².

En general, no hay diferencias en cuanto a sexo en este consumo, excepto en que los varones toman más leche ($p = 0,020$), tostadas ($p = 0,033$), galletas ($p < 0,001$), bollos ($p = 0,001$) que las adolescentes (fig. 1).

Con relación al consumo de alimentos en función de la edad, la única diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$) se produce en el consumo de café, ya que los adolescentes de 17 a 19 años toman más café (21%; IC-95%: de 14% a 29% que los de 12 a 16 años (10%; IC-95%: de 7% a 14%).

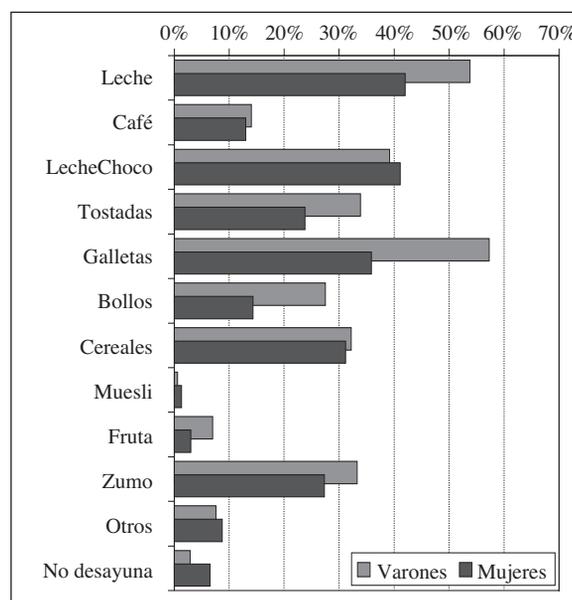


Fig. 1.—

Omisión del desayuno

Cuando se estudia esta variable se observa que el 5% (IC-95%: de 3,1% a 7,6%) de los adolescentes no desayuna. Este porcentaje resulta ser inferior al obtenido en un estudio anterior referido a los adolescentes cántabros⁸. Es probable que los programas de educación nutricional llevados a cabo en la Comunidad autónoma en los últimos años, hayan logrado esta mejora en el comportamiento alimentario de los adolescentes. La omisión del desayuno es una característica del comportamiento alimentario de los jóvenes, pero muy variable en cuanto a sus valores (tabla I).

Si se analiza esta variable en función del sexo, se observa que el 6,5% de las mujeres omite el desayuno frente al 2,9% de los varones; comportamiento similar al hallado en otros estudios^{8,24}.

Número de alimentos que componen el desayuno

El 95% del grupo encuestado consume un desayuno constituido por un número variable, entre uno y siete, de alimentos (fig. 2).

Los adolescentes varones consumen una media de 3,06 (DE=1,35) alimentos diferentes en el desayuno, mientras que las mujeres toman 2,42 (DE=1,20). La diferencia es estadísticamente significativa (t de Student=5,08; p < 0,001). Es decir, los adolescentes varones toman un desayuno más variado que las mujeres.

Si se considerase el «*desayuno variado*» como aquel en el que se consumen cinco o más alimentos diferentes, los varones lo realizan más que las mujeres (11,7% frente a un 4,8% respectivamente).

Análisis del consumo de leche

El 2,8% (IC-95%: de 1,4% a 5,0%) de los encuestados no tomaba leche, el 63,2% leche entera (IC-95%: de 58,2% a 68,0%), el 21,2% (IC-95%: de 17,3% a 25,7%) leche semidesnatada, el 11,3% (IC-95%: de 8,3% a 14,9%) leche desnatada, y el resto (1,6%) tomaba mezcla de semidesnatada o desnatada con leche entera (tabla II). Este comportamiento es diferente al de los adolescentes suecos, ya que en éstos predomina el consumo de leches desnatada (40%) y semidesnatada (35%) sobre la entera (18%)⁷.

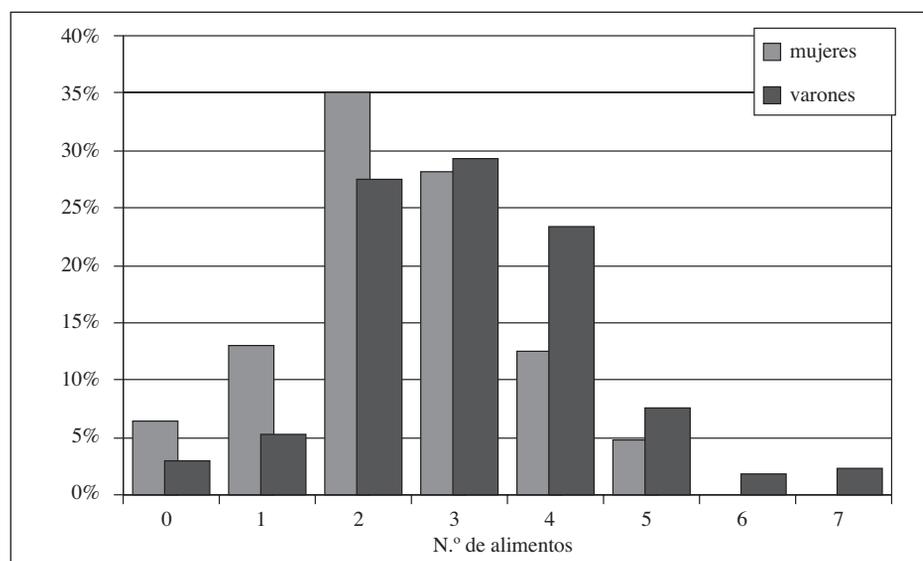


Fig. 2.—

Tabla I
Omisión del desayuno según diferentes estudios

Autor/es	Año	Ciudad/país	Edad	% omisión
Hoglund D. et al. ²³	1998	Goteborg y County of Alvsborg	14-15	20,0
Shaw ME ²⁴	1998	Australia	13	12,0
Núñez C. et al. ¹⁹	1998	Madrid	13-17	0,6
De Rufino Rivas P. et al. ⁸	1999	Cantabria	14-18	13,5
Farre R. et al. ²⁰	1999	Valencia	16-20	9,0
Aranceta J. et al. ²⁵	2001	España	2-24	8,3
Baric IC et al. ²²	2002	Croacia		1,7
Durá T. ²¹	2002	Estella (Navarra)	13-16	6,8

Tabla II
Consumo de leche en función del sexo de los adolescentes

Tipo de leche	Varones		Mujeres		Total	
	N	%	N	%	N	%
No toman leche	2	1,2%	9	4,0%	11	2,8%
Desnatada	14	8,6%	31	13,7%	45	11,5%
Semidesnatada	30	18,4%	58	25,6%	88	22,6%
Entera	117	71,8%	129	56,8%	246	63,1%
	163		227		390	

Se pone de manifiesto un diferente consumo del tipo de leche, estadísticamente significativo ($\chi^2 = 10,14$; 3 gl; $p = 0,017$), en el sentido de que las mujeres toman menos leche que los varones, comportamiento similar al de los adolescentes islandeses de 14 y 15 años²⁶. Además, los tipos de leche que suelen consumir las jóvenes son el de leche desnatada y semidesnatada, mientras que en los varones predomina el consumo de leche entera.

Cuando se relaciona el tipo de leche consumido con el curso académico del adolescente, de forma global, no se evidencia una relación entre las dos variables ($\chi^2 = 9,77$; 8 gl; $p = 0,28$), pero se aprecia claramente una tendencia lineal en la disminución del consumo de leche entera para pasar a una leche con menos grasa conforme aumenta el nivel académico (test χ^2 de tendencia lineal de Armitage = 2,32; $p = 0,02$) (fig. 3).

Análisis del número de adolescentes que almuerzan

El 43% (IC-95% de 38,3% a 48,2%) de los 398 adolescentes que contestaron a esta pregunta, manifestó que almorzaba regularmente. Por otro lado, los

porcentajes de mujeres (51,2%; IC-95%: de 43,4% a 58,8%) y de varones (49%; IC-95%: de 41,2% a 56,6%) que almuerzan son muy similares.

Es de destacar que observando esta variable a partir de los datos obtenidos del recuerdo de 24 horas, el porcentaje de jóvenes que almuerza es del 56%. Estimamos que esta diferencia entre porcentajes pueda ser debida a varias causas, como por ejemplo, que los adolescentes no consideren almuerzo el consumo de golosinas, etc.

También se estudió el número de adolescentes que ni desayuna ni almuerza, encontrándose que el 2,3% (IC-95% de 1,0% a 4,3%) de los jóvenes no consume ningún alimento desde la noche anterior hasta la hora de la comida.

Composición del almuerzo

Los datos correspondientes a este apartado fueron obtenidos a partir del método denominado: Recuerdo de 24 horas, y debido a que los adolescentes cumplieron el correspondiente a un solo día, en rigor, los resultados no deberían ser considerados representativos de su ingesta habitual²⁷.

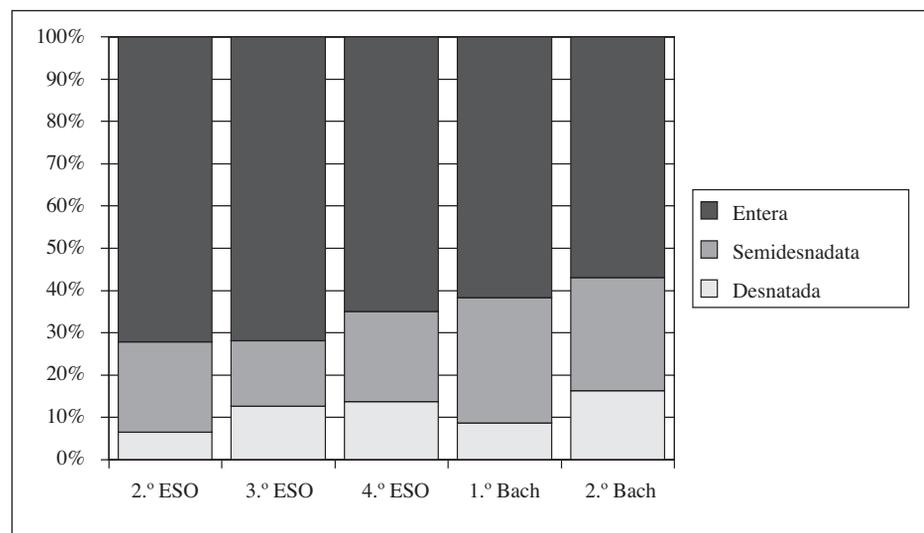


Fig. 3.—

Como puede observarse en la tabla III, los bocadillos, principalmente el de tortilla de patata (37,6%; IC-95%: de 31,4% a 44,2%), son los alimentos más consumidos. Destaca, igualmente, la ingesta de bollería (27%; IC-95%: de 21,4% a 33,1%), aperitivos salados (22%; IC-95%: de 16,7% a 27,6%) y golosinas (18%; IC-95%: de 13,6% a 23,9%). Dentro de estas últimas, destaca el consumo de chicle: de los 62 jóvenes que mastican chicle a media mañana, 45 lo hacen conjuntamente con otros alimentos y 17 lo consumen de forma exclusiva.

En el análisis según el sexo, las mujeres prefieren significativamente más los aperitivos salados, mientras que los varones prefieren los bocadillos de tortilla. En el resto no hay diferencias estadísticamente significativas, aunque se aprecia cierta tendencia en los varones a beber más refrescos y las mujeres a consumir más encurtidos y golosinas.

Por otro lado, también son los bocadillos y los bollos los almuerzos más habituales entre los adolescentes madrileños¹⁹ y valencianos²⁰. Sin embargo, y aunque los bocadillos son también el tipo de almuerzo más usual, los jóvenes navarros prefieren que aquellos se compongan de embutidos y jamón²¹.

Ingestas energéticas aportadas por el desayuno y el almuerzo

De igual forma que el apartado anterior, estos datos fueron obtenidos a partir del recuerdo de 24 horas. En estas descripciones se excluyeron a los adolescentes de 12 y 19 años, debido al bajo número de componentes en estas edades.

Las ingestas energéticas aportadas por el desayuno y el almuerzo pueden observarse en la tabla IV. El desayuno de los adolescentes varones supone el 18,3% (IC-95% de 16,8% a 19,7%) del total de la ingesta energética diaria, siendo este porcentaje ligeramente más bajo en las mujeres (16,8%; IC-95% de 15,2% a 18,5%). Estos porcentajes son bastante similares a los observados en otros estudios tanto de ámbito nacional como internacional^{7,21,28,29}.

En el desayuno los varones ingieren 153 kcal/día (IC-95%: de 96 a 210) más que las mujeres (z de Mann-Whitney = 6,13; p < 0.001).

El almuerzo de los adolescentes varones supone el 17,6% (IC-95% de 16,2% a 19,0%) del total de la ingesta energética diaria, siendo este porcentaje menor en las mujeres (14,1%; IC-95% de 12,7% a 15,7%). El aporte calórico del almuerzo en los varones es superior al de las ado-

Tabla III
Alimentos que consumen los 234 adolescentes que almuerzan (en cada columna se presenta el porcentaje y su intervalo de confianza al 95%)

<i>Alimento</i>	<i>Total</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Varones</i>
Bocadillos de:			
Tortilla de patata y variantes	37,6% (31,4 a 44,2)	27,4% (20,1 a 35,7)	51,5% (41,3 a 61,7)
Tortilla francesa	0,4% (0,0 a 2,4)	0,7% (0,0 a 4,1)	0,0% (0,0 a 3,7)
Tortilla de chorizo	1,0% (0,1 a 3,1)	0,7% (0,0 a 4,1)	1,0% (0,0 a 5,5)
Tortilla de atún y mayonesa	0,4% (0,0 a 2,4)	0,0% (0,0 a 2,7)	1,0% (0,0 a 5,5)
Paté	0,4% (0,0 a 2,4)	0,7% (0,0 a 4,1)	0,0% (0,0 a 3,7)
Chorizo	1,0% (0,1 a 3,1)	1,5% (0,2 a 5,2)	0,0% (0,0 a 3,7)
Jamón de york	3,4% (1,5 a 6,6)	3,7% (1,2 a 8,4)	3,0% (0,6 a 8,6)
Jamón de york y queso	0,4% (0,0 a 2,4)	0,7% (0,0 a 4,1)	0,0% (0,0 a 3,7)
Lomo	0,4% (0,0 a 2,4)	0,7% (0,0 a 4,1)	0,0% (0,0 a 3,7)
Mortadela	0,4% (0,0 a 2,4)	0,7% (0,0 a 4,1)	0,0% (0,0 a 3,7)
Vegetal	0,4% (0,0 a 2,4)	0,0% (0,0 a 2,7)	1,0% (0,0 a 5,5)
Salchichas	0,4% (0,0 a 2,4)	0,7% (0,0 a 4,1)	0,0% (0,0 a 3,7)
Queso	2,6% (0,9 a 5,5)	2,2% (0,5 a 6,4)	3,0% (0,6 a 8,6)
Pollo	0,4% (0,0 a 2,4)	0,7% (0,0 a 4,1)	0,0% (0,0 a 3,7)
Sin especificar	0,4% (0,0 a 2,4)	0,0% (0,0 a 2,7)	1,0% (0,0 a 5,5)
Fruta	0,4% (0,0 a 2,4)	0,0% (0,0 a 2,7)	1,0% (0,0 a 5,5)
Frutos secos	4,7% (2,4 a 8,3)	3,0% (0,8 a 7,4)	7,1% (2,9 a 14,0)
Aperitivos salados ("snacks")	21,8% (16,7 a 27,6)	31,1% (23,4 a 39,6)	9,1% (4,2 a 16,6)
Café con leche	1,7% (0,5 a 4,3)	2,2% (0,5 a 6,4)	1,0% (0,0 a 5,5)
Bollería	26,9% (21,4 a 33,1)	25,9% (18,8 a 34,2)	28,3% (19,7 a 38,2)
Refrescos	6,4% (3,6 a 10,4)	3,7% (1,2 a 8,4)	10,1% (5,0 a 17,8)
Encurtidos	1,0% (0,1 a 3,1)	1,5% (0,2 a 5,2)	0,0% (0,0 a 3,7)
Chocolate, bombones	1,3% (0,3 a 3,7)	2,2% (0,5 a 6,4)	0,0% (0,0 a 3,7)
Biofrutas	1,3% (0,3 a 3,7)	1,5% (0,2 a 5,2)	1,0% (0,0 a 5,5)
Golosinas	18,4% (13,6 a 23,9)	22,2% (15,5 a 30,2)	13,1% (7,2 a 21,4)

Tabla IV
Ingesta energética (kcal) aportada por el desayuno y por el almuerzo de adolescentes de 13 a 18 años de edad escolarizados en la ciudad de Santander

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mediana</i>	<i>RIQ</i>	<i>Significación</i>
DESAYUNO						
Varones	190	512	339,6	455	296	p < 0,001
Mujeres	222	359	251,4	308	228	
ALMUERZO						
Varones	96	493	324,0	460	339	p < 0,001
Mujeres	137	302	263,0	224	358	

lescentes en 191 kcal/día (IC-95%: 115 a 267). También la ingesta energética de los adolescentes navarros (386,5 kcal) es mayor que la de las mujeres (349,2 kcal)²¹.

En resumen, puede concluirse que los alimentos más consumidos son la leche, la leche chocolateada y las galletas. Los varones consumen preferentemente leche entera, mientras que las mujeres toman más leche desnatada y semidesnatada. Se aprecia una tendencia lineal en la disminución del consumo de leche entera para pasar a una leche con menos grasa conforme aumenta el nivel académico de los adolescentes de ambos sexos. El 5% de los encuestados no desayunaba y los varones consumen un desayuno más variado que las mujeres. El 43% de los jóvenes santanderinos manifestó que tomaba algún alimento a media mañana, predominando entre éstos, los bocadillos, preferentemente de tortilla de patata. El 2,3% de los adolescentes ni desayuna ni almuerza a media mañana. Los aportes energéticos derivados del desayuno y del almuerzo suponen el 33,4% del total de la ingesta diaria.

Referencias

- Tojo R, Leis R, Queiro T: Nutrición en el adolescente. Factores de riesgo biopsicosociales. *An Esp Pediatr* 1991; 35(S46):74-83.
- Bergstrom E, Hernell O, Persson LA: Dietary changes in Swedish Adolescents. *Acta Paediatr* 1993; 82:472-480.
- Burghardt JA, Barbara LD: Background of the School Nutrition Dietary Assessment study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl): 178-181 S.
- Sánchez Hernández JA, Serra Majem L: Importancia del desayuno en el rendimiento intelectual y en el estado nutricional de los escolares. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2000; 6: 53-95.
- Casas L, González-Gross M, Marcos A: Nutrición del adolescente. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Ediciones Doyma, 2001.
- Cavadini C: Dietary habits in adolescence: contribution of snacking. En: Ballabriga ed. feeding from toddlers to adolescence. Philadelphia: Nestlé Nutrition. Workshop Series, vol. 37.1996
- Samuelson G, Bratteby L, Enghardt H, Hedgren M: Food habits and energy and nutrient intake in Swedish adolescents approaching the year 2000. *Acta Paediatr* 1996; (Supl. 415):1-20.
- De Rufino-Rivas P, Muñoz Cacho P, García-Fuentes M: Desayuno y consumo de "snacks" durante la mañana por los adolescentes de Cantabria. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 1999; 5: 67-74.
- Serra Majem L, Aranceta J: Desayuno y equilibrio alimentario. Estudio ENKID. Barcelona: Masson SA, 2000.
- Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, Ortega A, Redondo R, López-Sobaler AM, Navia B, Quintas E, López-Bonilla D: Tendencias de consumo de alimentos en niños en función de sus hábitos de desayuno. *Nutr Clin* 1995; 2:31-38.
- American Dietetic Association: Child and adolescent food and nutrition programs (editorial). *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 913-917.
- Tojo R, Leis R, Pavón P: Necesidades nutricionales en la adolescencia. Factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 1992; 36(S49):80-105.
- Pollit E: Does breakfast make a difference in school? *J Am Diet Assoc* 1995; 95:1134-1139.
- Cueto S. Breakfast and performance. *Public Health Nutr* 2001; 4(6A):1429-1431.
- Kleinman RE, Hall S, Green H, Korzec-Ramirez D, Patton K, Pagano ME, Murphy JM: Diet, breakfast and academic performance in children. *Ann Nutr Metab* 2002; 46(Supl. 1):24-30.
- Serra Majem L, Román B, Aranceta J: Alimentación y Nutrición. En: Cabasés JM, Villabí J, Aibar C. Informe SESPAS 2002: Invertir para la salud. Prioridades en Salud pública. Ed. Artes Gráficas Soler, 2002.
- Schlundt DG, Hill JO, Sbrocco T, Pope-Cordle J, Sharp T: The role of breakfast in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:645-651.
- Cho S, Dietrich M, Brown CJ, Clark CA, Block G: The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Coll Nutr* 2003; 22:296-302.
- Núñez C, Cuadrado A, Carbajal A, Moreiras O: Modelo actual de desayuno en grupos de diferente edad: niños, adolescentes y adultos. *Nutr Hosp* 1998; 13:193-198.
- Farré Rovira R, Frascuet Pons I, Martínez Martínez MI, Romá Sánchez R: Dieta habitual de un grupo de adolescentes valencianos. *Nutr Hosp* 1999; 14:223-230.
- Durá Travé T: El desayuno de los alumnos de Educación Secundaria Obligatoria (ESO). *Nutr Hosp* 2002; 17:189-196.
- Baric IC, Satalic Z: Breakfast quality differences among children and adolescents in Croatia. *Int J Food Sci Nutr* 2002; 53:79-87.
- Hoglund D, Samuelson G, Mark A: Food habits in Swedish in relation to socioeconomic conditions. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:784-789.
- Shaw ME: Adolescent breakfast skipping: an Australian study. *Adolescence* 1998; 33:851-861.
- Aranceta J, Serra-Majem L, Ribas L, Pérez-Rodríguez C: Breakfast consumption in Spanish children and young people. *Public Health Nutr* 2001; 4:1439-1444.
- Caius N, Benefice E: Foods habits, physical activity and overweight among adolescents. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; 50:543-546.
- Mataix J, Llopis J, Aranda P: Valoración de la ingesta de nutrientes y del perfil bioquímico e inmunológico. En: Tojo R (ed). Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona: Ediciones Doyma, 2001.
- Faílde I, Zafra JA, Ruiz E, Novalbos JP: Valoración de la alimentación de los escolares de una población de la Sierra de Cádiz (Ubrique). *Med Clin (Barc)* 1997; 108:254-258.
- Decarli B, Cavadini C, Grin J, Blondel-Lubrano A, Narring F, Michaud PA: Food and nutrient intakes in a group of 11 to 16 year old Swiss teenagers. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; 70:139-147.

Alimentos funcionales

El ácido linoleico conjugado disminuye la hipercolesterolemia pero aumenta el riesgo de litiasis biliar

V. Navarro, M.^a T. Macarulla, M.^a Chávarri, A. Fernández-Quintela, V. M. Rodríguez y M.^a Puy Portillo

Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. Vitoria. España.

Resumen

El término *ácido linoleico conjugado* (ALC) designa una serie de isómeros del ácido linoleico, presentes en la carne y productos lácteos de rumiantes, que presentan sus dos dobles enlaces en posición conjugada. El objetivo del presente trabajo fue estudiar los efectos de un isómero del ALC, el *trans-10, cis-12*, sobre la colesterolemia y el riesgo de litiasis biliar en un modelo animal de hipercolesterolemia inducida por dieta. Para ello se utilizaron dos grupos de hámsters alimentados con una dieta hipercolesterolemia suplementada al 0,5% con ácido linoleico o con el isómero *trans-10, cis-12* del ALC, respectivamente. Se midió diariamente su ingesta de alimento y peso corporal y, tras 6 semanas, se obtuvieron muestras de suero y bilis, y se diseccionaron y pesaron sus hígados y bazos. Se determinó la colesterolemia, el contenido hepático y esplénico de colesterol, y la concentración biliar de colesterol, fosfolípidos y sales biliares; se calculó el índice litogénico biliar y se evaluó la presencia de cálculos biliares. El ALC no modificó la ingesta energética, el peso corporal final, ni el tamaño y contenido de colesterol del bazo, pero sí produjo una disminución significativa del colesterol sérico total (-18%) a expensas de la fracción c-LDL (-66%), y también redujo significativamente el contenido hepático de colesterol libre (-26%), sin cambios en el colesterol esterificado. Además, el ALC produjo un incremento del 32% de la concentración biliar de colesterol, un aumento del 28% del índice litogénico y una mayor incidencia de litiasis biliar. Por tanto, el presente estudio demuestra que el isómero *trans-10, cis-12* del ALC es hipocolesterolemia debido, al menos en parte, a que aumenta la secreción de colesterol a bilis. En contrapartida, este efecto aumenta el riesgo de litiasis biliar.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:223-228)

Palabras clave: *Ácido linoleico conjugado. Hipercolesterolemia. Litiasis biliar. Hámster.*

Correspondencia: Dra. M.^a del Puy Portillo
Área de Nutrición y Bromatología
Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco
P.º de la Universidad, 7
01006 Vitoria (España)
E-mail: knppobam@vc.ehu.es
Recibido: 19-II-2004.
Aceptado: 22-VI-2004.

CONJUGATED LINOLEIC ACID LOWERS HYPERCHOLESTEROLEMIA BUT INCREASES THE RISK FOR BILIARY LITHIASIS

Abstract

The term *conjugated linoleic acid* (CLA) refers to a series of linoleic acid isomers present in meat and dairy products from ruminants that have their double bonds in a conjugated position. The aim of the present work was to study the effects of a CLA isomer, *trans-10, cis-12*, on cholesterolemia and biliary lithiasis risk in an animal model of diet-induced hypercholesterolemia. For that, two groups of hamsters were fed with a hypercholesterolemic diet supplemented with 0.5% linoleic acid or with the *trans-10, cis-12* CLA isomer, respectively. Daily food intake and weight were determined and, 6 weeks later, serum and bile samples were obtained, and livers and spleens were dissected and weighted. Cholesterolemia, hepatic and splenic cholesterol content, and biliary cholesterol phospholipid and bile acid concentrations were determined; Biliary Lithogenic Index was calculated, and presence of gallstones was assessed. CLA did not modify energetic intake or final body weight, spleen size or spleen cholesterol content, but it did significantly reduce total serum cholesterol (-18%) at the expense of c-LDL (-66%), and it also significantly reduced hepatic content of free cholesterol (-26%), without changes in esterified cholesterol. Besides, CLA produced a 32% increase in biliary cholesterol concentration, a 28% increase in Lithogenic Index, and a higher incidence of biliary lithiasis. Therefore, the present study shows that the CLA *trans-10, cis-12* isomer is hypercholesterolemic since it increases, at least in part, cholesterol secretion to the bile. As a consequence, this effect increases the risk for biliary lithiasis.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:223-228)

Key words: *Conjugated linoleic acid. Hypercholesterolemia. Biliary lithiasis. Hamster.*

Introducción

El término *ácido linoleico conjugado* (ALC) hace referencia a una serie de isómeros del ácido linoleico (*cis*-9, *cis*-12-octodecadienoico) que poseen sus dobles enlaces en posición conjugada (principalmente 9, 11 ó 10, 12), y pueden presentarse en configuración *cis* o *trans*. Estos ácidos grasos presentes en la carne y productos lácteos de rumiantes han demostrado poseer gran variedad de efectos beneficiosos, tanto en modelos animales como en el ser humano, en algunos tipos de cáncer, obesidad, diabetes, inflamación, inmunodeficiencia, patología cardiovascular, etc.¹⁻³. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo utilizando mezclas de diferentes isómeros; sin embargo, la utilización de isómeros concretos presenta gran interés puesto que se ha demostrado que algunos de los efectos de ALC son isómeros-específicos⁴.

Con relación a sus efectos sobre el sistema cardiovascular, en varios trabajos de investigación realizados con diferentes especies animales, se ha observado que su inclusión en la dieta previene la aparición de depósitos de colesterol en la aorta debido a que mejora el perfil lipídico plasmático, ya que disminuye la colesterolemia y la trigliceridemia^{2,5-7}. No obstante, son escasos los estudios destinados a analizar los mecanismos de acción involucrados en dichos efectos. Entre ellos se encuentran el de Tomas Yeung y cols.⁸ llevado a cabo con hámsters a los que se les incluía en la dieta una mezcla de isómeros del ALC. Estos autores observaron que el ALC disminuía la actividad del enzima acilcoenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT) intestinal, necesario para la absorción del colesterol, lo que provocaba una mayor excreción fecal del mismo. Sin embargo, no se puede descartar la existencia de otros mecanismos implicados.

Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido estudiar los efectos de uno de los principales isómeros del ácido linoleico conjugado, el *trans*-10, *cis*-12, sobre la colesterolemia y la secreción biliar de colesterol y, por tanto, el riesgo de aparición de litiasis biliar, en un modelo animal de hipercolesterolemia inducida por dieta.

Material y métodos

Animales, dietas y diseño experimental

Para este estudio se utilizaron 24 hámsters macho Syrian Golden (Harlan Ibérica, Barcelona), de 9 semanas de edad y 105 ± 1 g de peso corporal, que fueron manejados de acuerdo con el protocolo de la Comisión ética para la Experimentación Animal de la Universidad del País Vasco. Los animales fueron estabulados individualmente en jaulas metabólicas bajo condiciones controladas de temperatura (22 ± 2 °C) y humedad (50%), con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas.

Tras un período de adaptación de 6 días, se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos ($n = 8$), y se alimentaron *ad libitum* durante 6 semanas con diferentes dietas. Un grupo se alimentó con una dieta estándar de laboratorio (grupo control, C) con el fin de obtener los valores basales de los parámetros a determinar, y los otros dos con una dieta hipercolesterolemia: rica en grasa de palma (10%), sacarosa (40,4%) y colesterol (0,1%), suplementada al 0,5% con ácido linoleico aportado en forma de aceite de girasol (grupo HC),

o con el isómero *trans*-10, *cis*-12 del ácido linoleico conjugado (grupo HC + ALC), respectivamente. El aporte energético de las dietas fue de 300 kcal/100 g de dieta C, 417 kcal/100 g de dieta HC y 416 kcal/100 g de dieta HC + ALC.

Se midió diariamente el peso corporal de los hámsters y su ingesta de dieta. Al finalizar el período experimental, tras un ayuno de 12 horas, los animales se desangraron por punción cardíaca bajo anestesia etérea, se extrajeron sus vesículas biliares tras la ligadura del colédoco, y se diseccionaron y pesaron sus hígados y bazos.

Tanto los sueros sanguíneos (obtenidos por centrifugación a 1.000 g durante 10 minutos a 4 °C), como las bilis, los hígados y los bazos se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Análisis del suero sanguíneo

Las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL se determinaron mediante kits comerciales (Spinreact, Barcelona), y la de colesterol-VLDL se calculó por diferencia.

Análisis del contenido de colesterol del hígado y del bazo

Los lípidos de hígado y bazo se extrajeron con cloroformo-metanol (2:1) mediante el método de Folch y cols.⁹, y el extracto lipídico se resuspendió en isopropanol. El contenido de colesterol total, libre y esterificado se determinó utilizando los métodos descritos con anterioridad¹⁰.

Análisis de la bilis

Las concentraciones biliares de colesterol y de fosfolípidos se determinaron utilizando kits comerciales (Spinreact, Barcelona), y la de sales biliares utilizando el método de Turley y Dietsch¹¹. El índice litogénico se calculó con la fórmula de Thomas y Hofmann¹², y la presencia de cálculos biliares se detectó visualmente.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron mediante el test estadístico ANOVA-I y el test *post-hoc* de Newman-Keuls (SPSS 8.0; SPSS Inc., Chicago IL, USA), considerándose diferencias significativas a $p < 0,05$. Los resultados se presentan como la media \pm el error estándar de la media.

Resultados

Incremento de peso corporal e ingesta de energía

No se encontraron diferencias significativas en el incremento del peso corporal de los animales de los tres grupos experimentales (entre 12 y 15 g), ni en la ingesta energética (entre 23 y 25 kcal/d).

Colesterol sérico

Como era de esperar, los animales alimentados con las dietas hipercolesterolemiantes (grupos HC y HC + ALC)

presentaron concentraciones séricas de colesterol total muy superiores a las del grupo control ($p < 0,001$). Sin embargo, los animales del grupo que ingirió ALC tenían una concentración de colesterol total un 18% inferior a los del grupo HC ($p < 0,01$). Este descenso fue debido a una drástica disminución de la concentración de colesterol-LDL (incluso por debajo de los niveles basales), ya que ni la concentración de colesterol-HDL ni la de colesterol-VLDL se vieron afectadas (fig. 1).

Peso y composición del hígado

Las dietas hipercolesterolemiantes produjeron un aumento significativo del peso del hígado con respecto al de los animales control ($p < 0,001$), que fue más acusado cuando la dieta contenía ALC ($3,29 \pm 0,18$ g en el grupo C; $4,62 \pm 0,16$ g en el grupo HC y $5,10 \pm 0,11$ g en el grupo HC + ALC). Ambas dietas hipercolesterolemiantes también indujeron un incremento en el contenido hepático de colesterol, tanto libre como esterificado ($p < 0,001$). Sin embargo, los animales que ingirieron ALC mostraron contenidos significativamente inferiores de colesterol total y libre que los del grupo HC ($p < 0,001$), sin variación significativa en el colesterol esterificado (fig. 2).

Peso y composición del bazo

En los hámsters de los grupos HC y HC + ALC se observó que el peso del bazo era significativamente superior al de los animales del grupo C ($p < 0,05$) y, además, este órgano presentaba un incremento de su contenido total de colesterol ($p < 0,05$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en estos parámetros entre los dos grupos alimentados con dietas hipercolesterolemiantes (tabla I).

Parámetros biliares

Los animales alimentados con las dietas hipercolesterolemiantes presentaron una concentración biliar de colesterol y de fosfolípidos elevadas y de sales biliares disminuida con respecto a los del grupo control ($p < 0,001$). Además, la inclusión en la dieta hipercolesterolemiantes del isómero *t*-10, *c*-12 del ALC produjo un incremento significativo de la concentración biliar de colesterol con respecto a la del grupo que recibió ácido linoleico ($+32\%$, $p < 0,05$), pero no modificó las concentraciones de fosfolípidos ni de sales biliares. Estas alteraciones condujeron a un índice litogénico significativamente más elevado en los grupos HC y HC + ALC con respecto al grupo control, efecto especialmente acusado en el grupo que recibió ALC. Este hecho se relaciona con la aparición de cálculos biliares observada en los animales de ambos grupos alimentados con dietas hipercolesterolemiantes, que fue del 100% en los animales del grupo HC + ALC, y del 38% en los animales del grupo HC (tabla II).

Discusión

Los resultados del presente trabajo demuestran que, en hámsters con hipercolesterolemia, la inclusión en la dieta del isómero *t*-10, *c*-12 del ALC provoca una reducción de la concentración sérica de colesterol total sin afectar la de c-HDL. Este efecto hipocolesterolemiantes ya había sido observado en estudios previos llevados a cabo con hámsters y otras especies animales, incluida la humana, con mezclas de isómeros el ALC^{5-7,13}.

Dado que el bazo participa activamente en el aclaramiento plasmático de los lípidos al endocitar con preferencia las lipoproteínas anómalas, como son las lipoproteínas excesivamente cargadas con lípidos y, en consecuencia, desempeña un papel importante en el mantenimiento de las concen-

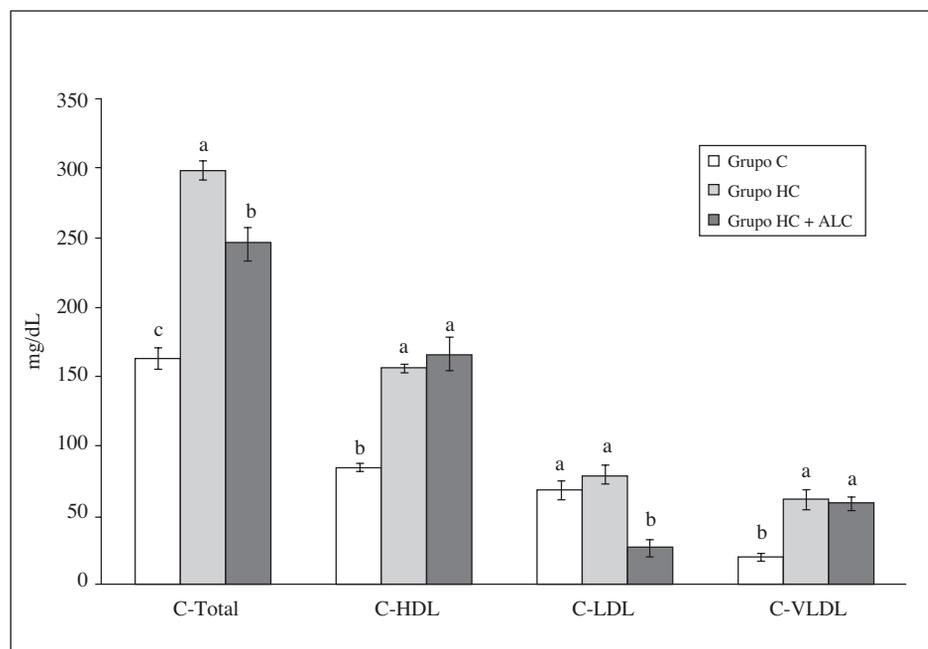


Fig. 1.—Concentraciones séricas de colesterol total y sus fracciones de los hámsters alimentados durante 6 semanas con las dietas experimentales. Los resultados están presentados como la media \pm el error estándar de la media. Los valores de cada parámetro señalados con letras diferentes fueron significativamente distintos ($p < 0,05$). Grupo C: control, alimentado con una dieta estándar de laboratorio; Grupo HC: alimentado con una dieta hipercolesterolemiantes; Grupo HC + ALC: alimentado con una dieta hipercolesterolemiantes suplementada al 0,5% con ácido linoleico conjugado.

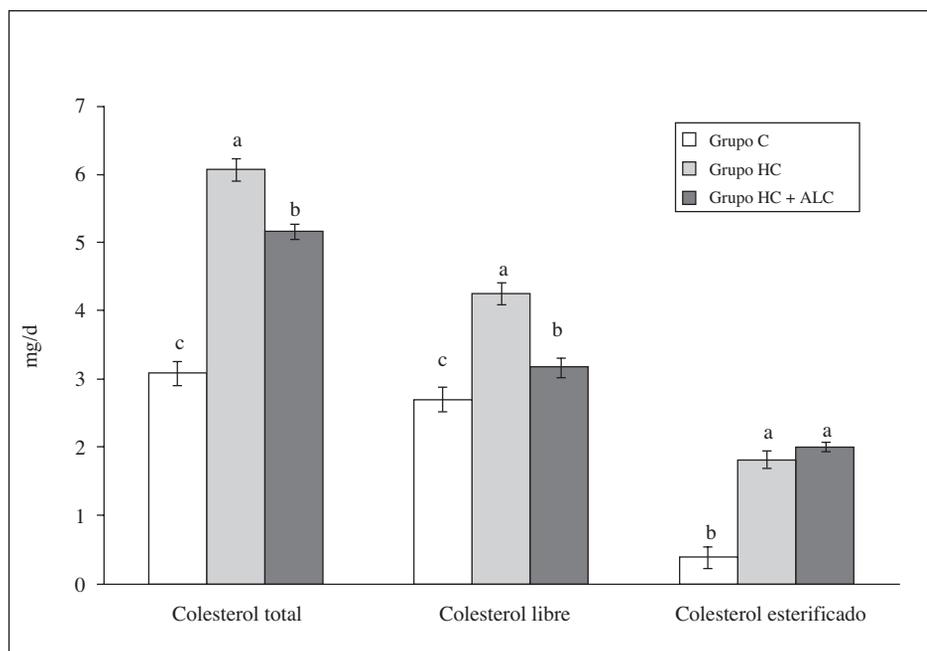


Fig. 2.—Contenido de colesterol del hígado de los hámsters alimentados durante 6 semanas con las dietas experimentales. Los resultados están presentados como la media \pm el error estándar de la media. Los valores de cada parámetro señalados con letras diferentes fueron significativamente distintos ($p < 0,05$). Grupo C: control, alimentado con una dieta estándar de laboratorio; Grupo HC: alimentado con una dieta hipercolesterolemian-te; Grupo HC + ALC: alimentado con una dieta hipercolesterolemian-te suplementada al 0,5% con ácido linoleico conjugado.

Tabla I
Peso y contenido de colesterol del bazo de los hámsters alimentados durante 6 semanas con las dietas experimentales

	Grupo C	Grupo HC	Grupo HC + ALC
Peso (mg)	77,3 \pm 2,1 ^b	95,8 \pm 7,2 ^a	96,1 \pm 6,1 ^a
Colesterol (mg/g)	3,42 \pm 0,10	3,39 \pm 0,13	3,36 \pm 0,12
Colesterol (μ g/bazo)	268 \pm 11 ^b	323 \pm 22 ^a	325 \pm 25 ^a

Los resultados están presentados como la media \pm el error estándar de la media. Los valores de cada parámetro señalados con letras diferentes fueron significativamente distintos ($p < 0,05$).

Grupo C: control, alimentado con una dieta estándar de laboratorio; Grupo HC: alimentado con una dieta hipercolesterolemian-te; Grupo HC + ALC: alimentado con una dieta hipercolesterolemian-te suplementada al 0,5% con ácido linoleico conjugado.

traciones plasmáticas de colesterol¹⁴, se podría pensar en su posible implicación en el mecanismo de acción del ALC. No obstante, en el presente estudio el incremento del tamaño y del contenido de colesterol del bazo fue similar en los grupos HC y HC + ALC, lo que lleva a descartar esta hipótesis.

El hígado es el órgano clave en la regulación del metabolismo del colesterol, pues es el responsable de gran parte de su síntesis endógena, de la mayor parte de su aclaramiento plasmático, de su almacenamiento como colesterol esterificado, y de su eliminación vía bilis-heces, tanto en su forma intacta como transformado en sales biliares¹⁵.

En el presente trabajo, como era de esperar, los hígados de los hámsters de los dos grupos alimentados con dietas hipercolesterolemiantes (HC y HA + ALC) presentaron un

Tabla II
Parámetros biliares de los hámsters alimentados durante 6 semanas con las dietas experimentales

	Grupo C	Grupo HC	Grupo HC + ALC
Colesterol (mmol/L)	1,76 \pm 0,19 ^c	3,34 \pm 0,19 ^b	4,41 \pm 0,37 ^a
Fosfolípidos (mmol/L)	8,85 \pm 0,90 ^b	13,55 \pm 0,48 ^a	14,21 \pm 0,67 ^a
Ácidos biliares (mmol/L)	72,08 \pm 1,30 ^b	60,64 \pm 1,68 ^b	59,03 \pm 1,49 ^b
Índice litogénico	0,26 \pm 0,03 ^c	0,46 \pm 0,03 ^b	0,59 \pm 0,04 ^a
Incidencia de litiasis biliar	0/8	3/8	8/8

Los resultados están presentados como la media \pm el error estándar de la media.

Los valores de cada parámetro señalados con letras diferentes fueron significativamente distintos ($p < 0,05$).

Grupo C: control, alimentado con una dieta estándar de laboratorio; Grupo HC: alimentado con una dieta hipercolesterolemian-te; Grupo HC + ALC: alimentado con una dieta hipercolesterolemian-te suplementada al 0,5% con ácido linoleico conjugado.

gran aumento del peso fresco y de su contenido de colesterol, tanto libre como esterificado, con respecto a los del grupo control (C). Sin embargo, la dieta que contenía ALC produjo un aumento significativamente menor de dicho contenido a costa de una reducción de la fracción libre.

Está demostrado que la fracción de colesterol libre en el hígado regula los receptores para las LDL^{16,17}. Por ello, la menor cantidad de colesterol libre hepático observada en el grupo alimentado con ALC podría estar relacionada con un mayor aclaramiento del colesterol-LDL y, por tanto, con la menor concentración sérica de colesterol-LDL observada en estos animales. En este sentido, un trabajo reciente de Yu-Poth y cols.¹⁸, llevado a cabo en células hepáticas aisladas, ha demostrado que el ALC provoca un aumento en el número de receptores para las LDL, y que este efecto se

produce tanto a nivel de transcripción como a nivel de traducción.

Como ya se ha mencionado, el hígado es el órgano que regula la eliminación del colesterol del organismo a través de su secreción biliar. Como era de esperar, la alimentación con las dietas ricas en colesterol generó concentraciones de colesterol en bilis superiores a lo normal. Además, los animales que ingirieron ALC presentaron una concentración aún mayor a la observada en los animales del grupo HC, sin modificaciones en la concentración de fosfolípidos ni de ácidos biliares. Este aumento en la secreción biliar de colesterol podría ser una de las causas del menor contenido de colesterol libre en el hígado de estos animales, pues es en la forma libre como el colesterol se segrega a bilis¹⁹. A su vez, la mayor concentración de colesterol biliar provocó en estos animales un mayor índice litogénico, es decir, un mayor grado de saturación y, por tanto, una menor solubilidad del colesterol en la bilis, lo que indujo la formación de cálculos biliares en el 100% de los animales de este grupo.

En conclusión, la ingestión del isómero *trans*-10, *cis*-12 del ácido linoleico conjugado reduce la hipercolesterolemia debido, al menos en parte, a que aumenta la secreción de colesterol a bilis. En contrapartida, este efecto aumenta el riesgo de litiasis biliar.

Agradecimientos

Este trabajo a sido subvencionado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (Proyecto BFI2002-00273), el Gobierno Vasco (Proyecto Biogune, Programa Etorrek) y la Universidad del País Vasco (Proyecto 00101.125-E-14788/2002). La grasa de palma utilizada fue donada generosamente por Agra-Unilever Foods España, S. A. (Leioa, España).

Referencias

1. Pariza MW, Park Y, Cook ME: The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001, 40:283-298.
2. Roche HM, Noone E, Nugent A, Gibney MJ: Conjugated linoleic acid: a novel therapeutic nutrient? *Nutr Res Rev* 2001, 14:173-187.
3. Belury MA: Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Nutr* 2002, 22:505-531.
4. Evans M, Brown J, McIntosh M: Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid (CLA) on adiposity and lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 2002, 13:508-516.
5. Lee KN, Kritchevsky D, Paiza MW: Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994, 108:19-25.
6. MacDonald HB: Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr* 2000, 19:111S-118S.
7. Wilson TA, Nicolosi RJ, Chrysam M, Kritchevsky D: Conjugated linoleic acid reduces aortic atherosclerosis greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Nutr Res* 2000, 20:1795-1805.
8. Tomas Yeung CH, Yang L, Huang Y, Wang J, Chen ZY: Dietary conjugated linoleic acid mixture affects the activity of intestinal acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase in hamsters. *Br J Nutr* 2000, 84:935-941.
9. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957, 226:497-509.
10. Macarulla MT, Medina C, De Diego MA y cols.: Effects of the whole seed and a protein isolate of faba bean (*Vicia faba*) on the cholesterol metabolism of hypercholesterolaemic rats. *Br J Nutr* 2001, 85:607-614.
11. Turley SD, Dietschy JM: Re-evaluation of the 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase assay for total bile acids in bile. *J Lipid Res* 1978, 19:924-928.
12. Thomas PJ, Hofmann AF: A simple calculation of the lithogenic index of bile: expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterology* 1973, 65:698-700.
13. Mougios V, Matsakas A, Petridou A y cols.: Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001, 12:585-594.
14. Wysocki A, Drozd W, Dolecki M: Splenomegaly and plasma lipids. *Przegl Lek* 1998, 55:365-367.
15. Vlahcevic ZR, Hylemon PB, Chiang JYL: Hepatic cholesterol metabolism. En: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz (eds.): *The liver, biology and pathology*. 3.^a edición. Raven Press, Nueva York 1994, 379-389.
16. Goldstein JL, Brown MS: Lipoprotein receptors and the control of plasma LDL cholesterol levels. *Eur Heart J* 1992, 13:34-36.
17. Lestavel S, Fruchart JC: Lipoprotein receptors. *Cell Mol Biol* 1994, 40:461-481.
18. Yu-Poth S, Yin D, Zahao G, Kris-Etherton PM, Etherton TD: Conjugated linoleic acid upregulates LDL receptor gene expression in HepG2 cells. *J Nutr* 2004, 134:68-71.
19. Hayes KC, Livingston A, Trautwein EA: Dietary impact on biliary lipids and gallstones. *Annu Rev Nutr* 1992, 12:299-326.

Caso clínico

Probable reacción de hipersensibilidad a la nutrición parenteral: a propósito de un caso

M. Crespí Monjo*, J. Serna Pérez**, M. Cevera Peris*, J. R. Urgelés Planella***, M. Pinteño Blanco*, F. Fernández Cortés* y P. Vaquer Arnau****

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. **Servei de Salut (Ib-salut). Conselleria de Salut i Consum. Baleares. ***Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. ****Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

Resumen

Se presenta un caso probable de reacción de hipersensibilidad a Nutrición Parenteral Total (NPT) en un paciente de 55 años diagnosticado de adenocarcinoma gástrico. El inicio de la infusión de la NPT coincide en el tiempo con la aparición de una erupción cutánea pruriginosa diseminada que se repite tras una segunda exposición a la nutrición. Se analizan las causas probables de esta reacción de hipersensibilidad.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:228-231)

Palabras clave: *Nutrición parenteral. Alergia. Hipersensibilidad.*

PROBABLE HYPERSENSITIVITY REACTION TO PARENTERAL NUTRITION: APROPOS OF A CASE

Abstract

A probable case of hypersensitivity reaction to Total Parenteral Nutrition (TPN) in a 55 years old patient diagnosed with gastric adenocarcinoma is presented. Onset of TPN infusion coincides with the time of the onset of a disseminated pruritic cutaneous eruption that repeats after a second exposure to nutrition. The likely causes of this hypersensitivity reaction are analyzed.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:228-231)

Key words: *Parenteral nutrition. Allergy. Hypersensitivity.*

Introducción

La Nutrición Parenteral Total (NPT) consiste en el aporte al organismo por vía extradigestiva de todos los nutrientes esenciales: agua, hidratos de carbono, lípidos, proteínas, electrolitos, vitaminas y oligoelementos. La administración de una NPT puede presentar complicaciones de tipo mecánico, séptico y metabólico y, aunque con menor frecuencia, también reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

En este artículo presentamos un caso probable de reacción de hipersensibilidad a NPT en un adulto.

Caso clínico

El paciente, un varón de 55 años sin alergias conocidas diagnosticado de adenocarcinoma gástrico, ingresa en noviembre de 2001 en el Servicio de Digestivo del Hospital Son Dureta donde se le practica una gastrectomía subtotal con reconstrucción del tránsito mediante gastroyeyunostomía Billroth II. Cinco días después de la intervención quirúrgica la situación clínica del paciente requiere la prescripción de nutrición artificial, iniciándose la administración de NPT por vía central. El preparado administrado es Kabimix® (ver composición detallada en tabla I), una dieta de 2.553 kilocalorías suplementada en el Servicio de Farmacia con un preparado multivitamínico (PMV) (Cernevit®) y oligoelementos (Addamel®) (tabla II) en régimen de días alternos. A las 48 horas de la

Correspondencia: Mar Crespí Monjo
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Son Dureta
Andrea Doria, 55
07014 Palma de Mallorca (Baleares)
E-mail: rfarmacia@hds.es
Recibido: 18-X-2004.
Aceptado: 7-III-2005.

Los resultados preliminares del presente trabajo fueron presentados en forma de póster en el XLVIII Congreso de la SEFH, que tuvo lugar en Madrid del 7 al 10 de octubre de 2003.

Tabla I*Composición cualitativa de las mezclas para nutrición parenteral estándar administradas al paciente*

<i>Kabiven® 1900 kcal en 2000 mL</i>	<i>Kabimix® 2.550 kcal en 2.580 mL</i>
Aceite de soja purificado Glucosa Alanina, arginina, ácido aspártico, fenilalanina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina	Aceite de soja purificado Glucosa Alanina, arginina, ácido aspártico, cistina , fenilalanina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina.
Glicerofosfato sódico, acetato sódico Cloruro cálcico , cloruro potásico Sulfato magnésico	Glicerofosfato sódico, glicerofosfato cálcico Hidróxido sódico, hidróxido potásico Cloruro magnésico
Excipientes: Fosfolípidos purificados de huevo, glicerol, hidróxido sódico, ácido acético glacial, agua pi	Excipientes: Fosfolípidos purificados de huevo, glicerol, ácido clorhídrico , ácido acético glacial, agua pi

*En negrita se indican las diferencias entre ambas dietas.***Tabla II***Composición cualitativa del preparado multivitamínico (Cernevir®) y la mezcla de oligoelementos (Addamel®) disponible en el Hospital Universitario Son Dureta*

<i>Cernevir®</i>	<i>Addamel®</i>
Ácido fólico	Cr
Ácido ascórbico	Cu
Ácido pantoténico	Fe
Cianocobalamina	Mn
Nicotinamida	I
Piridoxina	F
Retinol palmitato	Mo
Riboflavina	Se
Tiamina pirofosfato	Zn
Vitamina D	
Vitamina E	
Excipientes: glicina, ácido glicocólico, lecitina de soja	Excipientes: xilitol, ácido clorhídrico, agua pi

instauración de la alimentación parenteral, se decide cambiar el tipo de dieta, a fin de administrar una fórmula más ajustada a los requerimientos nutricionales del paciente por lo que el paciente recibe la fórmula Kabiven® (tabla I) suplementada con los mismos PMV y oligoelementos en días alternos empezando por las vitaminas. A las 24 horas del inicio de la infusión de esta dieta, el paciente presenta una importante erupción cutánea pruriginosa diseminada que requiere la administración de dexclorfeniramina oral. Complicaciones mecánicas causan la pérdida de la vía central decidiéndose la retirada de la NPT e iniciándose la to-

lerancia oral. Al octavo día de la intervención quirúrgica el paciente refiere dolor abdominal intenso que obliga a una laparotomía exploratoria detectándose un absceso con colección biliar. Se reinicia la NPT administrando la dieta Kabiven® suplementada con el PMV citado. A las pocas horas del inicio de la infusión se produce un nuevo episodio de erupción cutánea pruriginosa diseminada que conlleva la suspensión definitiva de la NPT.

En marzo de 2003 el paciente acude al servicio de urgencias del citado hospital por fiebre y dolor abdominal, siendo diagnosticado de colangitis e ingresado a cargo del Servicio de Digestivo. Junto al tratamiento antibiótico y analgésico se indica dieta absoluta y, debido al antecedente de hipersensibilidad, se evita la prescripción de NPT, administrándose una solución de aminoácidos y glucosa (Aminoven®, tabla III), sin que se observe eritema o el paciente refiera prurito. A las 48 horas se añade emulsión lipídica (Intralipid® 10%, tabla III) por vía central sin ninguna complicación. Se decide en esta ocasión no administrar al paciente el PMV ni los oligoelementos. Tras varios días de ingreso, se objetiva progresión del proceso neofor-mativo gástrico siendo el paciente *exitus* en abril de 2003.

Discusión

La elaboración de una NPT constituye la fórmula magistral de mayor complejidad debido a la gran cantidad de componentes que la integran. Tal complejidad explica que cuando se produce una reacción de hipersensibilidad asociada a la administración de NPT, resulte difícil la identificación del alérgeno¹.

En el caso que se presenta, la relación temporal entre la administración de la NPT y la aparición del eri-

Tabla III

Composición cualitativa de la emulsión lipídica (Intralipid® 10%) y la solución de glucosa y aminoácidos (Aminoven® 3,5%)

<i>Intralipid® 10%</i>	<i>Aminoven® 3,5%</i>
Aceite de soja purificado	Glucosa Alanina, arginina, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, taurina
Excipientes: Fosfolípidos purificados de huevo, glicerol, agua pi	Excipientes: Acetilcisteína, ácido málico, agua pi

tema cutáneo, así como su reaparición tras la reexposición a la NPT durante el primer ingreso, hace plantear que ésta sea la causa del mismo. No obstante, es necesario descartar como responsables de la reacción de hipersensibilidad los fármacos que había recibido el paciente. Durante los episodios de reacción alérgica, la revisión de la medicación recibida por el paciente durante el ingreso permitió comprobar que o bien se trataba de medicación de varios días de instauración o bien fue administrada posteriormente sin ningún incidente.

Las dos dietas administradas al paciente durante el primer ingreso (Kabimix® y Kabiven®) contienen como aporte lipídico una emulsión grasa a base de aceite de soja purificado. Aunque las reacciones alérgicas tras la infusión de una emulsión lipídica han sido descritas en la literatura^{2,3}, en nuestro caso, tal posibilidad queda descartada dado que el paciente recibió 500 mL de lípidos a base de aceite de soja (Intralipid® 10%) durante el segundo ingreso no manifestando clínica de hipersensibilidad.

En cuanto a las proteínas, Pomeranz y cols.⁴ describieron el caso de un niño de 4 años que experimentó disnea e hipotensión tras 15 minutos de iniciar la infusión de una NPT demostrándose posteriormente, mediante la realización de test cutáneos, alergia a la solución de aminoácidos. En un paciente de 41 años, la causa de la aparición de un cuadro de disnea y urticaria fue atribuida al aporte proteico de la nutrición tras demostrarse una hipersensibilidad cutánea a la proteína de soja⁵. Nuestro paciente, tal y como sucediera con la emulsión lipídica, recibió en el segundo ingreso una solución de aminoácidos y glucosa (Aminoven®) sin aparición de eritema o prurito por lo que la causalidad de las proteínas como responsables en este caso queda también descartada.

Los PMV constituyen los componentes citados con mayor frecuencia en la literatura como posible causa de reacción de hipersensibilidad a la NPT⁶⁻⁸. Las vitaminas del complejo B se han relacionado con la aparición de reacciones alérgicas tras su administración oral o parenteral. La tiamina (vitamina B₁), se ha asociado a la aparición de prurito, distrés respira-

torio e incluso reacciones anafilácticas con una incidencia del 1%^{9,10}; también hay casos descritos de reacciones de hipersensibilidad a la riboflavina (vitamina B₂)¹¹ y a la cianocobalamina (vitamina B₁₂)¹² y dermatitis por piridoxina (vitamina B₆)¹³. Pero la relación entre PMV y las reacciones de hipersensibilidad también se ha asociado a la presencia en su formulación de ciertos excipientes, como los agentes antioxidantes, butilhidroxianisol (BHA) y butilhidroxitolueno (BHT), la lecitina de soja y los polisorbatos o tweens (Tween 80) utilizados por sus propiedades emulgentes, solubilizantes y humectantes¹⁴⁻¹⁶. Levy y cols.¹⁷ publicaron el caso de un niño de 16 años que presentó una erupción cutánea probablemente debida a los polisorbatos del PMV con el que se suplementó la NPT administrada al paciente. En nuestro hospital, el PMV utilizado en la elaboración de las NPT (Cernevit®) no contiene entre su composición ni BHA, BHT ni polisorbatos pero sí lecitina de soja.

El papel de los oligoelementos como agentes causales de una reacción alérgica también debe ser contemplado. Si bien, la asociación entre su administración y la aparición de una reacción de hipersensibilidad no se ha descrito con tanta frecuencia como con el resto de los integrantes de una NPT, ésta no puede ser descartada en nuestro caso dado que las dietas administradas al paciente habían sido suplementadas con Addamel®.

Por último, una diferencia destacable entre la composición de las dietas Kabimix® y Kabiven® radica en la presencia en ésta última de sulfato magnésico, habiéndose descrito casos de alergia a dicho compuesto⁴.

No cabe duda que ante cualquier sospecha de alergenidad de un compuesto ésta debería ser confirmada mediante la realización controlada de test cutáneos, sin embargo, en nuestro caso la situación clínica del paciente no lo permitió. Para el análisis de la relación de causalidad se utilizó el Algoritmo de Naranjo (tabla IV). La puntuación obtenida, 6 puntos en una escala de 1 a 13, permitió clasificar la relación de causalidad entre la NPT y la reacción de hipersensibilidad como probable.

Tabla IV
Test de causalidad: algoritmo de Naranjo

	SI	NO	NS	Aplicación del test
¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	+1
¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	+2
¿Mejoró la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	+1
¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	+2	-1	0	+2
¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	-1
¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	+1	0	0
¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	0
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	+1
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de prueba de evidencia objetiva?	+1	0	0	0
Puntuación obtenida				6

RA: reacción adversa. NS: desconocido

Puntuación: 9 ó más puntos: definida; 5-8 puntos: probable; 1-4 puntos: posible; 0 ó inferior: dudosa.

Conclusiones

La revisión de la literatura, las características de la composición de las dietas y del PMV administrados, y la aplicación del test de causalidad, sugieren que la reacción de hipersensibilidad fue debida probablemente a la NPT y presumiblemente atribuible al PMV, aunque no puedan descartarse ni el sulfato magnésico ni los oligoelementos.

Agradecimientos

A los compañeros del Hospital Son Dureta por su ayuda y contribución a la realización del presente trabajo.

Referencias

- Vázquez J.R, Rodríguez M, Carcelen J, Mendaza M: Posible reacción de hipersensibilidad a una nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 1996, 11:148-150.
- Hansen LM, Hardie WR, Hidalgo J: Fat emulsion for intravenous administration: Clinical experience with Intralipid® 10%. *Ann Surg* 1976, 184:81-88.
- Kamath KR, Berry A, Cummins G: Acute hypersensitivity reaction to intralipid. Letter. *N England J Med* 1981; 304:360
- Pomeranz S, Gimmon Z, Zvi AB, Katz S: Parenteral Nutrition-Induced Anaphylaxis *Journal Of Parenteral and Enteral Nutrition* 1987, 11:314-315.
- Hyyama D, Griggs B, Mittman R, Lacy J, Benson D, Bower R: Hypersensitivity Following Lipid Emulsion Infusion in an Adult Patient. *Journal Of Parenteral and Enteral Nutrition* 1989, 13(3):318-320.
- Market A, Lew B, Schropp K, Hak E: Parenteral Nutrition associated anaphylaxis in a 4-year-old child. *Journal Of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1998, 26:229-231.
- Bullock L, Etchason E, Fitzgerald J, McGuire W: Case report of an allergic reaction to Parenteral Nutrition in a Pediatric Patient. *Journal Of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990, 14(1):98-100.
- Nagata MJ: Hypersensitivity reactions associated with parenteral nutrition: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1993, 27(2):174-177.
- Stephen JM, Grant R, Yeh CS: Anaphylaxis from administration of intravenous thiamine. *Am J Emerg Med* 1992,10(1):61-3.
- Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM: A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med* 1989, 18:867-870.
- Liang-Shiou O, Min-Ling K, Jing-Long H: Anaphylaxis to riboflavin (Vitamin B2). *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2001, 87:430-433.
- Denis R, Amin S, Cummins D: Sensitivity reaction to parenteral vitamin B12: recurrence of symptoms after Marmite ingestion. *Clin Lab Haematol* 1996, 18(2):129-31.
- Murata Y, Kumano K, Ueda T, Araki N, Nakamura T, Tani M: Photosensitive dermatitis caused by pyridoxine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39(2):314-7.
- Mezei M: Effect of polysorbate 85 on human skin. *J Invest Dermatol* 1975, 64:165-168.
- Awazuhara H, Kawai H, Baba M, Matsui T, Komiyama A: Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soybean allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(12):1559-94.
- Gu X, Beardslee T, Zeece M, Sarath G, Markwell J: Identification of IgE-binding proteins in soy lecithin. *Int Arch Allergy Immuno* 2001, 126 (3):218-25.
- Levy M, Dupuis LL: Parenteral nutrition hypersensitivity. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:213-215.

Crítica de libros

Nutrition and aging

Nutrición y envejecimiento

Autor: Irwin H. Rosenberg y Ana Sastre
258 págs.
Editorial: S. Karger AG
Año de Edición: 2002
I.S.B.N.: 3-8055-7321-9

Durante el siglo XX la esperanza de vida ha aumentado desde 50 años hasta más de 82. La consecuencia es que el segmento de población anciana ha incrementado en una gran proporción con respecto a la población general. En esta nueva situación se crean muchos problemas sociales y sobre todo de atención a la salud, tanto desde el punto de vista económico como en nuevas patologías.

En este libro se expone cómo el progreso científico ha alcanzado un nivel en el que la manipulación nutricional puede jugar un papel decisivo en la prevención de enfermedades degenerativas, mejorando la calidad de vida.

A lo largo de los doce capítulos se desarrollan temas como el genoma mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas, el

efecto de la restricción calórica sobre la expresión génica, los efectos que sobre el envejecimiento tiene la etapa infantil, el efecto del envejecimiento sobre la composición corporal, la resistencia insulínica, los trastornos funcionales en el aparato gastrointestinal, así como el impacto de la nutrición sobre la salud del hueso, sobre el intelecto y sobre la función muscular.

Los últimos capítulos tratan de la influencia de la nutrición sobre las cataratas y sobre la respuesta inmune.

Todos estos temas fueron desarrollados en un seminario organizado por Nestlé y coordinado por los doctores Rosenberg y Ana Sastre.

JESUS CULEBRAS

XII Convocatoria de becas, premios y ayuda de investigación sobre alimentación, salud y nutrición del Instituto Danone

El Instituto Danone anuncia la XII Edición de Becas, premios y ayuda de investigación sobre alimentación, nutrición y salud

El *Instituto Danone* entregará 98.000 € en becas y premios a investigadores y a titulados universitarios de la UE y diplomados españoles que desarrollen sus proyectos de investigación en nuestro país.

El plazo de admisión de solicitudes queda abierto hasta el próximo 31 de mayo de 2005 inclusive. Las bases de participación e impresos oficiales pueden consultarse y obtenerse en la web www.institutodanone.es

El *Instituto Danone* es una asociación científica sin ánimo de lucro creada en España en 1993, promovida por la empresa DANONE para impulsar la investigación científica y educativa en el área de la alimentación, la nutrición y la salud en nuestro país. Desde entonces ha hecho entrega de 90 premios y becas valoradas en más de 1.000.000 €.

Para la presente edición el *Instituto Danone* ha convocado los siguientes premios, becas y ayuda a la investigación:

- **6 Becas bianuales para la investigación científica de 12.000 € por año**, dirigida a titulados superiores universitarios de la UE que investiguen, en centros españoles, en el campo de la alimentación, la nutrición y la salud en sus ámbitos de investigación básica, epidemiológica, clínica o tecnológica.
- **1 Premio a la trayectoria científica dotado con 18.000 €**, que se concede a la labor de un investigador científico español que resida en España y que desarrolle o haya desarrollado su actividad en las áreas de alimentación, nutrición y salud en sus aspectos básico, clínico y aplicado.
- **1 Ayuda para diplomados universitarios españoles dotada con 5.000 €**, en ciencias de la salud, ámbitos afines o ingenieros técnicos relacionados con los alimentos y la alimentación.
- **1 Premio a la divulgación científica periodística dotado con 3.000 €**, dirigido a periodistas o profesionales que hayan publicado durante el 2004 trabajos relacionados con el tema «Alimentación, Nutrición y Salud» en los diferentes medios de comunicación españoles de ámbito nacional, regional o local.

La selección de las becas se realiza previo informe de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva; y el premio a la trayectoria se concede tras la evaluación de la Universidad de Barcelona.

La decisión final corresponde al Consejo Científico del Instituto Danone, que hará público el fallo de a presente convocatoria antes del 31 de diciembre de 2005.

Para ampliar información, dirigirse a:

ADELPHI TARGIS - Àngels Vicent

937 215 266 / 619 755 035 / adelphitargis-prensa@impaccta.net