

Editorial

I + D + i: de la investigación a la gestión

J. A. Rodríguez-Montes

Catedrático-Director del Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Resumen

El proyecto de la Comisión Europea *Hacia un Espacio Europeo de Investigación*, presentado en 2000, tiene por objeto aumentar el impacto de I + D y definir la política científica para Europa. La materialización de este proyecto implica el compromiso y apoyo de los Estados miembros, la coordinación de las actividades investigadoras entre cada uno de ellos y el desarrollo de sistemas y métodos modernos para su gestión.

En España, las actividades de I + D + i incluyen Programas, Planes y Acciones de I + D (regionales, nacionales e internacionales) y la participación en Contratos de relevancia con las Empresas, con la Administración, o con ambas. En este contexto, se exponen aspectos generales del Plan Nacional I + D + i (2004-07) y del VII Programa Marco de la UE y se comentan algunas facetas de la investigación biomédica, el papel de la Universidad en la producción de Ciencia, la relevancia del conocimiento como recurso significativo y la necesidad de gestionar este último como fuente de ventaja competitiva.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:283-6)

Palabras clave: Investigación. Desarrollo. Innovación. Conocimiento. Gestión.

En enero de 2000 la Comisión Europea presentó el proyecto *Hacia un Espacio Europeo de Investigación* con el objetivo de incrementar el impacto de I + D y definir una auténtica política científica para Europa. La materialización de este proyecto implicaría el apoyo y compromiso efectivo de los Estados miembros, la coordinación de las actividades investigadoras entre cada uno de ellos y el desarrollo de sistemas y métodos modernos para su gestión.

Correspondencia: Prof. J. A. Rodríguez-Montes.
Servicio de Cirugía General C.
Hospital Universitario La Paz, 5.ª planta.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.
E-mail: rodriguezmontes@gmail.com

Recibido: 7-I-2007.
Aceptado: 27-I-2007.

I + D + i: FROM RESEARCH TO MANAGEMENT

Abstract

The project of the European Commission *Towards a European Space of Research*, presented in the year 2000, aims at increasing the impact on R+ D and defining the scientific policy for Europe. The materialization of this project implies commitment and support from member States, the coordination of research activities between each one of them, and the development of modern management systems and methods.

In Spain, R+ D + i activities include (regional, national, and international) Programs, Plans, and Actions on R + D and the participation in relevant Contracts with enterprises, the Administration, or both. In this setting, several general aspects of the National Plan on R + D + i (2004-2007) and of the 7th European Framework Program of the EU are presented and some issues on biomedical research, the role of universities in scientific production, the relevance of knowledge as a significant resource, and the need of managing the latter as a source of competitive advantage are commented.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:283-6)

Key words: Research. Development. Innovation. Knowledge. Management.

El fomento de la investigación científica y el desarrollo tecnológico en España corresponde a la Administración General del Estado y a las Comunidades Autónomas. Las actividades de I + D + i incluyen Programas, Planes y Acciones de I + D (regionales, nacionales e internacionales) y la participación en Contratos de relevancia con Empresas, con la Administración, o con ambas. Entre ellos, destacan los Planes Regionales de Investigación, Desarrollo tecnológico e Innovación de las Comunidades Autónomas, los Planes Nacionales de Investigación científica, Desarrollo e Innovación tecnológica y los Programas Marco de Investigación y Desarrollo tecnológico de la Unión Europea (UE).

El Plan Nacional de I + D + i (2004-07) es el vigente instrumento de política científica y tecnológica de la Administración General del Estado para impulsar el desarrollo del Sistema Español de Ciencia-Tecnología-Empresa que engloba todas las actuaciones en este

ámbito, desde la investigación básica hasta la innovación tecnológica, e incluye la investigación biomédica entre cuyos subprogramas se priorizan la investigación básica, clínica y farmacéutica. El Plan Nacional de I + D + i encomienda al Ministerio de Sanidad y Consumo y al Instituto Carlos III la gestión del área de biomedicina. El Programa Marco I + D de la UE (actualmente el VII) es una iniciativa comunitaria de fomento y apoyo a la I + D en cooperación con empresas e instituciones de investigación pertenecientes a los países de la UE y Estados Asociados. Incluye actividades de investigación básica, demostraciones y el desarrollo de productos o procesos e Innovación.

En marzo de 2007, se ha presentado en Berlín la nueva Agencia para financiar la investigación, el Consejo Europeo de Investigación (conocido por sus siglas en inglés, ERC). El ERC forma parte del actual VII Programa Marco de I + D y es la institución creada para hacer de Europa un líder en ciencia y tecnología; se considera a la investigación básica como clave de la prosperidad futura. El presupuesto del que va a disponer en 2007 es de 300 millones € que aumentarán progresivamente hasta 1.500 millones en 2013, equivalente como media al 0,7% del presupuesto total europeo; sólo se destinará el 5% de los fondos a administración. El ERC abarca todas las áreas, desde las ciencias sociales y humanidades a las ciencias de la vida, las llamadas ciencias duras (como la física y química) y las del universo.

La investigación biomédica es parte esencial del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Industria; comprende desde la investigación básica hasta la investigación de la práctica clínica habitual y pasa por etapas progresivas de investigación aplicada y clínica, nuevos desarrollos, evaluación (beneficios y costes) y difusión de los resultados. Se trata de una investigación multidisciplinaria, en cuyos resultados participan diversos factores y circunstancias. En España, la producción científica biomédica se realiza en los centros del Sistema Nacional de Salud (SNS), e incluye al Instituto de Salud Carlos III, las Universidades, el Consejo Superior de investigaciones Científicas y el sector privado.

En los últimos años, la situación de la investigación biomédica ha mejorado de modo notable; el número de investigadores y la inversión en I + D + i global ha crecido proporcionalmente más que el PIB. La producción biomédica, comparada con otros sectores, también ha evolucionado favorablemente, de manera que más del 50% de las publicaciones científicas españolas, presentes en las bases de datos internacionales, corresponden a biomedicina¹; no obstante, esta situación puede ser mejorada ya que la aportación española es muy inferior a la de otros países de la UE.

El rendimiento de la investigación biomédica se ha definido haciendo énfasis en el carácter multidimensional de los resultados², lo que lleva a señalar las múltiples valoraciones e intereses inherentes a los distintos participantes en la actividad investigadora e in-

cluye las etapas de priorización, evaluación, selección, financiación, ejecución, difusión y aplicación de la investigación.

Es necesario que los hospitales gestionen la investigación biomédica de manera diferenciada, al igual que lo hacen con la actividad asistencial. La gestión diferenciada debe incorporar sistemas de registros y de apoyo tales como una contabilidad específica, planificación presupuestaria, auditoría externa y desarrollo de un Manual de procedimientos y buenas prácticas de investigación¹. Como nuevas fórmulas de gestión se han promovido fundaciones de investigación, institutos y otras estructuras específicas, para incrementar la autonomía, agilidad y flexibilidad. Estas fórmulas deben dotarse de estructuras de soporte administrativo. La red hospitalaria dispone de una estructura notable que puede ser competitiva si se dan las circunstancias, planteamientos y gestión adecuados, existiendo ejemplos de hospitales que son referentes a nivel nacional.

Para conseguir los resultados deseados en la investigación biomédica, se deben conjugar estrategia, recursos (económicos, infraestructuras e investigadores) y gestión adecuada. La estrategia de los hospitales debería tener como finalidad aumentar su competitividad en el área de investigación mediante la interrelación y la coordinación de sus subsistemas (asistencial, docente e investigador) y los grupos de investigación para obtener sinergias y economías de escala.

La estrategia elegida se debería basar en una actitud de liderazgo y compromiso de los responsables de los hospitales, una organización y dirección científica única, la existencia de una estructura horizontal y común de apoyo a la investigación, la priorización de las líneas de investigación en función de la relevancia del hospital, el SNS y el propio entorno o contexto social, la existencia de una evaluación externa de las actividades de investigación y el impulso de la transferencia y aplicación de los resultados a la mejora de la práctica clínica. Es deseable que este esfuerzo se complete con acuerdos con otros centros y organismos para fomentar la creación de Redes de investigación o Unidades mixtas cooperativas, dados los efectos positivos que éstas aportan.

La gestión de los resultados es una de las últimas etapas de la cadena de valor. Su difusión se gestiona a través de la producción científica, que se valora a su vez, por los diferentes índices bibliográficos. Dos facetas al respecto son la transferencia y aplicabilidad y el factor impacto.

En la actualidad el conocimiento es reconocido como el principal responsable del éxito competitivo entre instituciones y también entre naciones. Según Ikujiro³, *en una economía donde la única certeza es la incertidumbre, la única fuente segura de ventaja competitiva es el conocimiento*. En opinión de Drucker⁴, lo que hace distinta a esta sociedad no es que el conocimiento sea otro recurso, como la tierra o el capital, sino que es el *único recurso* económico significativo.

La mayoría de los autores se ha dedicado a describir y clasificar diferentes tipos de conocimiento y explicar la diferencia entre conocimiento individual y social. Una conocida clasificación distingue entre conocimiento explícito y tácito. Conocimiento explícito es aquel que es cuantificable, que tiene forma y que se recoge en documentos y fórmulas, es aquella información documentada que facilita la acción; el conocimiento tácito está compuesto por ideas, intuiciones, habilidades, etc., está profundamente arraigado en nuestra experiencia y en nuestros “modelos mentales”. Cuando se habla de conocimiento organizacional es importante aclarar las diferencias entre aprendizaje individual, grupal y organizacional. Todo el conocimiento es inicialmente producido o adquirido por individuos. El aprendizaje individual es prerequisite para el aprendizaje organizacional.

¿Cómo definir el conocimiento? Obviamente, conocimiento es mucho más que datos o información; sin embargo, definirlo con claridad no es fácil. Los datos carecen de sentido y significado si no se enmarcan en un contexto. El conocimiento surge cuando una persona considera, interpreta y utiliza la información de manera combinada con su propia experiencia y capacidad, “información que tiene valor”. Datos son hechos, números sin procesar; información, datos interpretados, y conocimiento, información personalizada.

¿En qué consiste gestionar el conocimiento? La gestión del conocimiento consiste en la identificación y análisis del conocimiento tanto disponible como requerido, así como en la planificación y control de acciones para desarrollar activos de conocimiento con el fin de alcanzar los objetivos de la organización⁵. Con un enfoque heurístico, se ha definido la gerencia del conocimiento como el proceso de administrar continuamente conocimiento de todo tipo para satisfacer necesidades presentes y futuras, para identificar y explicar recursos de conocimiento tanto existentes como adquiridos y para desarrollar nuevas oportunidades⁶.

Las dos definiciones anteriores reconocen en el conocimiento un recurso importante que debe adquirirse, clasificarse, conservarse y explotarse para lograr los objetivos de la organización y hallar nuevas oportunidades. También coinciden en que la gestión del conocimiento es un proceso que debe apoyar a las empresas en la búsqueda de una posición competitiva y nuevas oportunidades, debe asegurar las funciones de las mismas y también satisfacer las necesidades de nuevos integrantes. Del mayor o menor éxito en esta gestión, dependerá en gran medida el cumplimiento de los objetivos (misión) de la institución.

¿Qué hacer cuando se quiere poner en marcha de forma práctica la gestión del conocimiento? Se han identificado cuatro objetivos principales al respecto:

a) crear conocimientos; b) mejorar el acceso a esos conocimientos; c) fomentar el ambiente propicio para los conocimientos, y d) gestionar el conocimiento como un activo.

¿Qué se espera de la Universidad en la era del conocimiento? La Universidad tiene una gran responsabilidad en la producción de la Ciencia. Para la Universidad, la investigación es un fin y una meta a conseguir, es un deber y un derecho; hay que considerar a la Universidad como el pilar fundamental sobre el que se asienta la investigación ya que en ella se dan las grandes condiciones que la investigación necesita: preparación de investigadores y cultivo de la ciencia pura, reconocimiento que hace no sólo el hombre universitario sino la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE); organismo nada sospechoso de parcialidad universitaria. Precisamente el Comité de Política Científica y Tecnológica de la OCDE emitió un Informe muy valioso, titulado *The function of scientific research in the Universities*⁷ en el que se manifiesta la importancia y necesidad de la ciencia académica.

La Universidad debe promover y realizar la investigación, siendo ésta el principal cimiento sobre el que descansa el desarrollo científico de lo que la propia Universidad enseña; sin investigación la Institución universitaria no avanzará en el conocimiento de la ciencia ni tendrá un soporte adecuado para la docencia y la formación de futuros licenciados e investigadores. En una sociedad orientada a la utilidad, las instituciones de enseñanza superior son un santuario de la investigación básica, *la más segura inversión de la sociedad en el futuro*, en opinión de McElroy, ex-director de la *National Science Foundation of the USA*.

Por otra parte, la incorporación de España a las sociedades industriales avanzadas implica necesariamente su plena anexión al mundo de la ciencia moderna. Para ello, la experiencia de otros países muestra que la institución social más capacitada y mejor preparada para asumir hoy el reto del desarrollo científico-técnico es la Universidad. Unas reflexiones al respecto, ya fueron señaladas por la OCDE en su Informe *Industry and University: New forms of cooperation and communication*⁸ realizado en 1984.

El desarrollo de la gestión del conocimiento está aglutinando en todo el mundo a agentes del ámbito académico, de la consultoría, del mundo empresarial y de las Administraciones públicas, como no cabría esperar menos en un momento como el actual, en el que la cadena del conocimiento —comprendida como un proceso secuencial de producción, modelización, difusión y aplicación del conocimiento— presenta una interrelación cada vez mayor entre quienes son los agentes básicos de cada etapa. Según Olga Rivera, las principales enseñanzas que se pueden extraer de la forma en que ha evolucionado este proceso son las siguientes:

* Las etapas de la cadena del conocimiento se originan casi de forma simultánea; no se espera a que el conocimiento esté totalmente elaborado y modelizado para aplicarlo y difundirlo. Por el contrario, la permanente aplicación y contraste de los avances teóricos que se van generando permite centrar los pasos sucesivos del desarrollo teórico-conceptual en el área. En el cluster del conocimiento han denominado a este efecto “el paso de una perspectiva lineal a una perspectiva circular de la cadena del conocimiento”.

* El mundo académico pierde peso relativo en la producción y difusión del conocimiento. Dato significativo: del total de información sobre gestión del conocimiento que circula en la World Wide Web (WWW) con carácter no comercial, sólo el 12% estaba generado por instituciones educativas, aumentando al 18% si se consideran adicionalmente organizaciones.

* Los agentes con problemas que resolver son quienes adoptan un rol más activo en el desarrollo del conocimiento que pueda ayudarles a resolverlo; con ello, determinan, además, la velocidad y dirección que va a adoptar el proceso y los agentes que van a colaborar en su resolución.

En la era del conocimiento, instituciones como la universitaria deberían ver aumentado su protagonismo y relevancia. Sin embargo, los datos disponibles no lo reflejan así. La pérdida de exclusividad en la realización de las funciones consideradas universitarias hasta la fecha, no es un ejemplo aislado de este sector de actividad. Evans y Wurster en su obra *Blow to bits* denominan “destrucción” a este proceso de aparición de nuevos agentes, con lógicas diferentes y normas competitivas distintas.

Según las experiencias y reflexiones de diversos autores y organizaciones, el futuro de la institución universitaria se caracterizará porque se facilitará el aprendizaje integral y no sólo el conceptual; la Universidad deberá elegir dónde situarse, dado que los procesos de producción y transformación del conocimiento son ricos y complejos; el capital intelectual de las Universidades se medirá, se gestionará y conseguirá ventajas competitivas diferentes en función del peso relativo que adopten sus puntales básicos: capital estructural, humano, relacional, organizacional, de innovación y de procedimientos. Cada uno de estos componentes puede ser medido y gestionado para aumentar el valor de la organización o empresa correspondiente.

En la era de las telecomunicaciones, la capacidad de la Universidad para continuar siendo competitiva como organización frente a los profesionales que la

componen, y que cada vez tienen más posibilidad de actuar de forma independiente, va a depender básicamente de la habilidad que tenga en desarrollar su capital relacional y estructural. Sólo una Universidad que potencie adecuadamente a través de procedimientos organizativos el trabajo y la capacidad de innovación de los mejores profesionales y que consiga crear el foro adecuado de interrelación con las empresas, instituciones y personas de su entorno puede asegurar su futuro y mantener una ventaja competitiva y sostenible.

En síntesis: la Universidad deberá: 1º) Promover la calidad de la investigación, de la docencia y de la gestión, con el fin de cumplir las expectativas sociales de progreso cultural y excelencia de la educación superior, y 2º) Responder a las necesidades o demandas de formación y de I + D + i de los sectores empresariales o de producción.

Respecto a la ciencias de la salud, la investigación, realizada en la Universidad, en el Hospital y en otras Instituciones públicas o privadas es, sin duda, la responsable del notable y creciente progreso tanto en las ciencias básicas como en el mejor conocimiento y aplicación de los métodos diagnósticos y terapéuticos. No olvidemos que los avances en Medicina dependen en gran medida de los experimentos realizados en el laboratorio pues éste permite encontrar respuestas a problemas planteados mediante el análisis de situaciones experimentales. La interrelación y conjunción entre la investigación básica y aplicada es la clave para que en un período razonable de tiempo el control de determinados problemas sanitarios y patologías pueda ser una realidad.

Referencias

1. Gutiérrez Fuentes JA: Gestión y financiación de la investigación. En: Rodríguez Montes JA (Coord.) Bases de la investigación en Cirugía. Madrid. Editorial Universitaria Ramón Areces 2005: 77-92.
2. Buxton M, Hanney S: How can payback form health services be assessed? *J Health Serv Res Policy* Pre-launch Issue 1995.
3. Ikujiro N: The knowledge creating company. *Harvard Business Review* 1991: 6:96-104.
4. Drucker PE: The information executives truly need. *Harvard Business Review* 1995; 1:54-62.
5. Macintosh A: Position paper on knowledge management. Artificial Intelligence Applications Institute. Edinburgh. University of Edinburgh 1997.
6. Quintas P, Lefrere P, Jones G: Knowledge management: a strategic agenda. *Long Range Planning* 1997; 30:385-391.
7. OCDE: The function of scientific research in the Universities. Informe, 1980.
8. OCDE: Industry and University. New forms of cooperation and communication. Informe, 1984.

Revisión

Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids

J. González-Gallego, S. Sánchez-Campos y M. J. Tuñón

Ciberehd and Institute of Biomedicine. University of Leon. Spain.

Abstract

Flavonoids are a group of natural substances that are located in sources of vegetal origin. More than 4,000 varieties of flavonoids have been identified. All of them are phenyl-benzopyrones of low molecular weight with a basic structure formed by two benzene rings united through a heterocyclic pyrane or pyrone. Besides their relevance in plants, flavonoids are important for human health. Their antioxidant capacity confers a therapeutic potential in cardiovascular diseases, gastric or duodenal ulcers, cancer or hepatic pathologies. Also important are their antiviral and anti-allergic actions, as well as their anti-thrombotic and anti-inflammatory properties. Prostaglandins and nitric oxide biosynthesis is involved in inflammation, and isoforms of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and of cyclooxygenase (COX-2) are responsible for the production of a great amount of these mediators. It has been demonstrated that flavonoids are able to inhibit both enzymes, as well as other mediators of the inflammatory process such as reactive C protein or adhesion molecules. Modulation of the cascade of molecular events leading to the overexpression of those mediators include inhibition of transcription factors such as nuclear factor kappa B and AP-1, through the inhibition of protein kinases involved in signal transduction. Increased antioxidant defenses through activation of the NF-E2 related factor 2 (Nrf2) also contribute to the anti-inflammatory capacity of flavonoids.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:287-93)

Key words: *Flavonoids. Inflammation. Oxidative stress. Nuclear factor kappa B. Nitric oxide.*

PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS
DE LOS FLAVONOIDES DE LA DIETA

Resumen

Los flavonoides son un grupo de las sustancias naturales que se encuentran en fuentes de origen vegetal, existiendo más de 4.000 variedades. Todos son fenil-benzopironas de peso molecular bajo con una estructura básica formada por dos anillos heterocíclicos de benceno unidos a través de un pirano o de una pirona. Además de su función en las plantas, los flavonoides son importantes para la salud humana. Su capacidad antioxidante confiere un potencial terapéutico en enfermedades cardiovasculares, úlceras gástricas o duodenales, cáncer o patologías hepáticas. También son importantes sus acciones antivirales y antialérgicas, así como sus características antitrombóticas y antiinflamatorias. La síntesis de prostaglandinas y de óxido nítrico está implicada en la inflamación, e isoformas de la óxido nítrico sintetasa (iNOS) y de la ciclooxigenasa (COX-2) son responsables de la producción de una gran cantidad de estos mediadores. Se ha demostrado que los flavonoides pueden inhibir ambas enzimas, así como otros mediadores del proceso inflamatorio tales como la proteína C reactiva o diversas moléculas de adhesión. La modulación de la cascada de los acontecimientos moleculares que conducen al aumento en la expresión de estos mediadores incluye la inhibición de factores de transcripción tales como el factor nuclear kappaB y el factor AP-1, a través de la inhibición de diferentes proteína quinasa. Otros factores, tales como el incremento de las defensas antioxidantes a través del factor Nrf2 pueden también contribuir a las propiedades antiinflamatorias de los flavonoides.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:287-93)

Palabras clave: *Flavonoides. Inflamación. Estrés oxidativo. Factor nuclear kappa B. Óxido nítrico.*

Correspondence: Javier González-Gallego.
Departamento de Ciencias Biomédicas.
Universidad de León.
24071 León (España).
E-mail: jgonga@unileon.es

Recibido: 10-XII-2006.
Aceptado: 1-II-2007.

General characteristics of flavonoids

Flavonoids belong to a group of natural substances containing in their chemical structure a variable number of hydroxyl phenolic groups. They are located in sources of vegetal origin (fruits, seeds, roots, flowers, tea or wine). Their name derives from the Latin *flavus* (yellow) and many of these compounds are responsible for the coloration of flowers, yolks or leaves in autumn. Its function in plants seems to be of attracting pollinators or fruit-eating animals towards with the intention that they can disperse better the seeds. It is the case of the bromeliaceous, which develop their flowers on a species of stem formed by bracts that display an intense reddish colour before or during pollination, changing later to more greenish. In other cases flavonoids contribute to attract the prey. For example, carnivorous plants like the *Drosera*, use anthocyanins in their flowers to attract the insects that soon will devour. Sometimes, flavonoids constitute the adaptive answer of plants to the intense ultraviolet radiation. Effects such as defence against the infections, control of the breathing, participation in the photosynthesis or activation of implied bacterial genes in the fixation of nitrogen have been also described.^{1,2}

More than 4,000 varieties of flavonoids have been identified. All of them are phenyl-benzopyrones of low molecular weight with a basic structure formed by two benzene rings united through a heterocyclic pyrane or pyrone. They present differences in their chemical structure that can facilitate the interaction with certain receptor molecules and/or their respective pathways within the cells, such as apoptosis, cell activation to stress and cascades of protein signalling kinases.³ Based on his molecular structure they are divided in four fundamental groups: flavones, flavanones, flavanols and anthocyanins (fig. 1). Flavones are characterized by the presence of a double bond in the central aromatic ring. Quercetin, one of the better known flavonoids, is a member of this group along with kaempferol, and it is in abundance in apples, onions, Brussels sprouts or fruits of citruses. Flavonones, such as naringenin or hesperedin, are located fundamentally in citruses. Between flavanols, catechins are mainly found in green and black tea or in red wine. Finally, anthocyanins appear in strawberries, grapes, wine or tea.⁴

Besides their relevance in plants, flavonoids are important for human health. Many of these compounds are found in the human diet, but unanimity of criteria concerning the average dietary intake do not exist, having been reported values of approximately 250 mg/day in Dutch population,⁵ 128 mg/day in Australian women⁶ or up to 1 g/day in the USA.⁷ An exact estimation is difficult, because it depends on very diverse factors, such as the compound of reference used for the analysis, or the design and methodology of the study. In any case, important differences probably exist between diverse countries, and the Mediterranean

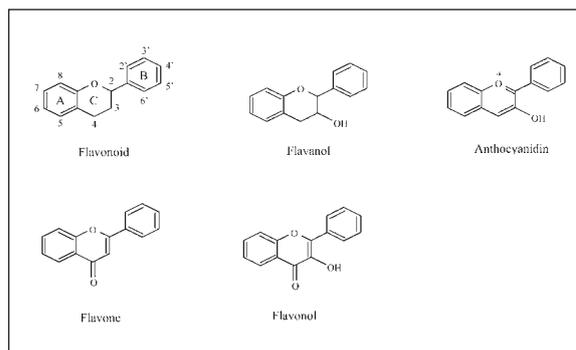


Fig. 1.—Flavonoids. Basic structure and groups.

diet, rich in fruit, olive oil of citruses or vegetables, may suppose an intake considerably greater than that in other surroundings.³ Large differences also exist concerning content in foods, which depends, among others, on genetic factors, such as the vegetal species, light environmental conditions or the processing after the harvest.⁸ Having trustworthy data on this content can have enormous importance to carry out studies on pharmacodynamic effects of flavonoids, and for a better knowledge of optimal consumption levels. Recently, the Department of Agriculture of the United States (USDA) has published the updated version of database from 2003, in which analytical values for 26 selected flavonoids in 393 foods are included.⁹ The Laboratory of Data of Nutrients of USDA has released separated databases for the content in foods of isoflavones and proanthocyanidins that are equally available in the USDA Web page. Given the different biological actions derived from their chemical structure, some studies recommend the diversified consumption of flavonoids from diverse nutritional sources and, at the present time, the possibility of adding specific flavonoids to food which do not naturally contain them is being explored.¹⁰

Flavonoids seem to play an important role in human health and to possess beneficial effects in the prevention of human diseases. A fundamental property of these molecules, responsible for many of their beneficial effects, is the antioxidant capacity, linked to the presence of a series of structural characteristics that allow them, among others, to chelate ions of transition metals such as Fe^{2+} , Cu^{2+} or Zn^{2+} , to catalyze the electron transport, to scavenge reactive oxygen species (ROS) like the superoxide anion, oxygen singlet and lipidic peroxyradicals, or to stabilize free ROS by means of the hydrogenation or formation of complexes with oxidating species.¹¹ The antioxidant capacity of flavonoids confers a therapeutic potential in diseases between which cardiovascular diseases¹², gastric or duodenal ulcers,¹³ cancer¹⁴ or hepatic pathologies are included.¹⁵ Also important are their antiviral and anti-allergic actions, as well as their anti-thrombotic and anti-inflammatory properties.⁴ This last one constitute

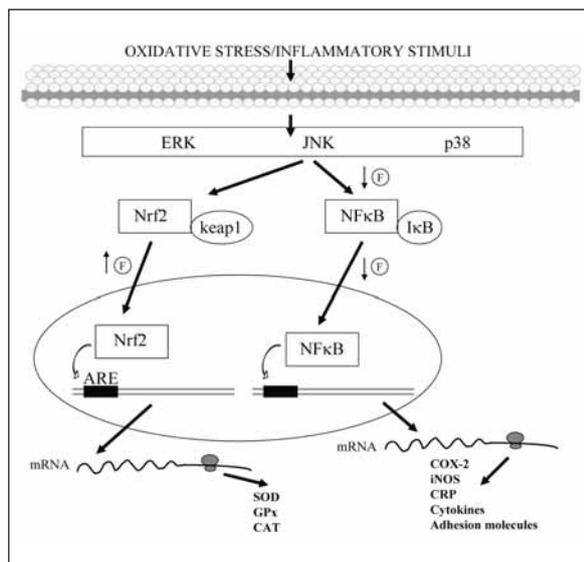


Fig. 2.—Schematic model for some anti-inflammatory effects of flavonoids.

an aspect used for a long time in the Chinese traditional medicine and the cosmetic industry under the form of plant extracts, but recently it has begun to be explored in depth, in order to identify the mechanisms responsible and the possibility for use of flavonoids as anti-inflammatory agents.

Flavonoids and inflammation

Inhibition of inflammation-related enzymes

Effects of flavonoids on a variety of inflammatory processes have been object of diverse reviews¹⁶ and it has been demonstrated that they are able to inhibit a series of enzymes which are activated in the course of the inflammatory process.¹⁷ Prostaglandins and nitric oxide biosynthesis is involved in inflammation, and isoforms of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and of cyclooxygenase (COX-2) are responsible for the production of a great amount of these mediators. *In vitro* studies have confirmed that the flavonoid quercetin inhibits nitric oxide production and the expression of iNOS.¹⁸ Differences between various flavonoids exist and, for example, quercetin and kaempferol show little differences in their inhibiting capacity of the expression of iNOS in RAW264.7 cells,¹⁹ but the second inhibits to a greater extent than quercetin nitrite accumulation in culture medium of lipopolysaccharide (LPS)-stimulated J774.2 cells.²⁰ Although the inhibition of iNOS can contribute to the anti-inflammatory effect of flavonoids, the mechanism responsible for such effect is not known in depth. Thus, while in lung adenocarcinoma cell lines quercetin downregulates iNOS at translational level, inhibiting nitric oxide production and protein level,²¹ transcriptional effects have been described in interleukin 1 β -

activated hepatocytes.¹⁸ Conflicting results have also been reported concerning regulation of COX-2 expression. Thus, quercetin downregulates COX-2 expression in macrophages.²¹ However, it increases COX-2 expression in human-derived colon cancer cells²³ or does not modify expression in human lung carcinoma cells.¹⁹ Moreover, a unique dose of quercetin is able to reduce the expression of COX-2 in human lymphocytes *in vivo* but not *ex vivo*.²⁴ Our group has recently demonstrated that both quercetin and kaempferol reduce iNOS and COX-2 protein levels in hepatic cells of the Chang Liver line,²⁵ agreeing with similar descriptions of the effect of quercetin in RAW 264.7 macrophages²⁶ or kaempferol in mouse macrophages.²²

Effects on transcription factors activation

There are several critical steps at which flavonoids can modulate the cascade of molecular events leading to the overexpression of iNOS or COX-2. These include inhibition of protein kinase C, phospholipase C or A2 and phosphodiesterases,³ indirect modulation of iNOS by inhibition of the cyclooxygenase and/or lipoxygenase pathways,²⁷ inhibition of transcription factors AP-1 and C/EBP δ ,^{28,29} or effects on the interferon regulatory factor (IRF)-1 and Akt signaling pathway.³⁰ In any case, pathways of induction of iNOS and COX-2 seem to converge in the activation of a transcription essential for the expression of proinflammatory genes, the nuclear factor kappa B (NF-kappaB).³¹ The NF-kappaB is one of the main inducible transcription factors whose modulation triggers a cascade of molecular events, some of which can constitute potential key targets for the treatment of the inflammation. In alterations coursing with inflammation it exists an activation of cells, such as macrophages, which release cytokines (i.e. tumour necrosis factor alpha, TNF α), as well as ROS. The ROS can contribute to the appearance of oxidative stress, mainly in those cases in which an imbalance with enzymatic and nonenzymatic (glutathione, vitamins, and probably flavonoids) antioxidant defenses exist.^{32,33} In situations that course with oxidative stress, this can be an important stimulus for the activation of NF-kappaB, which appears in latent form in the cytoplasm of nonstimulated cells, forming a complex with its inhibitors, the IkappaBs (IkappaB α and IkappaB β).³⁴ When the cell is stimulated, NFkappaB factor activates by means of the phosphorylation and degradation of the IkappaB proteins and migrates to the nucleus, stimulating the expression of its target genes.³⁵ The phosphorylation of IkappaB involves two IkappaB kinases, IKK α and IKK β . The degradation of IkappaB α results in rapid changes in the induction of NF-kappaB, whereas the degradation of IkappaB β is associated with a prolonged activation of NF-kappaB.³⁶ Once activated, NFkappaB can stimulate the expression of iNOS, with an increase in the nitric oxide formation.³⁷ The reaction of this one with ROS,

such as the superoxide anion, produces the formation of peroxynitrite, which additionally contributes to cellular injury.³⁸ We have demonstrated in an experimental model of ischemia-reperfusion how antioxidant substances such as glycine can block in parallel oxidative stress, the activation of NF-kappaB and nitric oxide production.³⁸ Studies on models of inflammation in isolated hepatocytes also confirm that the protective effects of the immunosuppressant agents FK506 and rapamycin are also related to the inhibition of the commented factors.³⁹

Different studies have shown that flavonoids can modulate the NF-kappaB signalling pathway during inflammation and modify through this the expression of genes involved in the inflammatory process (fig. 2).^{40,41} Reports concerning the relationship between flavonoids and the NF-kappaB pathway are, however, conflicting. Thus, it has been reported that quercetin does not reduce NF-kappaB activation in the renal cortex of rats with established chronic glomerular disease,⁴² and that while diverse flavonoids down-regulate iNOS expression in RAW264.7 cells, they do not suppress DNA binding activities of NF-kappaB.¹⁹ It also appears that only some flavonoids such as kaempferol suppress diverse tyrosine kinase-mediated signalling pathways in prostate cancer cells⁴³ or inhibit TNF α production and TNF α -induced NF-kappaB translocation in osteoblasts.⁴⁴ On the contrary, both quercetin and kaempferol diminish the degradation of IkappaB through the regulation of members of the IKK complex.²⁵ It has also been demonstrated that quercetin prevents LPS-induced IkappaB phosphorylation in bone marrow macrophages,⁴¹ inhibits the activation of NF-kappaB induced by interleukin 1 β in murine fibroblasts⁴⁵ and reduces IkappaB α and IkappaB β phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells.¹⁶ Moreover, quercetin inhibits iNOS gene transcription induced by LPS in mouse BV-2 microglia through an effect mediated by attenuation of IkappaB phosphorylation⁴⁶ or abrogates in parallel iNOS overexpression and the activation of NF-kappaB in rat hepatocytes activated by interleukin 1 β .¹⁸ Curcumin reduces hepatic inflammation in mice with experimental steatohepatitis in parallel to an inhibition of NF-kappaB activation and the expression of proinflammatory genes,⁴⁷ and recently a relation between changes in NF-kappaB activation induced by cocoa flavonoids and the expression of COX-2 has been shown in mouse skin cells.⁴⁸ It has been also reported that targeting of NF-kappaB can contribute to the inhibition COX-2 expression by anthocyanidins in RAW 264 cells²⁹ or by amenthoflavone in A549 cells.⁴⁹

Reactive C protein (CRP) is an acute phase reactant whose elevation in serum is considered as indicator of chronic inflammation, and whose interaction with endothelial cells may be the mechanistic link with atherosclerosis.⁵⁰ It has been documented that CRP concentration has a predictive value in cardiovascular

disease, induces adhesion molecules expression⁵¹ and presents another series of proatherogenic effects in endothelial cells.⁵² Although it had been indicated that plasma concentration of CRP is not related to flavonoid intake,⁵³ recent data demonstrate that diverse flavonoides may reduce CRP protein level in hepatic cells and that the effect is dose-dependent (fig. 2).²⁵ It is known that IL-6 induces CRP by means of a mechanism that involves NF-kappaB activation,^{54,55} and that alterations in the intracellular state redox cause an inhibition of the nuclear NF-kappaB translocation and of CRP synthesis in hepatocytes.⁵⁶ Moreover, overexpressed NF-kappaB can participate in the induction of CRP in HepG2 cells by enhancing the effect of C/EBP β and the activator of transcription-3.⁵⁷ It is therefore probable that effects of flavonoids on CRP expression could be mediated, at least partly, by the modulation of the NF-kappaB-dependent pathway.

Effects on adhesion molecules

Endothelial dysfunction has an enormous importance in the inflammatory processes, and involves changes in the expression of endothelial adhesion molecules, such as ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin, among others,^{58,59} able to trigger the inflammatory process by stimulating the migration and adhesion of leukocytes and originating tissue damage.⁶⁰ NF-kappaB activation is a necessary step in the transcriptional induction of adhesion molecules,⁶¹ as confirms the fact that blockers of NFkappaB also inhibit VCAM-1 expression in endothelial cell stimulated by the TNF α .⁶² In addition, activated endothelial cells release IL-6 that stimulate hepatocyte fibrinogen and CRP production,⁶³ which contributes to the exacerbation of endothelial dysfunction. Flavonoids, in addition to his capacity to inhibit *in vitro* lipoprotein oxidation and to their antithrombotic effects, seem to also exert their beneficial action in cardiovascular diseases by modulating monocyte adhesion during the atherosclerotic inflammatory.⁶⁴ Although all the mechanisms involved in this effect are not known with exactitude, it has been indicated that they could inhibit the expression of inflammatory mediators such as ICAM-1, by acting on NFkappaB activation.^{65,66} Nevertheless, it has also been shown that some flavonoids inhibit the expression of adhesion molecules in activated endothelial cells by process independent from NF-kappaB.⁶⁷

Modulation of proinflammatory gene expression

Effects of flavonoids on the binding capacity of transcription factors such as NF-kappaB or AP-1 may be regulated through the inhibition of protein kinases involved in signal transduction, such as protein kinase C (PKC) and mitogen activated protein kinase (MAPK) (fig. 2). In macrophages and other cell types, LPS activates three kinds of MAPs, extracellular signal related kinase (ERK), Jun N-terminal kinase/stress activated

protein kinase (JNK/SAPK) and p38 kinase.⁶⁸ It has been reported that quercetin inhibits iNOS expression through inhibition of p38 MAPK⁶⁹ and that blocks AP-1 binding in LPS-induced RAW cells by inhibiting JNK/SAPK.⁷⁰ Data from LPS-activated macrophages also show that quercetin is able to suppress proinflammatory cytokines and NF-kappaB activation through ERK and p38 MAPK.⁴⁰ In RAW 264.7 cells, luteolin also inhibits LPS-stimulated pathways through inhibition of some MAP kinases such as ERK and p38 MAPK.⁷¹

Modulation of redox state

An additional mechanism which could contribute to the anti-inflammatory properties of flavonoids is the modulation of the redox state by increases in the endogenous antioxidant defense potential (fig. 2). Organisms have developed a variety of antioxidant defense systems as protection from ROS. The major endogenous antioxidant systems include superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione reductase (GR). SOD catalyzes the dismutation of the superoxide radical anion, and there is a Mn SOD localized in the mitochondria and a Cu/Zn SOD mainly localized in the cytosol. CAT and GPx convert H₂O₂ to H₂O, and GR recycles oxidised glutathione back to reduced glutathione.⁷² The NF-E2 related factor 2 (Nrf2), a member of the cap'n'collar family of basic leucine zipper transcription factors, is a redox-sensitive factor whose nuclear translocation and binding to the antioxidant response elements (ARE) in their promoter regions may result in induction of antioxidant enzymes.⁷³ Thus, binding of Nrf2 to AREs of GPx2 in lungs⁷⁴ or Cu/Zn SOD⁷⁵ in liver have been reported, and Nrf2 is also involved in the regulation of catalase and other antioxidant enzymes in the fibroblasts.⁷⁶ Although changes in Nrf2 signaling in inflammatory diseases is not yet fully addressed,⁷⁷ it is known that polyphenols such as curcumin or epigallocatechin-3-gallate are Nrf2-ARE activators.^{78,79}

Limitations

In spite of the described beneficial effects, it is necessary to be cautious when analyzing potential beneficial effects of flavonoid administration, because these molecules may act as prooxidants at high doses. Thus, quercetin and other flavonoids such as myricetin increase hydroxyl radical production and DNA damage at concentration > 30 µM,⁸⁰ quercetin at concentrations exceeding 75 µM has some intrinsic cytotoxicity in cultured renal tubular cells,⁸¹ and quercetin at high dose may present genotoxic effects.⁸² Moreover, it has been recently reported that quercetin at concentrations > 50 µM is able to participate in the oxidation of NADPH in liver cells, shifting the cellular conditions to a more oxidized state.⁸³ This prooxidant character may explain why exposure of rat aortic smooth muscle cells to quercetin concentrations > 100

µM increases NFkappaB activation⁸⁴ or the fact that similar quercetin doses increase iNOS and COX-2 expression in parallel to the stimulation of the NF-kappa B-dependent pathway in liver cells.²⁵

An additional aspect to stand out is the limited bioavailability of flavonoids, due to its low absorption and rapid elimination. Aglycons and glucosides are absorbed in the small intestine, but they are transformed quickly into methylated, sulfated or glucuronic acid-conjugated derivative. Bacteria of the colon play an important role in the metabolism and absorption of flavonoids and the derivatives do not necessarily present the same biological activity than the original compounds.⁸⁵ Consequently, although the numerous studies published with *in vitro* approaches allow to identify molecular mechanisms of flavonoid effects, data generated must be validated in humans and it is necessary to be very careful when extrapolating results of *in vitro* experiments with purified compounds to *in vivo* situations. Whatever it is the case, the data nowadays available make clear the potential utility that have dietary flavonoids or new flavonoid-based agents for the possible treatment of inflammatory diseases.

References

1. McClure, JV: Physiology of flavonoids in plants. En: Cody, V, Middleton, E, Harborne, JB, Eds. *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological and Structure-Activity Relationships*. New York: Alan R. Liss, Inc., 1987; 77-85.
2. Firmin JL, Wilson KE, Rossen L, Johnston AWB: Flavonoid activation of modulation genes in *Rhizobium* reversed by other compounds present in plants. *Nature* 1987; 324:90-92.
3. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* 2000; 52:673-751.
4. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn EC, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen, PAM: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:418-425.
5. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D: Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. *Nutr Cancer* 1993; 20:21-29.
6. Lyon-Wall P, Autenzio P, Lee E, Moss R, Gie S, Samman S: Catechins are the major sources of flavonoids in a group of Australian women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13:S72.
7. Kuhnau J. The flavonoids: a class of semiessential food components. Their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976; 24:117-191.
8. Chu YH, Chang CL, Hsu HF: Flavonoid content of several vegetables and their antioxidant activity. *J Sci Food Agric* 2000; 80:561-566.
9. Nutrient Data Laboratory's Web site: *Database for Flavonoid Content of Selected Foods, Release 2*. <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>. Consulta: 30/11/2006.
10. Youdim KA, McDonald J, Kalt W, Joseph JA: Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults. *J Nutr Biochem* 2002; 13:282-288.
11. Martínez-Flores S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón, MJ: Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; XVII:135-142.
12. Yao LH, Jiang YM, Shi J, Tomás-Barberán FA, Datta N, Singanusong R y cols.: Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Food Human Nutr* 2004; 59:113-122.

13. Moreira A, Fraga C, Alonso M, Collado PS, Zettler C, Marro ni N, González-Gallego J: Quercetin prevents oxidative stress and NF-kappaB activation in gastric mucosa of portal hyper- tensive rats. *Biochem Pharmacol* 2004; 68:1939-1946.
14. Yang K, Lamprecht SA, Liu Y, Shinozaki H, Fan K, Leung D y cols.: Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon. *Carcinogenesis* 2000; 1:1655-1660.
15. Peres W, Tuñón MJ, Mato S, Collado PS, González-Gallego J. Hepatoprotective effects of the flavonoid quercetin in rats with biliary obstruction. *J Hepatol* 2000; 33:742-750.
16. Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkel R, Nair H, Sch- wartz SA y cols.: The flavonoid quercetin inhibits proinflam- matory cytokine (Tumor necrosis factor alpha) gene expres- sion in normal peripheral mononuclear cells via modulation of the NF-kappaB system. *Clin Vac Immunol* 2002; 13:319-328.
17. Kwon KH, Murakami A, Tanaka T, Ohigashi H: Dietary rutin, but not its aglycon quercetin, ameliorates dextran sulfate so- dium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro- inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol* 2005; 69:395-406.
18. Martínez-Flores S, Gutiérrez-Fernández B, Sánchez-Campos S, González-Gallego J, Tuñón MJ: Quercetin prevents nitric oxide production and nuclear factor kappa B activation in interleukin- 1 β -activated rat hepatocytes. *J Nutr* 2005; 135: 1359-1365.
19. Kim BH, Cho SM, Reddy AM, Kim YS, Min KR, Kim Y: Down-regulatory effect of quercetin gallate on nuclear factor- kappaB-dependent inducible nitric oxide synthase expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages RAW 264.7. *Biochem Pharmacol* 2005; 69:1577-1583.
20. Olszanecki R, Gebaska A, Kozlovski VI, Gryglewski RJ: Flavo- noids and nitric oxide synthase. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53:571-584.
21. Banerjee T, Van der Vliet A, Ziboh VA: Down regulation of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 2002; 66:485-492.
22. Raso GM, Meli R, Di Carlo G, Pacilio M, Di Carlo R: Inhibi- tion of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. *Life Sci* 2001; 68:921-931.
23. Al-Fayez M, Cai H, Tunstall R, Steward W, Gescher AJ: Dif- ferential modulation of cyclooxygenase-mediated prostaglan- din production by the putative cancer chemopreventive flavo- noids tricetin, apigenin and quercetin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58:816-825.
24. De Pascual Teresa S, Johnston KL, DuPont MS, O'Leary K, Ne- eds PW, Morgan LM y cols.: Williamson G. Quercetin metaboli- tes downregulate cyclooxygenase transcription in human lymphocytes *ex vivo* but not *in vivo*. *J Nutr* 2004; 134:552-557.
25. García-Mediavilla MV, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sán- chez-Campos S, Tuñón MJ y cols.: Anti-inflammatory effect of the flavones quercetin and kaempferol in Chang Liver cells involves inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclo- oxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway. *Eur J Pharmacol* 2007; 557:221-229.
26. Jung WJ, Sung MK: Effects of major dietary antioxidants on inflammatory markers of RAW 264.7 macrophages. *Biofac- tors* 2004; 21:131-137.
27. Robak J, Shridi F, Wolbis M, Krolkowska M: *Screening* of the influence of flavonoids on lipoxygenase and cyclooxyge- nase activity, as well as nonenzymic lipid oxidation. *Pol J Pharmacol Pharm* 1988; 40:451-458.
28. Chen CC, Chow MP, Huang WC, Lin YC, Chang YJ: Flavonoids inhibit tumour necrosis factor-alpha-induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells through activator protein-1 and nuclear factor-kB: struc- ture-activity relationships. *Mol Pharmacol* 2005; 66:683-693.
29. Hou DX, Yanagita T, Uto T, Masuzaki S, Fujii M: Anthocya- nidins inhibit cyclooxygenase-2 expression in LPS-evoked macrophages: structure-activity relationship and molecular mechanism involved. *Biochem Pharmacol* 2005; 70:417-425.
30. Ruiz PA, Haller D: Functional diversity of flavonoids in the inhibition of the proinflammatory NF-kappaB, IRF, and Akt signaling pathways in murine intestinal epithelial cell. *J Nutr* 2006; 136:664-671.
31. Jiang B, Xu S, Hou X, Pimentel DR, Brecher P, Cohen RA: Temporal control of NF-kappaB activation by ERK differen- tially regulates interleukin-1beta-induced gene expression. *J Biol Chem* 2004; 279:1323-1329.
32. Sánchez-Campos S, López-Acebo R, González P, Culebras JM, Tuñón MJ, González-Gallego J: Cholestasis and altera- tions of glutathione metabolism induced by FK506 in the rat. *Transplantation* 1998; 68:84-88.
33. Palomero J, Galán AI, Muñoz ME, Tuñón MJ, González-Galle- go J, Jiménez R: Effects of aging on the susceptibility to the toxic effects of cyclosporin in rats: changes in liver glutathione and antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med* 2001; 30:836-845.
34. Romics L, Kodys K, Dolganiuc A, Graham L, Velayudham A, Mandrekar P y cols.: Diverse regulation of NF-kappaB and peroxisome proliferator-activated receptors in murine non-al- coholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 40:376-385.
35. Baeuerle PA, Baltimore D: NFkappaB: Ten years after. *Cell* 1996; 87:13-20.
36. Simões A, Porawski M, Alonso M, Collado PS, Marroni N, González-Gallego J: Quercetin prevents oxidative stress and NF-kappaB activation in liver of type 1 diabetic rats. *J Nutr* 2005; 135:299-304.
37. Szabo C, Billiar TR. Novel roles of nitric oxide in hemorrha- gic shock. *Shock* 1999; 12:1-9.
38. Mauriz JL, Matilla B, Culebras JM, González P, González- Gallego J: Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat. *Free Radic Biol Med* 2001; 15:1236-1244.
39. Tuñón MJ, Sánchez-Campos S, Gutiérrez B, Culebras JM, González-Gallego J: Effects of FK506 and rapamycin on ge- neration of reactive oxygen species, nitric oxide production and nuclear factor kappaB activation in rat hepatocytes. *Bio- chem Pharmacol* 2003; 66:439-445.
40. Cho SY, Park SJ, Kwon MJ, Jeong TS, Bok SH, Choi WY y cols.: Quercetin suppresses proinflammatory cytokines pro- duction through MAP kinases and NF-kappaB pathway in lip- polysaccharide-stimulated macrophage. *Mol Cell Biochem* 2003; 243:153-160.
41. Comalada M, Camuesco D, Sierra S, Ballester I, Xaus J, Gál- vez J y cols.: *In vivo* quercetin anti-inflammatory effect invol- ves releases of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of NF-kappaB pathway. *Eur J Immunol* 2005; 35:584-592.
42. Rangan GK, Wang, Harris DC: Dietary quercetin augments activator protein-1 and does not reduce nuclear factor-kappaB in the renal cortex of rats with established chronic glomerular disease. *Nephron* 2002; 90:313-319.
43. Wang S, DeGroff VL, Clinton SK: Tomato and soy polyphe- nols reduce insulin-like growth factor-I-stimulated prostate cancer cell proliferation and apoptotic resistance *in vitro* via inhibition of intracellular signaling pathways involving tyrosi- ne kinase. *J Nutr* 2003; 133:2367-2376.
44. Pang JL, Ricupero DA, Huang S, Fatma N, Sing DP, Romero JS y cols.: Differential activity of kaempferol and quercetin in attenuating tumor necrosis factor receptor family signaling in bone cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:818-886.
45. Muraoka K, Shimizu K, Sun X, Tani Y, Izumumi R, Miwa K y cols.: Flavonoids exert diverse inhibitory effects on the acti- vation of NF-kappaB. *Transplant Proc* 2002; 34:1335-1140.
46. Chem JC, Ho FM, Pei-Dawn LC, Chen CP, Jeng KC, Hsu HB, Lee ST, Went Tung W, Lin WW: Inhibition of iNOS by querce- tin is mediated by the inhibition of IkappaB kinase, nuclear factor kappa B, and STAT-1, and depends on heme oxygenase-1 in- duction in mouse BV-2 microglia. *Eur J Pharmacol* 2005; 521:9-20.
47. Leclercq IA, Farell GC, Sempoux C, De la Peña A, Horsmans Y: Curcumin inhibits NF-kappaB activation and reduce the se- verity of experimental steatohepatitis in mice. *J Hepatol* 2004; 41:926-934.

48. Lee KW, Kundu JK, Kim SO, Chun KS, Surh YJ: Cocoa polyphenols inhibit phorbol ester-induced anion formation in cultured HL-60 cells and expression of cyclooxygenase-2 and activation of NF-kappaB and MPAKs in mouse skin *in vivo*. *J Nutr* 2006; 136:1150-1155.
49. Banerjee T, Valacchi G, Ziboh VA, Van der Vliet A: Inhibition of TNF α -induced cyclooxygenase-2 expression by amentoflavone through suppression of NF-kB activation in A549 cells. *Moll Cell Biochem* 2002; 283:105-110.
50. Liang YJ, Shyu KG, Wang BW, Lai LP: C-reactive protein activates the nuclear factor-kB pathway and induces vascular cell adhesion molecule-1 expression through CD32 in human umbilical vein endothelial cells and aortic endothelial cells. *J Molec Cell Cardiol* 2006; 40:412-420.
51. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET: Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerotic drugs. *Circulation* 2001; 103:2531-2534.
52. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I: Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. *Am J Pathol* 2005; 166:1265-1271.
53. Song Y, Manson JE, Buring JM, Sesso HD, Liu S: Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:376-384.
54. Ahmad N, Chen LC, Gordon MA, Laskin JD, Laskin DL: 2002. Regulation of cyclooxygenase-2 by nitric oxide in activated hepatic macrophages during acute endotoxemia. *J Leuk Biol* 71, 1005-1011.
55. Odontuya G, Hoult JRS, Houghton PJ: Structure-activity relationship for anti-inflammatory effect of luteolin and its derived glycosides. *Phytother Res* 2005; 19:782-786.
56. Maehira F, Miyagi I, Eguchi Y: Selenium regulates transcription factor NF-kappaB activation during the acute phase reaction. *Clin Chim Acta* 2003; 334:163-171.
57. Agrawal A, Samols D, Kushner I: Transcription factor c-Rel enhances C-reactive protein expression by facilitating the binding of C/EBPbeta to the promoter. *Mol Immunol* 2003; 40:373-380.
58. Tomita N, Morishita R, Tomita S, Gibbons GH, Zhang L, Horiuchi M y cols.: Transcription factor decoy for NFkappaB inhibits TNF-alpha-induced cytokine and adhesion molecule expression *in vivo*. *Gene Ther* 2000; 7:1326-1332.
59. Cota-Gómez A, Flore NC, Cruz C, Casullo A, Aw TY, Ichikawa H, Schaack J y cols.: The human immunodeficiency virus-1 Tat protein activates human umbilical vein endothelial cell E-selectin expression via an NF-kappa B-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2002; 276:14390-14399.
60. Zhu GD, Arendsen DL, Gunawardana IW, Boyd SA, Stewart AO y cols.: Selective inhibition of ICAM-1 and E-selectin expression in human endothelial cells. 2. Aryl modifications of 4-(aryloxythieno(2,3-c)pyridines with fine-tuning at C-2 carbamides. *J Med Chem* 2001; 44:113469-87.
61. Collins T: Endothelial nuclear factor-kappaB and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 1993; 68:499-508.
62. Weber C, Erl W, Pietsch A, Srobel M, Ziegler-Heitbrock HWL, Weber PC: Antioxidants inhibit monocyte adhesion by suppressing nuclear factor-kappaB mobilization and induction of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells stimulated to generate radicals. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1665-1673.
63. Mortensen RF: C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res* 2001; 24:163-76.
64. Meydany M: Nutrition interventions in aging and age-associated disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928:226-235.
65. Rimbach G, Saliou C, Panali R, Virgili F: Interaction between cultured endothelial cells and macrophages *in vitro* model for studying flavonoids in redox-dependent gene expression. *Methods Enzymol* 2001; 335:387-397.
66. Youdim KA, Martin A, Joseph JA: Incorporation of the elderly anthocyanins by endothelial cells increases protection against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000; 29:51-60.
67. Wolle J, Hill RR, Ferguson E, Devall LJ, Trivedi BK, Newton RS y cols.: Selective inhibition of tumor necrosis factor-induced vascular cell adhesion molecule-1 gene expression by a novel flavonoid. *Arterios Throm Vasc Biol* 1996; 16:1501-1508.
68. Weinstein SL, Sanghera JC, Lemke K, DeFRanco AL, Pelech SL: Bacterial lipopolysaccharide induces tyrosine phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinases in macrophages. *J Biol Chem* 1992; 267:14955-14962.
69. Wadsworth TL, Koop DR: Effects of Ginkgo biloba extracts and quercetin on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide. *Chem Biol Interact* 2001; 137:43-58.
70. Wadsworth TL, McDonald TL, Koop D: Effects of Ginkgo biloba extract and quercetin on lipopolysaccharide-induced signaling pathways involved in the release of tumour necrosis factor alpha. *Biochem Pharmacol* 2001; 62:963-974.
71. Xagorari A, Roussos C, Papapetropoulos A: Inhibition of LPS-stimulated pathways in macrophages by the flavonoid luteolin. *Br J Pharmacol* 2002; 136:1058-1064.
72. Alia M, Ramos S, Mateos R, Granado-Serrano AB, Bravo L, Goya L: Quercetin protects human hepatoma HepG2 against oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 21:110-118.
73. Brigelius-Flohe R, Banning A: Part of the series: from dietary antioxidants to regulators in cellular signalling and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2006; 40:775-787.
74. Singh A, Rangasamy T, Thimmulappa RK, Lee H, Osburn WG, Brigelius-Flohe R, Kensler TW, Yamamoto M, Biswal S: Glutathione peroxidase 2, the major cigarette smoke-inducible isoform of GPx in lungs, is regulated by Nrf2. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2006; 35:639-650.
75. Park EY, Rho HM: The transcriptional activation of the human copper/zinc superoxide dismutase gene by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin through two different regulator sites, the antioxidant responsive element and xenobiotic responsive element. *Mol Cell Biochem* 2002; 240:47-55.
76. Zhu H, Itoh K, Yamamoto M, Zweier JL, Li Y: Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury. *FEBS Lett* 2005; 579:3029-3036.
77. Rahman I, Biswas SK, Kirkeham PA: Regulation of inflammation and redox signalling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol* 72: 1439-1452.
78. Banning A, Deubel S, Kluth D, Zhou Z, Brigelius-Flohe R: The GI-GPx gene is a target for Nrf2. *Mol Cell Biol* 2005; 25:4919-4923.
79. Andreadi CK, Howells LM, Atherfold PA, Manson MM: Involvement of Nrf2, p38, B-Raf, and nuclear factor-kappaB, but not phosphatidylinositol-3-kinase, in induction of hemoxygenase-1 by dietary polyphenols. *Mol Pharmacol* 2006; 69:1033-1040.
80. Laughton MJ, Halliwell B, Evans PJ, Hoult JRS: Antioxidant and pro-oxidant action of the plant phenolics quercetin, gossypol and myricetin. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:2859-65.
81. Kuhlmann MK, Horsch E, Burkhardt G, Wagner M, Kohler H: Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. *Arch Toxicol* 1998; 72:536-40.
82. Da Silva J, Hermann SM, Heuser V, Peres W, Marroni N, González-Gallego J y cols.: Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:941-947.
83. Buss GD, Constantin J, De Lima LC, Teodoro GR, Comar JF, Ishii-Iwamoto EL y cols.: The action of quercetin on the mitochondrial NADH to NAD(+) ratio in the isolated perfused rat liver. *Planta Med* 2005; 71:1118-22.
84. Shih CM, Lin H, Liang YC, Lee WS, Bi WF, Juan SH: Concentration-dependent differential effects of quercetin on rat aortic smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2004; 496:41-48.
85. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C: Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Radic Biol Med* 2004; 36:838-849.

Revisión

Selenio en los pacientes críticos con Respuesta Inflamatoria Sistémica

W. Manzanares Castro

Médico intensivista. Profesor Adjunto de Medicina Intensiva. Cátedra de Medicina Intensiva. Facultad de Medicina. Universidad de la República UDeLaR. Montevideo. Uruguay.

Resumen

El Selenio es un micronutriente esencial para el hombre. Los estados de Respuesta Inflamatoria Sistémica (RIS) y Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) tales como la sepsis severa, el trauma grave, la pancreatitis severa y quemaduras críticas se caracterizan por la existencia de estrés oxidativo. En este contexto, la depleción del estado nutricional de Selenio es una característica distintiva; la misma se traduce por una reducción de los niveles séricos de Selenio y de las diferentes selenoenzimas, en especial la Glutatión Peroxidasa y la Selenoproteína P. Estas selenoproteínas antioxidantes cumplen un rol protector frente a la lipoperoxidación de las membranas celulares participando además en el proceso de regulación de la respuesta inflamatoria. Ha sido demostrada la existencia de una correlación directa entre el grado de depleción de Selenio y la severidad de la enfermedad crítica. En los últimos años, numerosos estudios clínicos han investigado los efectos de la suplementación de Selenio en pacientes críticos con RIS-DOM. Esta estrategia terapéutica sería capaz de mejorar los resultados optimizando el pronóstico de la enfermedad crítica. En tal sentido, algunos pequeños estudios clínicos han demostrado una disminución del número de complicaciones infecciosas y de la estadía hospitalaria en los grupos de pacientes críticos suplementados con Selenio. Sin embargo, hasta el momento actual no existen datos concluyentes que permitan definitivamente afirmar la existencia de una reducción significativa de la mortalidad con el uso de Selenio en Terapia Intensiva. El objetivo del presente artículo de revisión es estudiar el metabolismo y estado nutricional del Selenio, evaluar el rol de las selenoenzimas durante la enfermedad crítica y repasar los estudios de suplementación de Selenio como estrategia antioxidante en Terapia Intensiva analizando por último la evidencia actual. Las recomendaciones actuales parecen sugerir el uso de altas dosis de Selenio parenteral. Sin embargo, recomendaciones definitivas sobre la suplementación de Selenio en pacientes críticos necesitan la realización de nuevos ensayos clínicos, randomizados, multicéntricos y doble ciego.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:295-306)

Palabras claves: *Selenio. Estrés oxidativo. Respuesta inflamatoria. Antioxidantes. Paciente crítico.*

Correspondencia: William Manzanares.
Centro de Tratamiento Intensivo.
Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.
Avda. Italia, s/n. esq. Las Heras. Piso 14.
11600 Montevideo. Uruguay.
E-mail: wmanzanares@adinet.com.uy / acuevas@adinet.com.uy

Recibido: 24-VIII-2006.
Aceptado: 11-X-2006.

SELENIUM IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Abstract

Selenium is an essential micronutrient for humans. Critically ill patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and Multiple Organ Dysfunction (MOD) —such as severe sepsis, trauma, severe pancreatitis and critical burns— are exposed to severe oxidative stress. These patients exhibit decreased serum Selenium and selenoenzymes like Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P. Selenoenzymes play a major role in protecting cells against lipid peroxidation and they are involved in the inflammatory response regulation. The degree of selenium deficiency correlates with disease severity and the incidence of mortality. In the past years, some clinical trials have studied Selenium supplementation effects in critical illness with SIRS-MOD. This therapeutic strategy could improve the outcome and prognosis in critically ill patients. Few small trials have demonstrated Selenium supplementation beneficial effects, reducing the rate of infectious complications and length of hospital stay. However, no clinical trials using Selenium supplementation in high doses have yet demonstrated significant improvement in mortality. The aims of this review are to evaluate: a) Selenium metabolism, b) the role of selenoenzymes during critical illness, c) clinical studies using Selenium alone or in combination with other antioxidants in critically ill patients and d) to analyze current parenteral Selenium replacement strategies and their results. Further multicentre, well designed randomized, double blind clinical trials about Selenium supplementation in critically ill patients with SIRS and MODS are required and appear to be attractive, necessary and challenging.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:295-306)

Key words: *Selenium. Oxidative stress. Inflammatory response. Antioxidants. Critically ill patient.*

Objetivo

El objetivo del presente artículo de revisión es analizar el rol biológico del Selenio (Se) con especial énfasis en los siguientes aspectos:

- Su papel protagónico como micronutriente antioxidante.
- El estado nutricional de Se en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) – Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) característico de la enfermedad crítica.
- Análisis de la evidencia actual sobre los efectos de la suplementación de Se en los pacientes críticos con SRIS-DOM.

Metodología

La revisión de la literatura se realizó de acuerdo a una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases: Medline, Scielo, Ebsco, Ovid y Cochrane. Los artículos revisados son en lengua española, inglesa y francesa. Los términos de la búsqueda fueron: *selenio, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria sistémica y paciente crítico*.

Importancia del Selenio

El Selenio (Se) es un *no metal*, que fuera descrito en un residuo de ácido sulfúrico en el año 1817 por el químico sueco Jons Berzelius, derivando su nombre del griego “*Selene*” (luna). Pertenece al grupo XVI de la Tabla Periódica, ubicándose entre el Azufre (S) y Telurio (Te), elementos con los que tiene significativas analogías aunque con ciertas diferencias, las que en parte son responsables de su perfil biológico diferencial¹⁻⁴.

En el área de la nutrición clínica, el Selenio está ubicado dentro del grupo de los micronutrientes constituyendo un elemento traza o micronutriente esencial para todos los mamíferos⁵⁻¹³. Este hallazgo fue realizado y publicado en 1957 por Schwarz & Foltz¹⁴ en su artículo titulado: “*Selenium as an integral part of factor 3 against dietary liver degeneration*”. Este hecho significó el inicio de una nueva fase hasta entonces no explorada en la estrategia de búsqueda de nuevos nutrientes esenciales y en especial de oligoelementos inorgánicos¹⁴⁻¹⁵. Dentro de los micronutrientes, el Se es definido como un micromineral no volátil, que cumple con numerosas funciones biológicas, las cuáles han sido ampliamente reconocidas y estudiadas⁵. La importancia de la ingesta de Selenio en humanos fue descrita en 1973, con el descubrimiento de la denominada Miocardiopatía de Keshan como una entidad secundaria a deficiencia endémica de Selenio en ciertas áreas geográficas de la China²⁻³. Actualmente es ampliamente conocido que el Selenio es un elemento esencial en pequeñas cantidades, comportándose como tóxico cuando el mismo es administrado en altas dosis¹⁶⁻¹⁸.

La importancia mayor de la bioquímica del Selenio está determinada por el hecho de que hasta el momento actual este micronutriente es el único elemento traza especificado en el código genético a través de la Selenocisteína^{2,19,20}. El rol biológico más trascendente que actualmente se le atribuye al Selenio es su reconocido poder antioxidante, el cuál es secundario a las denominadas selenoenzimas. Hasta la actualidad, han sido descritas aproximadamente 35 selenoenzimas; éstas son proteínas que contienen un residuo de Selenocisteína en su sitio activo y en las cuales el Se constituye su cofactor enzimático^{2,3,9,16,19,20}. Dentro de las selenoenzimas, las mejor caracterizadas y estudiadas son la Glutatión Peroxidasa (GPx) y la Selenoproteína P (SePP)²⁰⁻²⁵. Otras dos enzimas de importancia mayor son la Tiorredoxina reductasa cuya función es reducir nucleótidos durante la síntesis de ADN y la Iodotironina deiodinasa, responsable de la conversión periférica de T4 en T3 activa^{2,3,20,21}.

Breve reseña sobre el metabolismo del Selenio

Los niveles corporales de Selenio dependen del aporte dietético del mismo, el cual deriva de productos de origen vegetal (Selenometionina, Se-met y metilselenocisteína) tales como granos, cereales, frutas, brócolis, ajos, cebollas y repollos; por su parte el Selenio de origen animal (Selenocisteína, Se-cis) es aportado por carnes, mariscos, huevos y lácteos^{3,5,9}.

La cantidad total de Selenio del organismo es de 10 a 20 mg, siendo inferior al 0,01% del peso corporal total⁴. El 50% del Selenio corporal se localiza en el músculo esquelético, aunque riñones, hígado y testículos exhiben la mayor concentración relativa de Selenio. Las células que denotan el mayor consumo de Selenio son las células del sistema inmune (monocitos/macrófagos, linfocitos T y B), glóbulos rojos y plaquetas. El alto contenido de Selenio en el epitelio tubular renal es debido a la capacidad de reabsorción de selenoaminoácidos de los túbulos renales, con la consiguiente acumulación de Selenio^{3,19}.

El Selenio plasmático es transportado en un 60-70% en la SePP, 30% en la GPx y 10% ligado a la albúmina y lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL, respectivamente). El Selenio es eliminado fundamentalmente por vía renal (dimetilselenol y trimetilselenol), aunque una pérdida significativa puede producirse por las heces, en tanto que menos del 5% se elimina por vía cutánea y pulmonar (trimetilselenol) (fig. 1). Las concentraciones plasmáticas y séricas de Selenio son variables, existiendo diferentes valores medios según las diferentes regiones geográficas analizadas. Actualmente ha sido establecido que el nivel sérico de Selenio necesario para maximizar la actividad plasmática de la GPx es de 95 µg/L (rango 89 a 114 µg/L)⁹.

Durante los estados de hipercatabolismo, tales como la sepsis severa, trauma grave o pancreatitis severa, se asiste a una redistribución del Selenio entre los

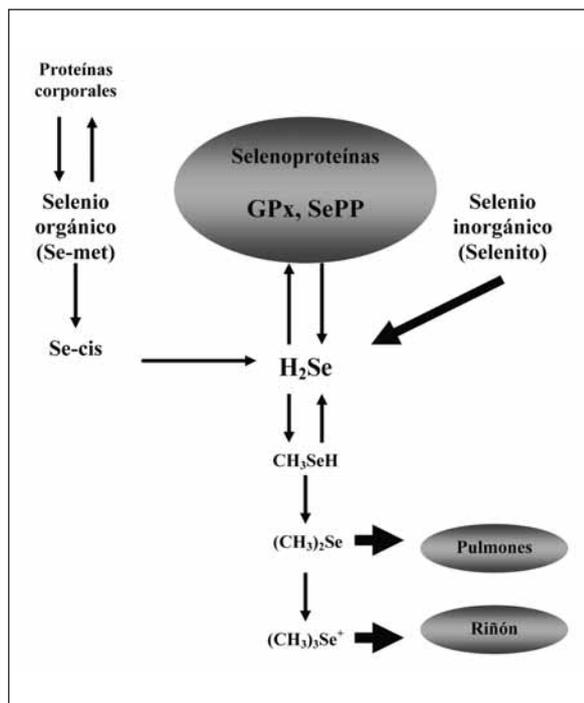


Fig. 1.—Metabolismo del Selenio. Obsérvese que el Selenio inorgánico (Selenito) está fácil y rápidamente disponible para la síntesis de Selenoproteínas. CH_3SeH : metilselenol; $(\text{CH}_3)_2\text{Se}$: dimetilselenol; $(\text{CH}_3)_3\text{Se}$: trimetilselenol; GS-Se-GS: Seleno-glutación; GPx: Glutación Peroxidasa; H_2Se : Selénido de Hidrógeno; Se-cis: Selenocisteína; Se-met: selenometionina; SePP: Selenoproteína P.

compartimentos extracelular e intracelular con desvío intracelular del Selenio; por otra parte se produce un aumento de la selenuria, la cual puede superar los $150 \mu\text{g/L}$ ^{3,4,21,23,24}. Ambos fenómenos y en particular el mecanismo de redistribución o traslocación intracelular explican el descenso de los niveles plasmáticos de Selenio y de la actividad GPx-3, características distintivas en los estados de SRIS-DOM²⁶⁻⁴². Estos eventos conducen a un estado de deficiencia del estado nutricional de Selenio endógeno, el que no es posible replecionar con el aporte de Selenio habitualmente utilizado en el soporte nutricional enteral o parenteral estándar, el que no supera los $50\text{-}100 \mu\text{g/día}$.

En poblaciones normales existe una amplia variabilidad en cuanto a los requerimientos diarios de Selenio reportados; estudios de suplementación de Selenio en América y Europa sugieren que una dosis diaria de $80\text{-}100 \mu\text{g/día}$ es necesaria para optimizar la actividad de las diferentes selenoenzimas y en especial de la GPx plaquetaria^{8,9,10,42}. La recomendación diaria actual dada por el “US National Research Council” es de $50\text{-}75 \mu\text{g/día}$ ⁹; por su parte el grupo de expertos de la OMS/FAO sugiere un aporte dietético diario de 21 a $40 \mu\text{g/día}$ ⁹. Más recientemente, la “US Food and Nutrition Board” ha sugerido un aporte diario basal de $55 \mu\text{g/día}$, siendo posible dicho aporte con una dieta occidental estándar normocalórica-normoproteica. El

“UK Reference Nutrient Intake (NRI)” establece un consumo diario de $75 \mu\text{g/día}$, considerándose adecuado para asegurar la actividad de la GPx plasmática; este hecho se produce con un nivel de selenemia considerado de $94 \mu\text{g/L}$ (rango de $89\text{-}114 \mu\text{g/L}$)⁹. El estudio neozelandés de Duffield y cols.⁴³ sobre los requerimientos de Selenio en una muestra de 52 individuos con hiposelenemia suplementados con dosis variables de Se-met estableció un requerimiento mínimo diario de $39 \mu\text{g}$ con un máximo de $90 \mu\text{g}$.

La monitorización de la suplementación de Selenio ha sido ampliamente estudiada. Xia y cols.¹⁷ evaluaron el aporte de Se-met y Selenito de sodio en 120 individuos provenientes de regiones deficitarias en Selenio de la China. Los hallazgos de este estudio permiten afirmar que la SePP con relación a la GPx, es un mejor indicador del *status* nutricional de Selenio, puesto que la máxima expresión de la actividad SePP requiere una dosis diaria de Selenio mayor a la necesaria para optimizar la actividad GPx. Por lo expuesto, en la actualidad es posible afirmar que la SePP es el “gold standard” para evaluar el *status* de Selenio y la repleción del pool de Selenio en los individuos previamente deplecionados^{3,17,21,27,29,30}.

Funciones biológicas del Selenio. Rol de las selenoproteínas

Tal cual fuera previamente analizado, el Selenio es actualmente reconocido como un elemento traza esencial en los animales y humanos. Han sido descritas un número creciente de selenoproteínas, las cuales cumplen tres funciones fundamentales: a) actividad catalítica redox; b) estructural, y c) transporte. El átomo de Selenio se ubica en los residuos de Se-cis, donde sustituye al anión sulfuro (S^{2-})⁴. La Se-cis tiene un pK 5,2 a pH fisiológico por lo cual se encuentra en forma aniónica; esta particularidad le brinda a este residuo aminoacídico la capacidad de donar y aceptar electrones, comportándose de este modo como un centro catalítico ideal¹⁹. Por otra parte, la Se-cis se comporta como un depósito de Selenio puesto que más del 80% del Selenio corporal está incorporado en los residuos de Se-cis de las proteínas²⁴.

En Medicina Intensiva y en Nutrición Clínica, el rol biológico mayor del Selenio reside en dos propiedades fundamentales: a) función antioxidante protectora de la injuria oxidativa, y b) inmunomodulación. Esta última propiedad reside en los efectos del Selenio sobre la optimización de la respuesta inmune celular y humoral mediante la mejoría de los fenómenos de fagocitosis, actividad de las células “natural killer”, proliferación de los linfocitos T y síntesis de Inmunoglobulinas^{30,40-42,44,45}.

Tal cual fuera expresado, hasta el momento han sido reconocidas aproximadamente 35 selenoproteínas diferentes⁹. El estudio del rol biológico del Selenio en el paciente crítico merece una breve descripción de dos de ellas: la Glutación Peroxidasa y la Selenoproteína P.

Glutación Peroxidasa (GPx o GSH-P)

La Glutación Peroxidasa constituye una familia de cuatro isoformas, siendo su función biológica la reducción del Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y otros hidroxiperóxidos orgánicos, los que reaccionan con el grupo selenol de la selenocisteína^{2,9,16,19,20,30,46} (fig. 2). Las cuatro isoformas de la GPx son: 1. GPx-1 *clásica o citosólica*, una estructura tetramérica con cuatro residuos de Se-cis; 2. GPx-3 extracelular o *plasmática*, una proteína transportadora de Selenio con actividad antioxidante, siendo considerada un parámetro marcador del *status* de Selenio; 3. GPx-4 denominada *GPx-Fosfolípido Hidroxiperóxido asociada a membranas*, una estructura monomérica cuya actividad es preservada en relación a la GPx citosólica en los estados de depleción de Selenio; 4. GPx-2 o isoforma *gastrointestinal*^{2,9,16,19-20,43,46}.

Selenoproteína P (SePP)

La Selenoproteína P (SePP) purificada por Burk en 1987²¹ es una proteína plasmática de origen hepático y renal que contiene 10 residuos de Se-cis por polipéptido; es por esta razón que esta enzima transporta más del 60% del Selenio plasmático constituyéndose de este modo en su principal transportador plasmático. Los niveles de SePP dependen del *status* corporal de Selenio, siendo su concentración plasmática de 3 $\mu\text{g/mL}$. La importancia mayor de la SePP se sustenta en dos destacadas propiedades: a) poder antioxidante, y b) biomarcador del capital de Selenio corporal^{20,21,27}.

La SePP actúa como un antioxidante extracelular asociada al endotelio vascular, reduciendo el Peroxi-

nitrito ($ONOO^-$), una Especie Reactiva de Nitrógeno (EAN) formada *in vivo* por reacción del Monóxido de Nitrógeno (NO) y el anión Superóxido (O_2^-). Durante la enfermedad crítica se asiste a una depleción de la SePP, siendo éste un hallazgo secundario a la regulación negativa por mediadores inflamatorios tales como las citoquinas proinflamatorias Factor de Necrosis Tumoral α (FNT- α), Interleuquina 1 β (IL-1 β) e Interferón γ (IFN- γ)^{23-24,27} (fig. 3).

Estrés Oxidativo durante la enfermedad crítica

“*Stricto sensu*” un Radical Libre (RL) es una especie química (átomo o molécula) que contiene uno o más electrones no apareados, siendo esta inestabilidad transitoria por lo que pueden ceder o captar electrones reestableciendo la paridad y por consiguiente la estabilidad⁴⁷⁻⁵⁰. Las Especies Activas de Oxígeno (EAO) son RL que se producen en presencia de metabolismo aeróbico; por su parte las EAN son RL derivados del metabolismo del Óxido Nítrico (NO) siendo un producto normal del metabolismo de las células endoteliales. El SRIS se caracteriza por la activación de determinadas rutas metabólicas, incluyendo las vías de la cicloxigenasa, lipoxigenasa y xantino oxidasa. Esto conlleva a la generación de EAO, tales como el Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y los radicales Superóxido (O_2^-) e Hidroxilo (OH^\cdot)^{4,46-58}.

En el paciente crítico se reconocen las siguientes fuentes de producción de EAO:

a) Cadena Respiratoria Mitocondrial la cual produce radicales O_2^- como un bioproducto del Oxígeno molecular (O_2) con la semi-ubiquinona.

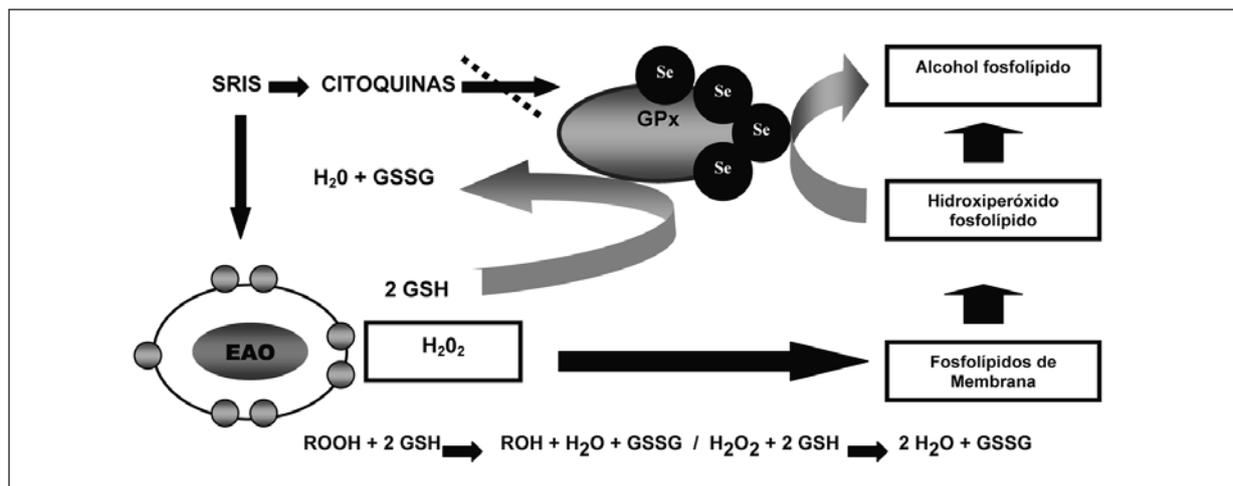


Fig. 2.—Funciones y mecanismos de acción propuestos para la GPx. El SRIS implica un desbalance oxidativo con generación de EAO (H_2O_2), las que producen una agresión tóxica de las membranas celulares. La GPx reduce los fosfolípidos oxidados de membrana celular hacia formas no tóxicas (alcohol fosfolípido). En forma concomitante, el GSH (scavenger de radicales libres) se oxida a GSSG, en una reacción catalizada por la GPx, constituyéndose de este modo en un sistema neutralizante de EAO. La enzima GPx es inhibida en la inflamación sistémica por acción inhibitoria de ciertas citoquinas. EAO: Especies Activas de Oxígeno; GPx: Glutación Peroxidasa; GSH: Glutación reducido; GSSG: Glutación oxidado; H_2O_2 : Peróxido de Hidrógeno; SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

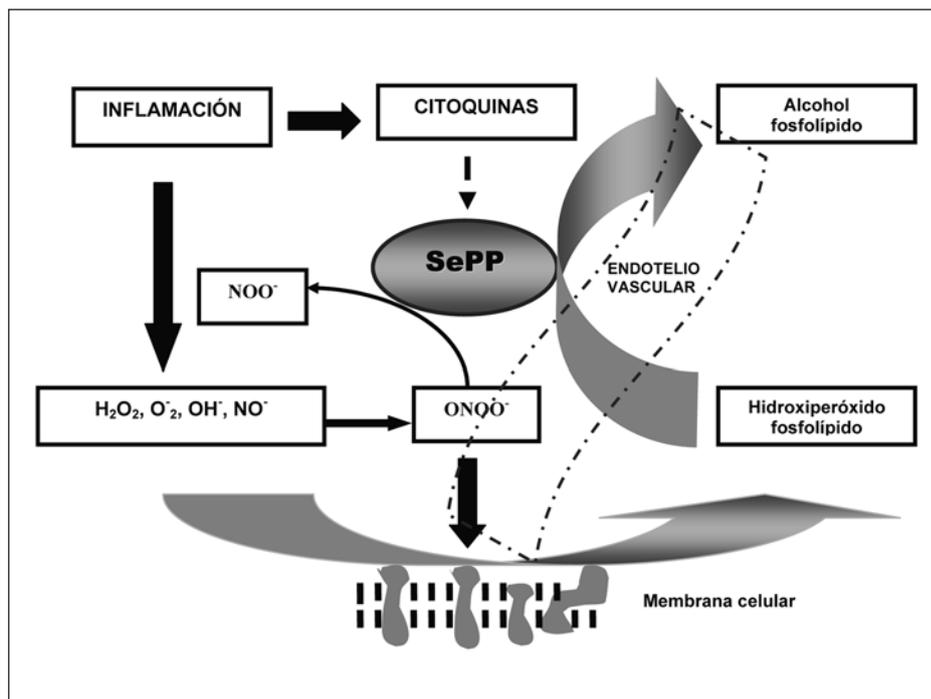


Fig. 3.—Funciones y mecanismos de regulación propuestos para la SePP durante los estados de inflamación sistémica. Modificado de Mostert V (referencia 28). La SePP es una selenoproteína extracelular que actúa como antioxidante asociada al endotelio vascular, protegiendo contra la toxicidad endotelial mediada por el ONOO⁻, una Especie Reactiva de Nitrógeno formada in vivo por la reacción del NO⁻ y el anión O₂⁻. In vitro ha sido demostrado que citoquinas pro y antiinflamatorias TNF α , INF- γ , IL-1 β y el TGF β inhiben la expresión de la SePP en la respuesta de fase aguda. TGF β : Factor de crecimiento β ; TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa; INF- γ : Interferón- γ ; IL-1 β : Interleuquina 1 β ; NO⁻: Monóxido de Nitrógeno; O₂⁻: Superóxido; ONOO⁻: Peroxinitrito; SePP: Selenoproteína P.

b) El sistema enzimático NADPH oxidasa de los neutrófilos y macrófagos; dicha enzima es activada produciendo O₂⁻ siendo éste el mecanismo generador de EAO predominante en los estados de sepsis severa.

c) La enzima Xantino oxidasa la cual es activada durante los estados de isquemia produciéndose la liberación masiva de O₂⁻ durante la fase de reperfusión.

d) Liberación de metales durante la lisis celular siendo amplificadores de la injuria oxidativa como cofactores de la conversión del H₂O₂ a OH⁻.

En condiciones fisiológicas el 1% de las EAO escapan al los mecanismos de defensa antioxidantes endógenos; este evento explica el fenómeno de lipoperoxidación, en parte responsable del proceso de envejecimiento. Los RL promueven la injuria oxidativa tisular mediante los procesos de peroxidación de los fosfolípidos de las membranas celulares, oxidación de proteínas, glúcidos y ácidos nucleicos así como por la inducción del fenómeno de apoptosis celular^{49,51,55}. Por otra parte, estudios recientes permiten afirmar que existe una directa relación entre el estrés oxidativo y la inducción de genes responsables de la respuesta proinflamatoria sistémica, incluyendo los genes del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), Interleuquina 1 (IL-1), IL-6 e IL-8 y la NO sintasa entre otros, los que son activados por el Factor de Transcripción Nuclear κ B (NF- κ B). La activación del NF- κ B es un evento clave en el desarrollo del SRIS; en efecto, el proceso de traslocación nuclear del NF- κ B es redox dependiente y está regulado por el cociente Glutación Oxidado/Glutación reducido (GSSG/

2GSH) principal par “buffer redox” intracelular^{46,58}. Algunos micronutrientes antioxidantes tales como el Selenio y las Vitaminas E y C son capaces de modular la activación del NF- κ B, induciendo una inhibición del mismo y limitando de este modo la respuesta inflamatoria^{56-57,59,60}. En tal sentido, Maehira y cols.⁵⁹ en un modelo experimental de células de hepatoma humano hallaron que el Selenio a niveles fisiológicos es capaz de inhibir la activación de la transcripción del NF- κ B; por su parte la reducción de Selenio en el medio de cultivo induce la síntesis hepática de Proteína C reactiva (PCR) durante la respuesta de fase aguda inducida por el TNF α . Asimismo, ha sido demostrado que el Selenio es capaz de modular la expresión inducida por el TNF α del ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular) y del VCAM-1 (molécula de adhesión vascular) sin interferir con la translocación del NF- κ B⁶¹.

Tal cual fuera extensamente demostrado, el fenómeno de stress oxidativo subyace al “continuum” evolutivo que caracteriza a los estados de SRIS - DOM. El estrés oxidativo se define por la concomitancia de dos fenómenos: a) disminución de los AOX endógenos, y b) agresión sistémica mediada por las EAO.

En el año 2002, Alonso y cols.⁶² demostraron en 20 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con criterios diagnósticos de SRIS que los mismos presentaban mayor estrés oxidativo con relación a los pacientes sin SRIS (n = 48). Asimismo, este grupo fue capaz de demostrar que en los pacientes que no sobreviven a la enfermedad crítica el stress oxidativo, la puntuación del score APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) III y los niveles

plasmáticos de marcadores de actividad leucocitaria fueron significativamente mayores en relación al grupo de sobrevivientes.

En el año 2003, Motoyama y cols.⁶³ demostraron que el estrés oxidativo juega un rol capital en el desarrollo de la DOM secundaria en aquellos pacientes con SRIS persistente. Este grupo demostró que en los pacientes con SRIS-DOM al ingreso hospitalario, los niveles del TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactant Substances*), un índice de estrés oxidativo son significativamente mayores con relación al grupo de pacientes con SRIS en ausencia de DOM ($2,3 \pm 0,9$ vs $1,9 \pm 0,6$ nmol/L, $p < .01$). Asimismo, se demostró que el porcentaje de incremento de los niveles de TBARS era significativamente mayor en los pacientes con SRIS persistente así como en los pacientes que evolucionaron a la DOM en relación a los que no presentaron DOM ($57,1\%$ vs $15,8\%$, $p < .001$).

En este contexto de injuria oxidativa característica de la enfermedad crítica se asiste a un estado de depleción de los distintos micronutrientes⁵⁵. Este fenómeno en parte es secundario al "capillary leakage" el que se caracteriza por hiperpermeabilidad capilar, un evento distintivo de la respuesta inflamatoria sistémica. Referente al Selenio y tal cual fuera analizado, su descenso obedece en parte a la fuga transcápilar de la SePP, su principal enzima transportadora plasmática¹³. Este fenómeno de redistribución de los diferentes AOX endógenos ha sido demostrada en un modelo experimental de ratas sometidas a injuria térmica mostrando una respuesta bifásica con incremento del Cobre y Zinc en el hígado y un incremento del Selenio renal⁶⁴.

Estado nutricional de Selenio en los estados de stress oxidativo. Selenio en la Respuesta Inflamatoria Sistémica

Los pacientes críticos con SRIS ingresados en Terapia Intensiva exhiben un descenso en los niveles séricos de Se, así como una disminución en la actividad de las selenoenzimas GPx y SePP; este hecho ha sido definitivamente probado en numerosas pesquisas clínicas y en modelos de experimentación animal. En tal sentido, Maehira y cols.³⁵ demostraron que luego de la inducción de una respuesta de fase aguda con la administración de lipopolisacárido (LPS) en ratas se produce un rápido descenso de los niveles plasmáticos y hepáticos de Selenio ($69,5\%$ y $81,6\%$, $p < .05$); esta reducción del Selenio guarda una relación inversa con el ascenso del reactante de fase aguda PCR. Por otra parte, este estudio demostró que el Selenio a nivel del músculo esquelético, riñones, pulmones, bazo y corazón se incrementa promedialmente en un 10%, lo cual traduce la redistribución del Selenio corporal previamente analizada.

Sandre y cols.⁶⁵ demostraron en ratas sometidas a injuria térmica no letal del 20% y 40% de la superficie corporal, la existencia de un descenso de los niveles

plasmáticos de Selenio, seleneoalbúmina y actividad GPx plasmática a las 6 horas de la injuria. Asimismo, este grupo fue capaz de demostrar la existencia de una relación directa entre la depleción del *status* nutricional de Selenio y la magnitud de la injuria.

Estos hallazgos referentes a la depleción de Selenio en la respuesta de fase aguda también han sido encontrados en diferentes grupos de pacientes críticos. En tal sentido, en 1990 Hawker y cols.³⁴ describieron al Selenio como un reactante negativo de fase aguda, habiendo constatado en pacientes críticos un descenso del 40 a 60% en los niveles de Selenio plasmático. En 1996, Berger y cols.³⁵ evaluaron los niveles de Selenio en 11 traumatizados críticos; en este pequeño grupo se encontró un incremento de las pérdidas renales asociada a un descenso del Selenio plasmático hasta el día 7 post-injuria con persistencia del balance negativo a pesar de la suplementación precoz de Selenio parenteral.

Posteriormente, en 1998 el grupo francés de Forceville y cols.³⁶ en 134 pacientes críticos con un aporte diario de 40 mg/L encontró un descenso del 40% en los niveles de selenio sérico; este hecho estuvo asociado a una mayor frecuencia de Neumonía asociada a la ventilación mecánica, DOM y mortalidad. La concentración sérica de Selenio al ingreso a la UCI era en valores promedios de $0,68 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/L}$, significativamente menor con relación a los controles normales ($p < ,0001$). El grado de esta deficiencia se correlacionó con la severidad del SRIS, traducida por la puntuación de los *scores* de severidad de la injuria APACHE II y SAPSS II. En tal sentido, los niveles séricos de Selenio fueron correlacionados en forma inversa con la mortalidad estableciéndose que cuando el nivel de Selenio sérico era inferior a $0,70$ $\mu\text{mol/L}$ ($n = 78$) la mortalidad era tres veces mayor en relación a un valor mayor ($> 0,70$ $\mu\text{mol/L}$, $n = 58$). Asimismo, en el grupo de pacientes con SRIS los niveles de Selenio permanecían bajos luego de 2 semanas de suplementación parenteral.

En los pacientes con falla renal crónica existe una depleción del *status* nutricional de Selenio, que se traduce por un descenso de los niveles plasmáticos así como por una disminución de la síntesis de GPx en las células epiteliales de los túbulos proximales. Zachara y cols.²⁶ en la falla renal crónica hallaron la existencia de una relación inversa entre los valores de azoemia y creatinemia con la actividad GPx plasmática. Por otra parte, en la falla renal aguda Berger y cols.⁶⁶ comunicaron que el uso de técnicas continuas de reemplazo renal contribuye a disminuir los niveles séricos de Selenio y otros micronutrientes, los que se pierden a nivel del ultrafiltrado. Por su parte, de acuerdo a los hallazgos de Wereszczynska-Siemiakowska y cols.²⁷ ha sido sugerido que la actividad GPx podría representar un nuevo marcador de severidad en la Pancreatitis aguda moderada severa. En el último año nuestro grupo^{67,68} evaluó a 16 pacientes críticos con SRIS ($n = 8$) y SIRS-DOM ($n = 8$) con score APACHE II promedio: 17 en los cuales se encontró que existe un

descenso significativo en los niveles séricos de Selenio y GPx (Selenemia: 63,25 y 59,88 µg/L; GPx 0,47 y 0,23 U/mL, respectivamente en ambos grupos); por su parte en una población de uruguayos sanos el Selenio sérico fue 79,55 ± 8,69 µg/L y la actividad GP x 0,72 ± 0,18 U/mL, existiendo un descenso significativo de ambos parámetros con relación a un grupo de voluntarios uruguayos sanos ($p = ,001$).

Evidencia actual sobre la suplementación de Selenio en pacientes críticos (tabla I)

En base a la evidencia actual, se puede afirmar que el daño oxidativo durante la enfermedad crítica puede ser modulado mediante una adecuada estrategia de soporte nutricional utilizando micronutrientes AOX. Sin embargo, estos micronutrientes AOX deberían ser

administrados precozmente con relación a la injuria, lo más precozmente posible con la finalidad de preservar la función celular ejerciendo un rol protector frente al daño oxidativo^{39,40,50,52,53}.

En términos teóricos, la administración de un AOX debería ser realizada de elección antes de que la injuria ocurra³⁹. La evidencia actual es aun insuficiente aunque de acuerdo a recientes investigaciones el uso de un único AOX y en especial la suplementación de Selenio por vía intravenosa estaría asociada a mejores resultados con una probable reducción de la mortalidad en la UCI^{39,69}.

Sin embargo múltiples preguntas están aun planteadas; interrogantes tales como la dosis óptima y el tiempo de administración quedan aún por ser definitivamente respondidas.

Hasta el momento actual se ha realizado diversos

Tabla I
Estudios clínicos randomizados (período 1998-2005) sobre suplementación parenteral de Selenio en poblaciones de pacientes críticos con SRIS

Autor	Características de la población estudiada	Suplementación	Resultados
Berger y cols. (1998) ⁷¹	Grandes quemados / % SCTQ >30; n = 20.	Selenito de sodio: 230 µg + Cu: 40,4 µmol + Zn: 406 µmol durante 8 días.	Reducción de Neumonía 1,9 ± 0,9 vs 3,1 ± 1,1, p < 0,05. Reducción de estadía en UCI y hospital (NS).
Porter y cols. (1999) ⁷³	Trauma grave con ISS ≥ 25; n = 18.	Selenito de sodio: 200 µg + Vitamina E: 1.200 U + 300 mg Vitamina C + N-acetilcisteína: 32 g durante 7 días.	Reducción de infecciones (8/18) y de DOM (0/9). Reducción de la estadía en UCI (31 vs 49 días, p < 0,05).
Angstwurm y cols. (1999) ⁷²	SRIS / Sepsis severa. APACHE II > 15; n = 42.	Selenito de sodio 500 µg día 1 + 250 µg 3 días y 125 µg 3 días continuando con 35 µg hasta día 15.	Reducción 3 veces en la incidencia de Insuficiencia Renal Aguda.
Berger y cols. (2001) ⁸⁰	Traumatizados; UCI quirúrgica; n = 32	Selenito de sodio: 500 µg solo o asociado a Zinc: 13 mg + α Tocoferol vs fórmula placebo.	Disminución precoz de la CAT. Sin aparente efecto clínico en la suplementación de micronutrientes.
Mishra y cols. (2005) ⁷⁶	SRIS/Pacientes con sepsis severa APACHE II > 15; n = 40.	Selenito de sodio (Se ⁺ n = 18) 6 µmol/día (3 días); 4 µmol/día (3 días) y 2 µmol/día (3 días) vs Selenito de sodio 0,4 µmol/día (Se ⁻ n = 22)	Se ⁺ : descenso al día 7 y día 14 del score SOFA. Mortalidad en Se ⁺ : 44% vs Se ⁻ : 50% (NS).
Angstwurm y cols. (2005) ⁷⁵	SRIS, Sepsis; APACHE III ≥ 70 24 horas por diagnóstico; n = 238.	Carga: 1.000 µg + infusión continua: 1.000 µg/día durante 14 días.	Se ⁺ : Reducción de la mortalidad a los 28 días (p = 0,049; OR: 0,56; IC: 0,32-1,00). En pacientes con shock séptico, APACHE III > 6 = 102 ó DOM con más de 3 disfunciones la reducción de la mortalidad fue mayor (p = 0,018, p = 0,040, p = 0,039, respectivamente).
Kazda y cols. (2005) ⁷⁴	UCI polivalente; n = 61.	Carga: 1.000 µg + infusión 500 mg/día durante 14 días.	Mejoría de los niveles de Selenio y GPx (p < 0,01). Mejoría de la hemodinamia; PAM > 70 mmHg más frecuente en el grupo suplementado (p < 0,01).

Abreviaturas: APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CAT: Capacidad Antioxidante Total; Cu: Cobre; DOM: Disfunción Orgánica Múltiple; GPx: Glutatión Peroxidasa; ISS: Injury Severity Score; NaCl: Cloruro de sodio; NS: No Significativo; PAM: Presión Arterial Media; SCTQ: Superficie Corporal Total Quemada; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Zn: Zinc.

estudios clínicos que han pesquisado los efectos de la suplementación con Selenio en diferentes grupos de pacientes críticos con RIS-DOM^{23,24}. En dichas pesquias, han sido utilizadas diferentes dosis de Selenio habiéndose demostrado la existencia de un amplio margen de seguridad con la administración de Selenio. Asimismo, se destaca la ausencia de elementos clínicos de toxicidad por Selenio cuando se han utilizado dosis inferiores a 1.000 mg/día durante un período de tiempo menor a 20 días, destacándose que un ingreso de Selenio de 3.000 mg/día durante varias semanas es capaz de alcanzar niveles tóxicos.

El Selenio puede ser suplementado por vía enteral o parenteral, bajo forma de Selenio orgánico (Se-met) o inorgánico: Selenito (SeO_3^{2-}) y ácido selenioso (H_2SeO_3). Existen diferencias fundamentales en el metabolismo de la Se-met y del Selenito; el conocimiento de las mismas tiene implicancias terapéuticas por lo que su conocimiento resulta de particular interés. El Selenio inorgánico puede ser utilizado para la síntesis de las selenoproteínas pero solamente la Se-met puede ser incorporada en las proteínas corporales. El Selenio inorgánico aportado es rápidamente reducido por el GSH a Selenio-Glutatión (GS-Se-GS) e incorporado al pool de Selenio bajo forma de Selenosulfuro o Selénido de Hidrógeno (H_2Se); este compuesto es de importancia fundamental, puesto que el mismo aporta el Selenio necesario para la síntesis de las selenoenzimas. Sin embargo, la administración de Se-met debe ser convertida inicialmente en Se-cis la cual es degradada a nivel hepático en serina y H_2Se ^{33,70} (fig. 1). Esto demuestra que el Selenio inorgánico está más fácil y rápidamente disponible para la síntesis de selenoenzimas, siendo éste un hecho de relevancia terapéutica.

En 1998, Berger y cols.⁷¹ publicaron los resultados de su estudio sobre los efectos de la reposición de una dieta enriquecida en elementos traza (Selenio asociado al aporte de Cobre y Zinc) con relación a una dieta *standard* de micronutrientes. La población de pacientes incluidos fueron quemados graves ($48\% \pm 17\%$ de superficie corporal total quemada promedio). El “*end point*” del estudio fue la incidencia de infección pulmonar. El número de infecciones se redujo desde 3.1 en el grupo control, con dieta *standard* en Se frente a 1.9 en el grupo con dieta suplementada con alta dosis de Se, Cobre y Zinc ($p < 0,05$).

En 1999, Angstwurm y cols.⁷² estudiaron los efectos del aporte de Selenio en un estudio controlado, prospectivo y randomizado que incluyó a 40 pacientes con score APACHE II inicial > 15 y SIRS. En dicho estudio, se compararon dos poblaciones de pacientes; una de ellas ($n = 19$) recibió un aporte *standard* de Se (grupo Se-) a través de Selenito de sodio ($35 \mu\text{g/d}$) durante 15 días. El segundo grupo ($n = 21$) recibió durante 15 días dosis decrecientes de Selenito de sodio por vía parenteral (grupo Se+). La estrategia de administración de Se fue la siguiente: $500 \mu\text{g}$ días 1-3, $250 \mu\text{g}$ días 4-6, $125 \mu\text{g}$ durante 3 días y posteriormente $35 \mu\text{g/día}$ hasta finalizar el período de observación. En los días 0, 3, 7 y 14 se

analizaron muestras de sangre determinándose la actividad GPx plasmática y el SE sérico. De acuerdo a los resultados obtenidos, los autores concluyen que el reemplazo de Se en los pacientes con SIRS o con sepsis severa parece mejorar la sobrevida mediante el incremento de la actividad antioxidante mediada por la actividad GPx. Asimismo, el aporte de Se muestra un rol protector sobre el riñón, disminuyendo la incidencia de disfunción renal que requiere hemodiálisis. La mortalidad en el grupo Se- fue del 52%, en tanto que la mortalidad en el grupo Se + $33,5\%$ ($p = 0,13$). Por otra parte la reducción de la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con los niveles de score APACHE II y APACHE III más elevados ($p = 0,053$).

En el mismo año Porter y cols.⁷³ reportaron los resultados sobre la incidencia de infección nosocomial en una población de pacientes politraumatizados graves ($n = 18$). Fueron estudiados dos grupos de pacientes; el grupo 1 o “antioxidante” ($n = 9$) recibía Selenio ($200 \mu\text{g/d}$) asociado a Vitamina C (300mg/d), Vitamina E (1.200UI/d) y N-acetilcisteína (32g/d); el grupo 2 ($n = 9$) recibía placebo. Durante el período de observación no se registró mortalidad en ninguno de los dos grupos. El número de complicaciones infecciosas en el grupo 1 fue de 5, en tanto que en el grupo 2 se registraron 18 complicaciones infecciosas nosocomiales. Por su parte, la estadía en la UCI fue de 49 días en el grupo control, en tanto que en el grupo 1 fue de 31 días ($p < 0,05$).

Kazda y cols.⁷⁴ en 60 pacientes críticos (control, $n = 35$, aporte diario: $30\text{-}60 \mu\text{g}$ de Selenio y grupo terapéutico, $n = 25$ suplementados con Selenito de sodio, $1.000 \mu\text{g}$ carga y $500 \mu\text{g/día}$ durante 14 días). Al finalizar el período de observación el grupo terapéutico evidenciaba un aumento significativo de los niveles plasmáticos de Selenio y GPx ($p < 0,01$) y de la Presión Arterial Media (PAM) $> 70 \text{mmHg}$ ($p < 0,01$).

El estudio multicéntrico alemán SIC (*Selenium in Intensive Care*) liderado por Angstwurm y cols.⁷⁵ enroló 238 pacientes con sepsis severa / shock séptico y score APACHE III > 70 . En el grupo terapéutico (Selenito de sodio: $1.000 \mu\text{g}$ carga y luego perfusión de $1.000 \mu\text{g/d}$ durante 14 días) se evidenció una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días del 14,3% con relación al grupo control ($p = 0,049$); siendo mayor el descenso de la mortalidad en los pacientes con shock séptico y Coagulación Intravascular Diseminada (CID), así como en los pacientes con más de 3 disfunciones o con los mayores niveles de puntuación del score APACHE III, por otra parte el uso de Selenito de sodio a altas dosis fue seguro y poco costoso.

Mishra y cols.⁷⁶ evaluaron los efectos del uso de Selenio sobre los parámetros de estrés oxidativo y la mortalidad en una población de pacientes sépticos con APACHE II > 15 . Los pacientes enrolados fueron randomizados para recibir dosis decrecientes y consecutivas de Selenio intravenoso (grupo terapéutico, $n = 18$; $6,4$ y $2 \mu\text{mol/día}$) vs dosis estándar de $0,4 \mu\text{mol/día}$ (grupo control, $n = 22$). Los niveles de Selenio y GPx sérica au-

mentaron significativamente el día 3 y 7 en el grupo terapéutico; sin embargo no existieron diferencias entre ambos grupos en los niveles de F2 isoprostanos al día 14 ni en la mortalidad a los 28 días (Se⁺ 44% y Se⁻ 50%, NS).

En 1998 Yamaguchi y cols.⁷⁷ estudiaron en la neuroinjuria vascular los posibles efectos neuroprotectivos del Ebselen, un compuesto selenorgánico con actividad antioxidante "GPx like". En 300 pacientes con stroke isquémico (159 tratados con Ebselen y 149 con placebo) el grupo tratado con Ebselen presentó un mejor pronóstico al mes de la injuria con relación al grupo placebo ($p = ,023$) siendo significativa esta mejoría cuando el tratamiento con Ebselen fue iniciado en las primeras 24 horas de evolución del stroke. Por su parte, Saito y cols.⁷⁸ evaluaron en un estudio multicéntrico los efectos del Ebselen en la Hemorragia Subaracnoidea grado II-IV de Hunt y Hess.

Debido a la importancia del Selenio como cofactor de la 5' deiodinasa, ha sido postulado que el déficit del *status* nutricional de Selenio en la enfermedad crítica contribuye al descenso de los niveles de T3 en dichos pacientes. En tal sentido, Angstwurm y cols.³¹ han evaluado los efectos de la suplementación con Selenio sobre el metabolismo tiroideo en pacientes con sepsis severa. En 41 pacientes con sepsis severa y score APACHE II > 15, n = 21 recibieron dosis decrecientes de Selenito de sodio *vs* placebo. Los resultados de este estudio permiten concluir que los niveles de TSH, T3 y T4 se normalizan en el curso evolutivo de la enfermedad crítica independientemente del aporte y de los niveles séricos de Selenio³¹.

Ozturk y cols.⁷⁹ reportaron el rol protector del tratamiento previo con Selenio sobre la lipoperoxidación del epitelio de la mucosa intestinal y sobre el fenómeno de la traslocación bacteriana en ratas sometidas a isquemia reperfusión. En efecto, este grupo demostró la ausencia de injuria ileal y de traslocación bacteriana asociada a injuria oxidativa por isquemia reperfusión en ratas pretratadas con Selenato de sodio intraperitoneal⁷⁹.

Análisis de las recomendaciones actuales sobre la suplementación de Selenio durante la enfermedad crítica

Berger & Shenkin⁸⁰ en el año 2001, sugirieron un aporte de Selenio de 100 µg/día en pacientes críticos, en tanto que en los pacientes grandes quemados dicho aporte debería ser superior (375 µg/día).

En el año 2003, las Guías Canadienses⁸¹ sobre soporte nutricional en pacientes críticos en ventilación mecánica destacaron la ausencia de evidencia suficiente para recomendar el uso intravenoso de Selenio solo o asociado a otros AOX en pacientes críticos⁸¹. Posteriormente, en el año 2005, el mismo grupo canadiense de Dhaliwal & Heyland⁸² mantiene idéntica recomendación.

En el año 2004, Heyland y cols.⁶⁹ publicaron los resultados del meta-análisis que incluyó un total de 11 estudios, n = 886, con estrictos criterios de inclusión,

correcta randomización y *end points* de relevancia. El número de pacientes en los estudios incluidos en este meta-análisis fue pequeño, a excepción del trabajo de Nathens y cols.⁸³ (n = 595). Asimismo, el universo de pacientes incluidos fue heterogéneo comprendiendo entidades clínicas diversas tales como pancreatitis, quemados graves, neuroinjuria, y otros cuadros de SRIS. El análisis crítico de los resultados de este meta-análisis permite concluir que la administración de AOX por vía parenteral se asocia a una reducción significativa de la mortalidad [RR, 0,65, 95% IC 0,44-0,97, $p = 0,03$]. Por otra parte, la reducción de la mortalidad con el uso de un único AOX [RR 0,52, 95% IC 0,27-0,98, $p = 0,04$] no puede ser atribuida a la disminución de las complicaciones infecciosas señalando Heyland y cols.⁶⁹ el posible rol protector de los AOX sobre la disfunción de los diferentes órganos y sistemas. La suplementación con Selenio, solo o en combinación con otros AOX puede asociarse a una reducción no significativa de la mortalidad [RR 0,59; 95% IC 0,32-0,98, $p = 0,09$] comportándose este micronutriente como la piedra angular en la estrategia de repleción antioxidante en el paciente crítico⁶⁹.

Por su parte, en su reciente revisión sobre la evidencia actual del soporte nutricional en el estrés oxidativo, Berger⁵⁰ repasa sus tres estudios clínicos sobre suplementación con Selenio, Cobre y Zinc *vs* placebo en pacientes quemados críticos. En los mismos la dosis de Selenio utilizada ha aumentado desde 300 a 450 µg/día en las tres etapas en tanto que la duración de la suplementación también se ha incrementado desde 8 a 14 días para los pacientes con una superficie corporal quemada (SCQ) inferior al 60%, siendo de 21 días cuando la SCQ es mayor.

La revisión de Cochrane⁸⁴ concluye que la evidencia actual es insuficiente para recomendar la suplementación con Selenio o Ebselen en los pacientes críticos, destacándose los defectos metodológicos de los ensayos clínicos analizados. Respecto a la mortalidad, cuatro estudios analizados no muestran diferencias significativas en la mortalidad [RR 0,52, 95% IC 0,20-1,34].

Las Guías de la ASPEN⁸⁵ del año 2001, en pacientes quemados críticos adultos establecen que no está definido el uso de rutina de nutrientes AOX, siendo ésta una recomendación grado B. Por su parte, las Guías de la ESPEN⁸⁶ publicadas recientemente recomiendan en el subgrupo de pacientes quemados críticos un aporte de una dosis diaria mayor de Selenio, Cobre y Zinc en relación a la dosis estándar de estos tres micronutrientes (recomendación grado A).

Aspectos farmacológicos de la suplementación de Selenio en pacientes críticos

El Selenio puede ser administrado mediante dos formulaciones diferentes: inorgánico (Selenito o ácido selenioso) y orgánico (Se-met y Se-cis). El Selenio utilizado en dosis supranutricionales (> 200 µg/día) en

los ensayos clínicos analizados ha sido administrado por vía parenteral, no existiendo estudios que comparen los efectos de la suplementación por la vía enteral vs parenteral. Tal cual fuera previamente expresado, en los pacientes críticos han sido utilizadas dos fórmulas inorgánicas de Selenio; ellas son el Selenito de sodio y el ácido selenioso.

El estudio inicial del grupo alemán de Angstwurm & Gaertner⁷², utilizó dosis decrecientes de Selenito de sodio (535 µg/día los primeros 3 días, 285 µg/día por 3 días, 155 µg/día 3 días y por último 35 µg/día hasta finalizar el ensayo). Años más tarde, el mismo grupo ha utilizado una dosis idéntica a la utilizada en el protocolo original de Zimmerman (1998); en efecto, en el estudio multicéntrico *Selenium in Intensive Care* se administró una dosis diaria de Selenito de sodio de 1.000 µg/día en bomba de infusión continua durante 24 horas y por un período de 14 días precedida de una dosis carga el día 1 de 1.000 µg, destacándose que esta dosis no se asoció con la aparición de toxicidad atribuible a Selenio.

En el meta-análisis de Heyland y cols.⁶⁹ se afirma que la dosis de Selenio asociada con una reducción de la mortalidad en pacientes críticos debe ser de 500 - 1.000 mg/día, n = 131 [RR 0,52; 95% CI; 0,24-1,14; p = 0,10].

En nuestro país, nuestro grupo ha administrado en una muestra de pacientes críticos con SRIS, una dosis carga de 2.000 µg de ácido selenioso en 4 horas continuando con 1.600 µg/día en infusión continua durante 10 días. El análisis preliminar de los resultados de esta pequeña muestra de 18 pacientes, permite concluir que el uso de esta dosis permite optimizar y maximizar la actividad plasmática de la GPx, obteniéndose niveles estables de actividad GPx a las 72 horas con un valor medio en el entorno de 110 µg/L; así mismo los niveles séricos de Selenio se mantienen distantes de valores considerados tóxicos. Por lo tanto, podemos afirmar que esta dosis ha demostrado ser segura, no habiéndose constatado efectos colaterales atribuibles a toxicidad por Selenio (datos no publicados). Los datos existentes sobre toxicidad por Selenio se sustentan en datos epidemiológicos sobre exposición crónica y toxicidad accidental así como en observaciones individuales, no habiéndose reportado datos sobre toxicidad por Selenio en pacientes críticos. Puede ser afirmado que una dosis diaria de 5 µg/kg/día de Selenio carece de toxicidad, en tanto que la dosis letal media es de 1,5-6,0 µg/kg peso.

El riesgo del uso de altas dosis de un AOX es el efecto prooxidante del mismo. En efecto, Terada y cols.⁸⁷ estudiaron el efecto prooxidante del Selenio en cultivos de células endoteliales tratadas con selenito, selenato y selenometionina; este trabajo experimental reveló que el Selenito es capaz de generar EAO provocando daño celular endotelial en presencia de grupos sulfhidrilos tales como el GSH. En términos teóricos, el daño citotóxico causado por el excesivo aporte de Selenio es secundario a la injuria oxidativa del

H₂Se cuya molécula se oxida no pudiendo ser excretada o exhalada post-metilación.

Conclusiones

El Selenio es un micronutriente que ilustra el concepto de nutracéutico y la necesidad de cambiar paradigmas en Nutrición clínica. En la actualidad es ampliamente reconocido el rol antioxidante del Selenio como cofactor de numerosas selenoenzimas, en particular la GPx y la SePP. Por otra parte el Selenio cumple un rol biológico trascendental como agente anticarcinostático y elemento clave en la función reproductiva y la fertilidad del hombre así como dentro del sistema endócrino. Asimismo, el Selenio constituye un micronutriente necesario para el sistema inmune con una reconocida función protectora de la infección viral. Durante la enfermedad crítica caracterizada por una condición inflamatoria con estrés oxidativo, los niveles séricos de Selenio y de las selenoenzimas GPx y SePP se reducen precozmente, existiendo una relación inversa entre estos eventos y la mortalidad. En los últimos años, se han sucedido múltiples ensayos clínicos que han estudiado los efectos de la suplementación de Selenio parenteral; dichas investigaciones han utilizado dosis variables de Selenio y sus resultados en términos de *end points* de relevancia tales como mortalidad, infecciones y días de ventilación mecánica y estadía hospitalaria no han sido concluyentes. Es por ello que la evidencia actual no permite realizar recomendaciones definitivas. En la actualidad son necesarios nuevos estudios clínicos, prospectivos, multicéntricos y metodológicamente correctos con la finalidad de definir el verdadero rol de la suplementación de Selenio en los pacientes críticos con Respuesta Inflamatoria Sistemática y Disfunción Orgánica Múltiple.

Agradecimientos

Financiado por:

- Comisión Sectorial para la Investigación Científica —CSIC— Universidad de la República (UDE-LaR), Convocatoria 2004.
- Fondo Clemente Estable, Dirección de Ciencia, Tecnología y Desarrollo para la Innovación Científica. Proyecto 10.072, 2004. Ministerio de Educación y Cultura de Uruguay.

Referencias

1. Kaim W. & Schwedersky B: Biological functions of the non-metallic inorganic elements. En: Kaim W (Ed) *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry Of Life*. NY, John Wiley 1994; 318-9.
2. Korlhe J, Brigelius-Flohé R, Bock A, Gaertner R, Meyer O, Flohé L: Selenium in biology. *Biol Chem* 2000; 381:849-864.
3. Dodig S. & Cepelak I: The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm* 2004; 54:261-76.
4. Forceville X: Selenium and the free electron. *Intensive Care Med* 2001; 27:16-8.

5. Demling RH. & De Blassé MA: Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin* 1995; 11:651-73.
6. Shenkin A. & Allwood MC: Trace elements and vitamins in adult intravenous nutrition. En: Rombeau JL & Rolandelli RH (Eds) *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition*, 3ª Ed. Saunders, Philadelphia 2001: 60-79.
7. Herr DL: Trace elements. En: *Nutrition in critical care*. Zaloga G (Ed). Mosby, St Louis; 1994; 261-76.
8. Neve J: New approaches to assess selenium status and requirement. *Nut Rev* 2000; 58:363.
9. Rayman MP: The importance of selenium to human health. *The Lancet* 2000; 356:233-41.
10. Néve J: Selenium as a nutraceutical: how to conciliate physiological and supranutritional effects for an essential trace element. *Current Opinion in Nutrition and Metabolic care* 2002; 5:659-63.
11. Prelack K. & Sheridan RL: Micronutrient supplementation in the critically ill patient: strategies for clinical practice. *J Trauma* 2001; 51:601-20.
12. Shenkin A: Micronutrients in the severely –injured patient. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:451-6.
13. Shenkin A: The key role of micronutrients. *Clin Nutr* 2006; 25:1-13.
14. Schwarz K. & Foltz CM: Selenium is an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Amer Chem Soc* 1957; 79:3292.
15. Schwarz K: Carácter esencial funciones metabólicas del Selenio. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, 1976; 60:745-57.
16. Burk RF: Selenium: recent clinical advances. *Current Opinion in Gastroenterology* 2001; 17:162-6.
17. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF: Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:829-34.
18. Reid ME, Stratton MS, Lilico AJ y cols.: A report of high dose selenium supplementation: response and toxicities. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 18:69-74.
19. Hardy G. & Hardy I: Selenium: The Se-XY nutraceutical. *Nutrition* 2004; 20:590-3.
20. Schomburg L, Schweizer U, Kehrle J: Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:1988-95.
21. Burk RF & Hill KE: Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:215-35.
22. Ají-Michael P & Vincent JL: The importance of being Selenium. *Crit Care Med* 1998; 26:1478-9.
23. Geoghean M, McAuley D, Eaton S, Powell-Tuck J: Selenium in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:136-41.
24. Angstwurm MWA. & Gaertner R: Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:233-8.
25. Venardos K, Harrison G, Headrick J, Perkins A: Effects of dietary selenium on glutathione Peroxidase and thioredoxin reductase activity and recovery from cardiac ischemia-reperfusion. *J Trace Elements Med Biol* 2004; 18:81-8.
26. Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitijs J, Wasowicz W: Selenium and Glutathione Peroxidase in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 17:291-9.
27. Wereszczynska-Siemiakowska U, Mroczko B, Siemiakowski A, Szmitkowski M, Borawska M, Kosel J: The importance of Interleukin 18, Glutathione Peroxidase and Selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49:642-50.
28. Mostert V: Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 433-8.
29. Flohé L, Andressen JR, Brigelius-Flohé R, Maiorino M, Ursini F: Selenium, the element of the moon in life on earth. *IUBMB Life* 2000; 49:411-20.
30. Berger MM, Reymond MJ, Shenkin A y cols.: Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis: a placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2001; 27:91-100.
31. Angstwurm MWA, Schopohl J, Gaertner R: Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151:47-54.
32. Koehrlé J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE: Selenium, the thyroid and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26:944-84.
33. Klein EA: Selenium: epidemiology and basic science. *Journal of Urology* 2004; 171:S50-S53.
34. Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ: Effects of acute illness on selenium status. *Crit Care Med* 1990; 18:442-46.
35. Berger MM, Cavadini C, Chioloro R y cols.: Cooper, Selenium, and Zinc status and balances after major trauma. *J Trauma* 1996; 40:103.
36. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P: Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1536-44.
37. Maehira F, Luyo GA, Miyagi I y cols.: Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clin Chem Acta* 2002; 316:137-46.
38. Forceville X. & Vitoux D: Nutrition et sepsis. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 1999; 13:177-86.
39. Berger MM: Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005; 24:172-83.
40. Berger MM. & Chioloro R: Apport d'antioxydants en réanimation: pourquoi, lesquels, avec quels objectifs? *Réanimation* 2001; 10:527-34.
41. Berger MM, Cavadini C, Bart A: Selenium losses in 10 burn patients. *Clin Nutr* 1992; 11:75-82.
42. Duffield AJ, Thomson CD, Hill KE, Williams S: An estimation of selenium requirements for New Zealanders. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:896-903.
43. Gartner R, Albrich W, Angstwurm WA: The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *BioFactors* 2001; 14:199-204.
44. Opal SM: Selenium replacement in severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:2042-3.
45. Brown KM, Pickard K, Nicol F, Beckett GJ, Duthie GG, Arthur JR: Effects of organic and inorganic selenium supplementation on selenoenzyme activity in blood lymphocytes, granulocytes, platelets and erythrocytes. *Clinical Science* 2000; 98: 593-9.
46. Lovat R. & Preiser JC: Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:266-70.
47. Beck MA, Levander OA, Handy J: Oxidative stress mediated by trace elements. *J Nutr* 2003; 133:1463S-1467S.
48. Zazzo JF: Oxidative stress during acute inflammatory and critical states: implications for clinical practice. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2002; 16:268-74.
49. Víctor VM, Rocha M, Esplugues JV, De la Fuente M: Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11:3141-58.
50. Berger MM: Manipulations nutritionnelles du stress oxydant: état des connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2006; 20:48-53.
51. Goodyear-Bruch C. & Pierce JD: Oxidative stress in critically ill patients. *American Journal of Critical Care* 2002; 11:543-51.
52. Fontaine E, Barnoud D, Schwebel C, Leverve X: Place des anti-oxydants dans la nutrition du patients septique. *Réanimation* 2002; 11:411-20.
53. Bulger EM. & Maier RV: Antioxidants in critical illness. *Arch Surg* 2001; 136:1201-7.
54. Coleman NA: Antioxidants in critical care medicine. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2001; 10:183-8.
55. Cutteridge JM, Mitchell J: Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999; 179:99-110.
56. Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W: Antioxidants status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25:180-5.
57. Crimi E, Sica V, Williams-Ignaro S y cols.: The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radical Biology & Medicine* 2006; 40:398-406.

58. Roth E, Manhart N, Wessner B: Assessing the antioxidant status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:161-8.
59. Maehira F, Miyagi I, Eguchi Y: Selenium regulates transcription factor NF- κ B activation during the acute phase reaction. *Clin Chem Acta* 2003; 334:163-71.
60. Holmes-McNary M: Nuclear factor kappa B signaling in catabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:255-63.
61. Zhang F, Yu W, Hargrove JL y cols.: inhibition of TNF- α induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. *Atherosclerosis* 2002; 161:381-6.
62. Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, Carbonell LF: Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:11782-6.
63. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H: Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:1048-52.
64. Agay D, Anderson RD, Sandre C y cols.: Alterations of antioxidant trace elements (Zn, Se, Cu) and related metalloenzymes in plasma and tissues following burn injury in rats. *Burns* 2005; 31:336-71.
65. Sandre C, Agay D, Ducros V y cols.: Early evolution of Selenium status and oxidative stress parameters in rat models of thermal injury. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 17:313-8.
66. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP y cols.: Cooper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:410-6.
67. Manzanares W, Torre MH, Biestro A y cols.: Serum Selenium concentration and Glutathione Peroxidase activity in Systemic Inflammatory Response and Multiple Organ Dysfunction Syndromes. *Metal ions in Biology and Medicine* 2006; 9:535-9.
68. Manzanares W, Torre MH, Biestro A, Mañay N, Pittini G, Facchin G: Selenium concentration and Glutathione Peroxidase activity in Systemic Inflammatory Response. *Revista Brasileira de Medicina* 2006; 63:144.
69. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM: Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31:327-37.
70. Schrauzer GN: Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr* 2000; 130:1653-6.
71. Berger MM, Spertini F, Shenkin C y cols.: Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double blind, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:365-71.
72. Angstwurm MA, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R: Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:1807-13.
73. Porter JM, Ivatury RR, Azimuddin K, Swami R: Antioxidant Therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surgeon* 1999; 65:478-83.
74. Kazda A, Brodska H, Valenta J y cols.: Selenium and its substitution in critically ill patients. *Crit Care* 2006; S79-86.
75. Angstwurm MWA & Gaertner R: Selenium substitution in patients with severe sepsis as useful additive? Preliminary results of the SIC study. *Intensive Care Med* 2005; 31:84.
76. Mishra V, Baines M, Perry S y cols.: Selenium supplementation and outcome in septic ICU patients. *Clin Chem Acta* 2005; 355 (Supl.):S45-S46.
77. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K y cols.: Ebselen in acute ischemic stroke: a controlled, double blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* 1998; 29:12-7.
78. Saito I, Asano T, Sano K y cols.: Neuroprotective effect of an antioxidant Ebselen in patients with delayed neurological deficits after aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 1998; 42:269-77.
79. Otzurk C, Avlan D, Cinel I y cols.: Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia reperfusion model. *Pharmacol Res* 2002; 46:171-5.
80. Berger MM, Baines M, Chioloro RL, Wardle CA, Cayeux C, Shenkin A: Influence of early trace element and vitamin E supplements on antioxidant status after major trauma: a controlled trial. *Nutr Res* 2001; 21:41-54.
81. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P and the Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. *JPEN* 2003; 27:355-73.
82. Dhaliwal R. & Heyland DK: Nutrition and infection in the Intensive Care Unit: what does the evidence show? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:461-267.
83. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ y cols.: Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236:814-22.
84. Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T: Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:1-19.
85. ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. *JPEN* 2002; 26, Supl. 1:S88-S90.
86. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP y cols.: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25:210-23.
87. Terada A, Yoshida M, Seko Y y cols.: Active oxygen species generation and cellular damage by additives of parenteral preparations: selenium and sulfhydryl compounds. *Nutrition* 1999; 15:651-5.

Original

Registro de la nutrición parenteral domiciliaria en España de los años 2004 y 2005 (Grupo NADYA-SENPE)

C. Cuerda*, L. Parón*, M. Planas, C. Gómez Candela, N. Virgili, J. M. Moreno, P. Gomez Enterría, M. A. Penacho, A. Pérez de la Cruz, L. M. Luengo, A. Zapata, C. Garde, L. Gómez, C. Pedrón, R. M. Parés, D. A. De Luis, B. Cánovas y grupo NADYA-SENPE

*Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Comunicar los resultados obtenidos en el registro de Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) del grupo NADYA-SENPE en los años 2004-2005.

Material y métodos: Recopilación de los datos del nuevo registro "on-line" de NPD del grupo NADYA-SENPE en el período 2004-2005.

Resultados: Durante el año 2004 se registraron 70 pacientes con NPD (23 hombres y 47 mujeres) pertenecientes a 14 centros hospitalarios. La edad media de los pacientes mayores de 14 años fue de $53,7 \pm 14,87$ años (m \pm DS) y de $6 \pm 2,83$ años para los menores de 14 años. La enfermedad de base más frecuente fue la neoplasia (24%) seguida de la isquemia mesentérica (19%). Los catéteres más utilizados fueron los tunelizados (75%). Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter, con una tasa de 0,98 infecciones/10³ días. El tiempo de soporte nutricional fue superior a dos años en el 69% de los casos. El suministro de las soluciones de NPD y del material fungible fue proporcionado por las farmacias hospitalarias en el 81% y el 83%, respectivamente. El 54% de los pacientes presentaban un nivel de actividad normal. En la mayoría de los pacientes la causa de finalización de la NPD fue la transición a la dieta oral (41%), o el fallecimiento (28%).

Durante el año 2005 se registraron 79 pacientes con NPD (33 hombres y 46 mujeres), pertenecientes a 14 centros hospitalarios. La edad media de los mayores de 14 años fue de $52,39 \pm 14,21$ años y de $6,5 \pm 5,21$ años para los menores de 14 años. La enfermedad de base más frecuente fue la neoplasia (22%), seguida de la isquemia mesentérica (15%). El 63% de los pacientes utilizaron catéteres tunelizados. Las complicaciones más frecuentes

SPANISH REGISTRY OF HOME-BASED PARENTERAL NUTRITION FOR THE YEARS 2004 AND 2005 (NADYA-SENPE GROUP)

Abstract

Objective: To report the results of the Home Parenteral Nutrition (HPN) registry of the NADYA-SENPE working group of the years 2004 and 2005.

Material and methods: We summarized the data of the new on-line HPN registry of the NADYA-SENPE group for the period 2004-2005.

Results: During the year 2004, 70 HPN-patients (23 males and 47 females) were registered from 14 hospitals. Mean age of adults was $53,7 \pm 14,87$ years (m \pm SD) and $6 \pm 2,83$ years for those younger than 14 years. The most frequent etiologies of the intestinal failure were neoplasia (24%) and mesenteric ischaemia (19%). Tunnelled catheters were used in 75% of the patients. The catheter-related infections were the most frequent complications, with a rate of 0,98 episodes/10³ days. In 69% of the cases the nutritional support was maintained for more than 2 years. HPN solutions and disposables were supplied by the hospital pharmacy in 81% and 83%, respectively. Up to 54% of the patients had a normal activity level. The most frequent reasons to end HPN treatment were the transition to oral intake (41%), or exitus (28%).

During the year 2005, 79 patients (33 males and 46 females) were registered from 14 hospitals. Mean age of adults was $52,39 \pm 14,21$ years and $6,5 \pm 5,21$ years for those younger than 14 yrs. The most frequent etiologies of the intestinal failure were neoplasia (22%), and mesenteric ischaemia (15%). Tunnelled catheters were used in 63% of the patients. The catheter-related infections were the most frequent complications, with a rate of 1,14 episodes/10³ days. In 51% of the cases the nutritional support was maintained for more than 2 years. HPN solutions and disposables were supplied by the hospital pharmacy in 76% and 81%, respectively. Up to 50% of the patients had a normal activity level. The most frequent reasons to end HPN treatment were the transition to oral/enteral feeding (41%) and exitus (31%).

Correspondencia: Cristina Cuerda.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.
E-mail: mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

Recibido: 9-III-2007.
Aceptado: 30-III-2007.

fueron las sépticas relacionadas con el catéter (1,14 infecciones/10³ días). El tiempo de soporte nutricional fue mayor a dos años en un 51% de los pacientes. El suministro de las soluciones de NPD y del fungible fue en el hospital en el 76% y 81%, respectivamente. El nivel de actividad de los pacientes con NPD fue normal en el 50%. Los motivos más frecuentes de finalización del tratamiento fueron la transición a dieta oral/ enteral (41%) y el fallecimiento (31%).

Conclusiones: Hemos observado un ligero descenso en el número de pacientes registrados con NPD durante el período 2004-2005, posiblemente en relación con el cambio del registro. Las características generales de los pacientes son similares a las de años anteriores. Se aprecia un aumento en la tasa de complicaciones sépticas relacionadas con el catéter en el año 2005.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:307-12)

Palabras clave: *Nutrición parenteral domiciliaria. Registro anual. Grupo NADYA.*

Introducción

Desde la creación del grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) hace 15 años, uno de sus principales propósitos fue la creación de un registro de pacientes tratados con nutrición artificial domiciliaria (NAD)¹.

Este registro es voluntario e incluye pacientes que reciben nutrición enteral domiciliaria (NED) y nutrición parenteral domiciliaria (NPD), con datos de prevalencia y complicaciones de dichos tratamientos. A pesar de su gran utilidad, con el paso del tiempo se fueron observando algunas deficiencias en el mismo: no se adaptaba a la Ley de Protección de Datos, obligaba a rellenar los datos al finalizar el año, no existía memoria de los episodios de un año a otro, era muy extenso y tenía limitaciones para la explotación estadística de los datos.

Por este motivo el grupo NADYA decidió modificar el registro de pacientes en octubre del año 2005 con el formato actual que aparece en su página web, www.nadya-senpe.com.

En este artículo presentamos los datos del registro de NPD de los años 2004 y 2005 con su nuevo formato.

Material y métodos

A través de la página web cada investigador tiene acceso al registro para introducir los datos de sus pacientes, previa identificación con su clave de acceso y contraseña. El registro actual tiene un archivo XLM con la información personal de cada paciente (nombre y apellido, fecha de nacimiento, n° de historia clínica, etcétera) y una base de datos SQL ubicada en el servidor de NADYA con el resto de la información. En el caso del registro de NPD los campos son: fecha de inicio de la nutrición, tipo de nutrición, diagnóstico, mo-

Conclusiones: We have observed a mild decrease in the number of HPN patients registered in the period 2004-2005, probably related to the change of the registry. The characteristics of the patients are similar to previous years. We have observed an increase in the septic catheter-related complications in the year 2005.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:307-12)

Key words: *Home-based parenteral nutrition. Annual registry. NADYA group.*

tivo de indicación, nivel de actividad, grado de autonomía, suministro del producto y del fungible, vía de acceso, complicaciones, fecha y motivo de finalización del episodio, y si el paciente es candidato a trasplante intestinal.

La estadística se realizó con los datos recogidos en el registro de NPD acotando la fecha desde el 1 de enero al 31 de diciembre de cada año.

Resultados

Registro de NPD del año 2004:

En el año 2004 se registraron 70 pacientes con NPD (47 mujeres y 23 hombres) pertenecientes a 14 centros hospitalarios. La edad media de los pacientes mayores de 14 años fue de $53,7 \pm 14,87$ años ($m \pm DS$) y de $6 \pm 2,83$ años para los menores de 14 años ($n = 3$ pacientes). La distribución por edades se muestra en la figura 1.

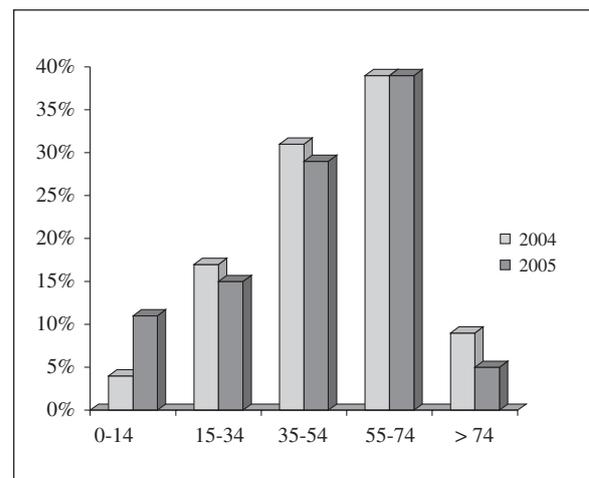


Fig. 1.—Distribución por edades de los pacientes con NPD en los años 2004 y 2005.

El 47% de los pacientes (n = 33) conservaban la ingesta oral de alimentos y el 4% (n = 3) recibían nutrición enteral complementaria.

La enfermedad de base que motivó el inicio de la NPD con mayor frecuencia fue la neoplasia (24%) y la isquemia mesentérica (19%) (fig. 2). El motivo de la indicación de la NPD fue: síndrome de intestino corto 39%, obstrucción intestinal 24%, malabsorción 24%, fístula 11% y otros 1%.

Sólo el 16% de los pacientes (n = 11) fueron considerados por sus médicos candidatos a trasplante de intestino.

El 76% de los pacientes utilizaron catéteres venosos tunelizados para la infusión de la nutrición parenteral y el 24% catéteres venosos implantados.

Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter, con una tasa de 0,98 infecciones/10³ días, seguidas de las metabólicas y las no sépticas relacionadas con el catéter, con una tasa de 0,16/10³ días (fig. 3).

El tiempo de soporte nutricional fue mayor a dos años en un 69% de los pacientes y entre uno y dos años en un 23% (fig. 4).

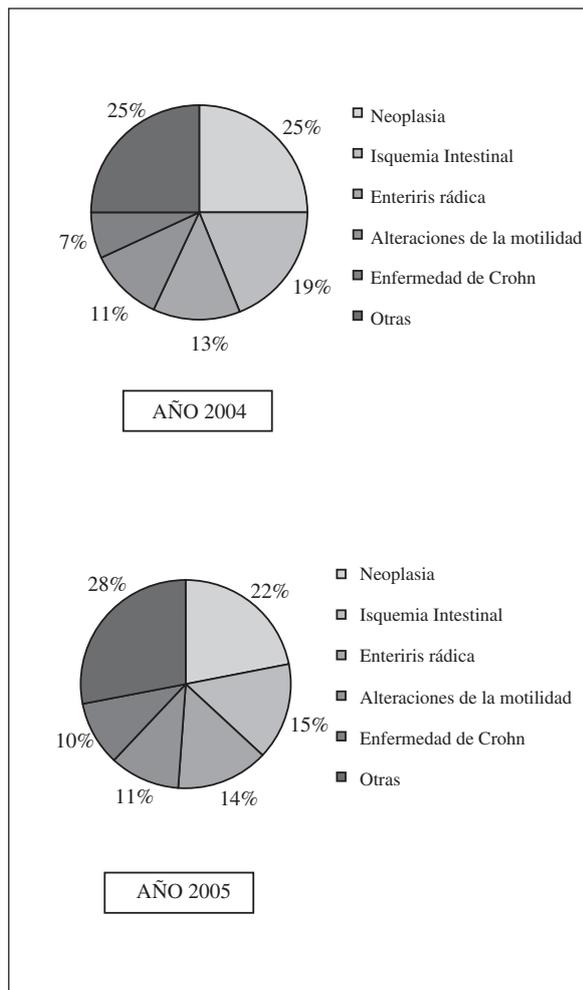


Fig. 2.—Enfermedad de base de los pacientes con NPD.

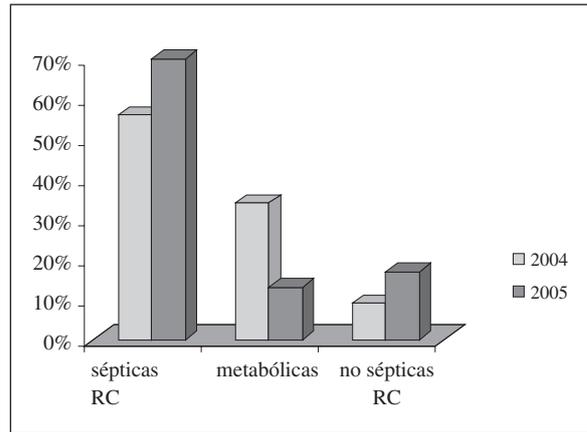


Fig. 3.—Complicaciones asociadas a la NPD de los años 2004 y 2005.

El suministro de las soluciones de NPD fue proporcionado por el hospital en el 81% de los casos y por una empresa comercial en el 17%. El material fungible fue proporcionado en un 83% por el hospital y en un 17% por atención primaria.

La mayoría de los pacientes eran independientes para las actividades de la vida diaria y presentaban un nivel de actividad normal (figs. 5 y 6).

Los motivos de finalización de la NPD fueron la transición a la alimentación oral (41%), muerte (38%) y otras causas (21%).

Registro de NPD del año 2005

En el año 2005 se registraron 79 pacientes con NPD (46 mujeres y 33 hombres), pertenecientes a 14 centros hospitalarios. La edad media de los pacientes mayores de 14 años fue de 52,39 ± 14,21 años y de 6,5 ± 5,21 para los menores de 14 años (n = 9 pacientes). La distribución por edades se muestra en la figura 1.

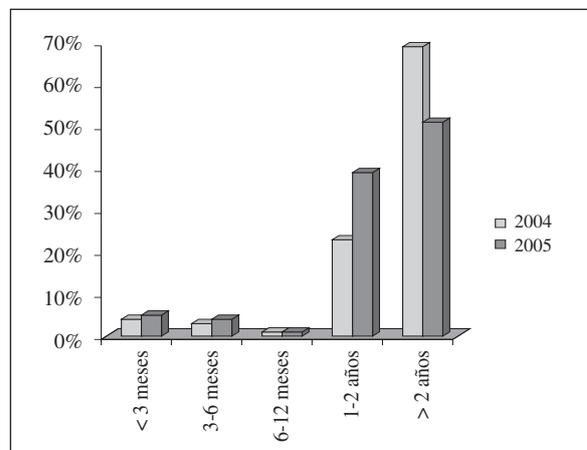


Fig. 4.—Duración del tratamiento con NPD en los pacientes durante los años 2004 y 2005.

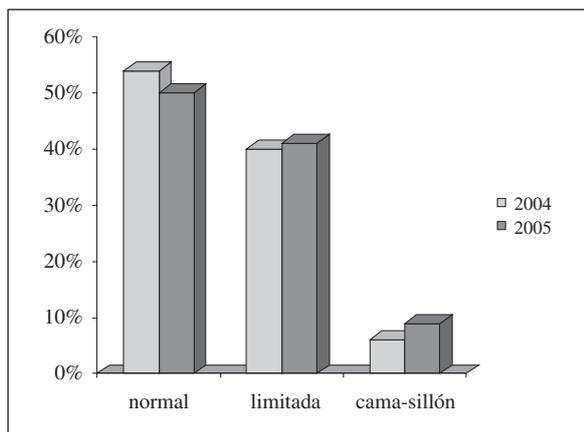


Fig. 5.—Nivel de actividad de los pacientes con NPD durante el 2004 y 2005.

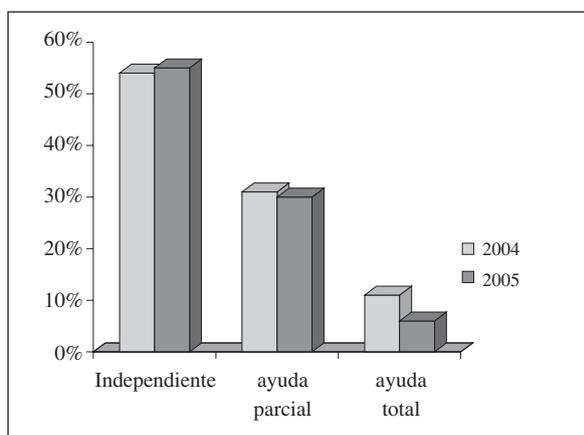


Fig. 6.—Grado de autonomía en pacientes con NPD durante el 2004 y 2005.

El 45% de los pacientes (n = 36) conservaban la ingesta oral de alimentos y el 9% (n = 7 pacientes) recibían nutrición enteral complementaria.

La enfermedad de base más frecuente fue la neoplasia (22%) y la isquemia mesentérica (15%) (fig. 2). El motivo de indicación de la NPD fue: síndrome de intestino corto 44%, obstrucción intestinal 22%, malabsorción 22%, fístula 6% y otros 5%.

El 20% de los pacientes fueron considerados por sus médicos candidatos potenciales a trasplante de intestino.

El 63% de los pacientes utilizaron catéteres tunelizados y el 37% catéteres implantados.

Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter, con una tasa de 1,14 infecciones/10³ días, las no sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,27/10³ días y las metabólicas (fig. 3).

El tiempo de soporte nutricional fue superior a dos años en un 51% de los pacientes y entre uno y dos años en un 39% (fig. 4).

Las soluciones de NPD fueron suministradas por el hospital en el 76% de los casos y en el 21% por la empresa comercial. El material fungible fue proporcionado en el 81% de los casos por el hospital y en el 19% por atención primaria.

La mayoría de los pacientes eran independientes para las actividades de la vida diaria y presentaban un nivel de actividad normal (figs. 5 y 6).

Los motivos de finalización fueron: paso a dieta oral /enteral en un 41%, muerte 31% y otras causas 28%.

Discusión

La atención del paciente en su domicilio es una práctica en continuo crecimiento por las ventajas que comporta, no sólo para el paciente y su familia (menor posibilidad de presentar complicaciones relacionadas con la estancia hospitalaria y posibilidad de permanecer en un entorno familiar más confortable), sino también para el Sistema Nacional de Salud en general (mayor disponibilidad de camas hospitalarias y menor coste del tratamiento)².

La NPD consiste en la administración de nutrientes por vía intravenosa en el propio domicilio del paciente. Desde su inicio a finales de los años 60 en los EE.UU. y con posterioridad en los países europeos, esta modalidad de soporte nutricional ha experimentado un continuo crecimiento.

Desde la creación del grupo de trabajo NADYA-SENPE hace 15 años disponemos en nuestro país de un registro de los pacientes tratados con NAD³. Gracias a la colaboración de las diferentes Unidades de Nutrición Clínica, conocemos muchos datos sobre la utilización de la NPD en España, que se han ido publicando periódicamente en forma de registros anuales⁴⁻¹⁰. En el año 2005 el grupo NADYA consideró necesaria la modificación del registro, principalmente para adaptarlo a la Ley de Protección de Datos (LO 15/99, de 13 de diciembre).

Gracias a estos registros sabemos que el número de pacientes tratados con NPD en nuestro país ha ido creciendo¹¹, alcanzando en el año 2003 la cifra de 83 pacientes registrados¹⁰. El leve descenso de pacientes registrados en el período 2004-2005 creemos que puede deberse a los inconvenientes creados por el cambio del registro y que habrá que esperar a los años siguientes para ver si continúa la tendencia creciente de años anteriores. No obstante, la prevalencia de la utilización de la NPD en nuestro país en los últimos 5 años ha sido de aproximadamente 2 casos/10⁶ habitantes (2,15 en el 2003 y 1,79 en el 2005). Aunque desconocemos la representatividad real de los datos de nuestro registro, los profesionales involucrados en el cuidado de estos enfermos creemos que son datos bastante cercanos a la realidad. Asumiendo una representatividad del registro del 80%, la prevalencia real sería de 2,5 pacientes por millón. El hecho de que no exista una legislación sobre la NPD en nuestro país dificulta el co-

nocimiento real de la cifra de pacientes tratados, ya que con el vacío legal existente, cualquier centro hospitalario puede enviar a su domicilio pacientes con este tratamiento¹².

De cualquier forma esta prevalencia es inferior a la media europea (4 pacientes/millón)¹³ y muy inferior a la de otros países de nuestro entorno. En una encuesta realizada en el año 2005 en Italia con una representatividad del 80%, la prevalencia de utilización de NPD fue de 25,3 casos/ 10⁶ hab. (real de 31,7 casos/ 10⁶ hab.)¹⁴. En Dinamarca, datos recientemente publicados correspondientes al período 1996-2001 muestran una prevalencia de 19,2 casos/10⁶ hab.¹⁵. En el registro británico del 2005 la prevalencia en adultos fue de 11,1/10⁶ hab. en todo el Reino Unido (Gales 5,4 a Escocia 14,6) y la prevalencia corregida de 12,3 casos/millón¹⁶.

Estas diferencias respecto a otros países europeos se deben no sólo al tipo de pacientes en que se indica la NPD (menor prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal en España, diferencias culturales en el tratamiento del paciente oncológico terminal) sino también a un menor desarrollo de esta modalidad de tratamiento en nuestro país. La falta de regulación de este tratamiento en nuestro país y de unas guías de práctica clínica dificultan la aplicación de este soporte nutricional fuera de los hospitales en muchos casos. Esto queda también reflejado en la concentración de la mayoría de los pacientes registrados en los grandes hospitales de Madrid y Barcelona (80%).

En el año 2005 hemos observado un aumento del número de pacientes pediátricos registrados respecto a años anteriores, debido a la participación de un mayor número de centros.

Los pacientes candidatos al tratamiento con NPD son aquellos que presentan fallo intestinal. Aunque globalmente los pacientes con patología benigna siguen siendo los más numerosos en nuestro registro, hemos ido observando un aumento creciente de los pacientes con neoplasia (en su mayoría con tratamiento paliativo), que constituye de forma individual la enfermedad de base más frecuente que motivó el inicio de la NPD en el período 2004-2005, seguida de la isquemia intestinal y la enteritis radica. Existen también notables diferencias en este aspecto respecto a otros países. En el registro danés la enfermedad de base más frecuente fue la enfermedad inflamatoria intestinal con el 34% de los casos, seguida del cáncer (26%)¹⁵. En la encuesta italiana del 2005 la indicación más frecuente fue el cancer¹⁴. En el registro británico las enfermedades de base más frecuentes fueron la enfermedad inflamatoria intestinal (30,3%), isquemia (19,2%), enteritis radica (3,5%) y la pseudoobstrucción (10,4%); mientras que el cáncer sólo representó un 6,7%¹⁶.

Respecto a la indicación más frecuente de la NPD, en nuestra serie al igual que en otros registros fue el síndrome de intestino corto¹⁶.

El tipo de catéter más utilizado en nuestra serie fue el tunelizado, si bien los catéteres implantados consti-

tuyeron un 25-30%. En la serie británica la utilización de catéteres implantados es inferior al 4% probablemente debido al escaso número de pacientes con cáncer tratados con NPD¹⁶.

Las complicaciones más frecuentes de nuestros pacientes fueron las sépticas relacionadas con el catéter. Gracias al nuevo registro es posible conocer la tasa de infecciones por días de utilización del catéter, habiendo observado un aumento de la misma en el 2005 en relación al 2004, si bien dichas cifras son similares a las de otras series¹⁷.

Nuestra tasa de complicaciones no sépticas relacionadas con el catéter (principalmente trombosis) nos parece elevada en relación con otras series como la danesa (0,02 por catéter y año) y será motivo de estudio dentro del grupo de cara a establecer cuál es la práctica clínica actual de prevención de la misma (anticoagulación vs no anticoagulación).

Al igual que en la serie británica, la mayoría de nuestros pacientes tenían una actividad física normal y eran autónomos para las actividades de la vida diaria¹⁶. Estos datos son importantes para determinar la calidad de vida de los pacientes. Los cuestionarios de calidad de vida deberan formar parte de la evaluación periódica de estos pacientes y en este sentido el grupo NADYA ha venido trabajando en los últimos anos¹⁸. Probablemente sea ésta una de las explicaciones del bajo número de pacientes que fueron considerados por sus médicos candidatos a trasplante intestinal. Recientemente, el grupo europeo de NAD (HAN-ESPEN) ha publicado los resultados de una encuesta multicéntrica sobre la indicación del trasplante intestinal en los pacientes con NPD, en la que sólo el 15,7% de los adultos y el 34,3% de los niños con patología benigna fueron considerados por sus médicos candidatos a trasplante intestinal¹⁹.

En la mayoría de nuestros pacientes el suministro de las bolsas de NP y del material fungible corrió a cargo de las farmacias hospitalarias. Esto contrasta también con otros países europeos, por ejemplo en el registro británico en el 84-97% de los casos estaban involucradas las empresas de *homecare*¹⁶.

El registro de NPD del grupo NADYA recogido de forma voluntaria gracias a la colaboración de las diferentes Unidades de Nutrición Clínica de nuestros hospitales continúa siendo la única forma de conocer la práctica de la NPD en nuestro país. Las reuniones mantenidas periódicamente por los miembros de este grupo han servido para establecer protocolos de actuación como el manejo de las infecciones del cateter²⁰ o el de la enfermedad metabólica osea²¹. El próximo objetivo de nuestro grupo será la elaboración de una guía de práctica clínica para la NPD que intente homogeneizar la práctica de este tratamiento en nuestro país.

Agradecimientos

Agradecemos por su colaboración a todos los miembros del grupo NADYA-SENPE y a B. Braun S.A. por su ayuda en el mantenimiento del registro.

Referencias

1. Gómez Candela C, De Cos AI, Vázquez C y cols.: Grupo de Trabajo Nacional en Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria. NADYA. *Nutr Hosp* 1995; 10(5):258-63.
2. Marshall JK, Gadowsky SL, Childs A, Armstrong D: Economic Analysis of home vs hospital-based parenteral nutrition in Ontario, Canada. *JPEN* 2005; 29:2666-9.
3. De Cos AI, Gómez Candela C y grupo NADYA: Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA). Nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 1995; 10(5):252-7.
4. Gómez Candela C, De Cos AI y grupo NADYA: Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1994. Grupo NADYA. *Nutr Hosp* 1997; 12(1):20-7.
5. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C y cols.: Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1995. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1998; 13(3):144-52.
6. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C y cols.: Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1996. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1999; 14(4):145-52.
7. Planas M, Castellá M, León M y cols.: Nutrición parenteral domiciliaria (NPD): registro NADYA. Año 2000. *Nutr Hosp* 2003; 18(1):29-33.
8. Planas M, Castellá M, Moreno JM y cols.: Registro Nacional de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) del año 2001. *Nutr Hosp* 2004; 19(3):139-43.
9. Moreno JM, Planas M, Lecha M y cols.: Registro Nacional de la nutrición parenteral domiciliaria del año 2002. *Nutr Hosp* 2005; 20(4):249-53.
10. Moreno JM, Planas M, De Cos AI y cols.: Registro Nacional de la Nutrición Parenteral Domiciliaria del año 2003. *Nutr Hosp* 2006; 21(2):127-31.
11. Moreno JM, Cuerda C, Planas M y cols.: Trends in adult home parenteral nutrition in Spain. 1992-2003. *Nutr Hosp* 2006; 21:617-21.
12. Moreno JM, Shaffer J, Staun M y cols.: Survey on legislation and funding of home artificial nutrition in different European countries. *Clin Nutr* 2001; 20(2):117-23.
13. Van Gossum A, Bakker H, Bozzetti F y cols.: Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. *Clin Nutr* 1999; 18:135-140.
14. Pironi L, Candusso M, Biondo A y cols.: Prevalence of home artificial nutrition in Italy in 2005: a survey by the Italian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (SINPE). *Clin Nutr* 2007; 26:123-32.
15. Ugur A, Marashdeh BH, Gottschalck I, Brobech Mortensen P, Staun M, Bekker Jeppesen P: Home parenteral nutrition in Denmark in the period from 1996 to 2001. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(4):401-7.
16. Jones B, Holden C, Dalzell M, Micklewright A, Glencorse C: Annual BANS Report. Artificial Nutrition Support in the UK 2005. A report by the BANS, a comité of BAPEN. www.bapen.org.uk.
17. Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL: Home parenteral nutrition: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997; 1:1-59.
18. Wanden-Berghe C, Nolasco A, Sanz-Valero J, Planas M, Rodríguez T, Cuerda C: Quality of life related with health in patients with domiciliary nutritional treatment. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2006; 1: 157-8. <http://intl.elsevierhealth.com/journals/espen>.
19. Pironi L, Hebuterne X, Van Gossum A y cols.: Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7):1633-43.
20. Cuerda C, Bretón I, Bonada A, Planas M y grupo NADYA: Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. *Rev Clin Esp* 2005; 205(8):386-91.
21. Gómez Enterría P, Laborda L, Martínez C y grupo NADYA: Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la osteopatía metabólica en el enfermo con nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2007; 22(3):333-9.

Original

Hábitos alimentarios, estado nutricional y estilos de vida en una población de mujeres menopáusicas españolas

N. Úbeda, M. Basagoiti, E. Alonso-Aperte y G. Varela-Moreiras

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad CEU San Pablo. Madrid.

Resumen

Objetivo: Conocer la dieta y los hábitos alimentarios, a partir de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, de una muestra de 1.218 mujeres españolas en estado de menopausia-perimenopausia y edades comprendidas entre 40 y 77 años, procedentes de todas las Comunidades Autónomas.

Resultados: La dieta de la muestra de estudio es equivalente a la dieta media de la población española, destacando los productos lácteos, que son consumidos en mayor cantidad por las mujeres participantes (aproximadamente 4 raciones/día). La ingesta energética, de proteínas y de colesterol es elevada, así como de la mayoría de vitaminas y minerales. Únicamente se han encontrado ingestas deficitarias moderadas para el ácido fólico y la vitamina D.

Las mujeres de mayor edad (> 60 años) consumen menos alimentos del grupo de huevos, dulces y azúcar y varios y, por tanto, de lípidos y colesterol, aunque también de vitamina D. Un IMC elevado (IMC > 25; 61% de la población) está asociado con un mayor consumo de carnes, pescados y huevos y, por tanto, de energía. Una dieta más adecuada (mayor consumo de lácteos, frutas, verduras, legumbres, cereales y pescados) está asociada a un estilo de vida más saludable (no fumar, practicar ejercicio físico) y a la ingesta de alimentos fortificados (52,7% de la muestra total) y suplementos vitamínicos y minerales (22,8% de la muestra total), aun cuando el aporte de los micronutrientes es suficiente a través de la dieta habitual.

Conclusiones: En conjunto, la dieta de nuestra población de estudio se adecúa a los patrones de dieta saludable y actividad física, reflejo de la preocupación por la salud de la mujer en la etapa de la menopausia.

(Nutr Hosp. 2007;22:313-21)

Palabras clave: *Hábitos alimentarios. Estilos de vida. Menopausia.*

Correspondencia: Natalia Úbeda Martín.

Directora de la Sección de Nutrición Humana y Dietética.
Dpto. Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos.
Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo CEU.
Ctra. Boadilla del Monte, km. 5,300.
28668 Madrid
E-mail: nubeda@ceu.es

Recibido: 11-VII-2006.

Aceptado: 1-IX-2006.

DIETARY FOOD HABITS, NUTRITIONAL STATUS AND LIFESTYLE IN MENOPAUSAL WOMEN IN SPAIN

Abstract

Aim: To analyse the diet and the dietary food habits in a sample of 1,218 Spanish women, aged 40 to 77 years, in the menopausal or perimenopausal condition. Women were recruited nationwide and the diet was assessed using a food frequency questionnaire.

Results: Diet in our population group was close to the representative dietary habits of the Spanish population, except for dairy products. These were highly consumed (approximately 4 servings/day) by menopausal women. Energy, protein and cholesterol intakes, as well as most vitamins and mineral intakes, were very high, as compared to recommended dietary allowances. We only found marginal deficient intakes for folate and vitamin D.

Women over 60 years consume less eggs, sweets, sugar and miscellany, and therefore less lipids and cholesterol, as well as vitamin D, than younger women. A high rate (61%) of overweight and obesity (BMI > 25) was present in our population group and was associated with a higher intake of meat, fish and eggs, as well as energy. A healthier diet (high intake of dairy products, fresh vegetables, fruits, legumes, cereals and fish) was associated with a healthier lifestyle (no smoking, physical exercise) and the use of fortified foods and vitamin/mineral supplements. A high percentage of women regularly consumed fortified food (52,7%) and micronutrient supplements (22,8%) although diets provided enough vitamins and minerals.

Conclusion: Diet in our study group is in accordance to healthy dietary habits and physical activity recommendations. This is probably due to a greater concern for health in women close to the menopause condition.

(Nutr Hosp. 2007;22:313-21)

Key words: *Dietary food habits. Lifestyle. Menopause.*

Introducción

La menopausia es un estado fisiológico de la mujer determinado por el cese de la secreción ovárica de estrógenos y progestágenos, lo que da lugar a la desaparición del sangrado menstrual junto a la aparición de un conjunto de modificaciones fisiológicas que afectan fundamentalmente al aparato urogenital, sistema cardiovascular, óseo y tejido adiposo. Afecta a todas las mujeres como parte del proceso natural de envejecimiento, apareciendo a una edad que, en España, se sitúa alrededor de los 51 años, con un espectro que va de los 48 a los 54 años¹.

Sin embargo, la menopausia puede llegar a convertirse en una situación patológica. Son característicos de esta etapa determinados síntomas como las "sofocaciones", caracterizadas por la ruboración extrema de la piel, la irritabilidad y la ansiedad, cuyas consecuencias psíquicas y físicas pueden hacer necesaria una intervención concreta. También está perfectamente documentado que una mujer en situación de menopausia presenta un mayor riesgo de obesidad, debido a los cambios que se producen en la composición del organismo, en el sentido de que aumenta el porcentaje graso y la distribución del tejido adiposo con mayor acumulación en la zona abdominal, a la vez que disminuye la masa magra muscular y tejido óseo. Igualmente, se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, cáncer de mama y diabetes².

En diferentes grupos poblacionales se ha demostrado que la dieta cobra especial relevancia en la prevención de las mencionadas complicaciones. En este sentido, podemos afirmar que el fomento de una alimentación sana y equilibrada durante toda la vida es la mejor prevención posible, así como también constituye un tratamiento eficaz en el momento de la menopausia.

En la bibliografía consultada no hemos encontrado ningún estudio en nuestro país cuyo objetivo se refiera a conocer el consumo de alimentos, hábitos alimentarios y estilos de vida de mujeres en estado de menopausia, salvo un estudio realizado por Sánchez-Muñiz y cols. (2003)³, en el que se analiza la dieta de 14 monjas de clausura en situación de menopausia.

Por todo ello, el objetivo del presente estudio era conocer cómo repercute dicha situación fisiológica especial en la dieta de una muestra amplia de mujeres pertenecientes a las diferentes Comunidades Autónomas españolas.

Sujetos y métodos

La muestra estuvo constituida por 1.218 mujeres voluntarias pertenecientes a todas las Comunidades Autónomas españolas. Las voluntarias se reclutaron a través de la red de consultas privadas de ginecología, gracias a la colaboración de los Laboratorios EFFIK, S.A. La tabla I muestra la procedencia de las mujeres participantes.

Desarrollo y estructura del cuestionario

El cuestionario desarrollado por nuestro equipo, consta de diferentes apartados. Comienza con una introducción donde se presenta información sobre algunas de las posibles alteraciones y cambios fisiológicos que supone la menopausia en la mujer, subrayándose en todo momento la importancia de la nutrición en esta etapa de la vida e indicando que el fomento de una alimentación equilibrada durante toda la vida es la mejor forma de prevención posible.

A continuación, además de las instrucciones para cumplimentar el cuestionario y un espacio para la identidad, se incluyen una serie de apartados como: aspectos sociodemográficos, edad, peso y altura (con los que se calculó el índice de masa corporal (IMC), situación de perimenopausia o menopausia diagnosticada, tratamiento hormonal sustitutivo (THS), consumo de tabaco, actividad física (minutos de paseo al día, horas de tareas domésticas al día, tipo y horas de deporte a la semana), consumo de alimentos enriquecidos (tipo, cantidad y frecuencia) y consumo de suplementos vitamínicos o minerales (marca y frecuencia).

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA), por su parte, constaba de un total de 74 preguntas divididos en: 21 para el desayuno, 28 para la comida y cena, 9 para picar entre horas y 16 para bebidas.

Tabla I
Características sociodemográficas de la población

	Zona					Tipo de residencia		
	Norte	Sur	Centro	Este	Canarias	Rural	Semiurbana	Urbana
Tamaño de la muestra	255	193	379	317	74	163	216	839
	20,9%	15,9%	31,1%	26,0%	6,1%	13,4%	17,7%	68,9%

La muestra total se dividió en 5 zonas geográficas: Norte, Sur, Centro, Este y Canarias, de acuerdo con el número de respuestas obtenidas en el estudio. De esta manera, a la zona norte pertenecían Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, La Rioja y Aragón. La zona sur estaba formada por Extremadura y Andalucía. La zona centro la constituían Castilla y León, Madrid y Castilla-La Mancha. La zona este estaba formada por Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia e Islas Baleares. Igualmente, formaron parte de la muestra total mujeres tanto del ámbito rural, como semiurbano y urbano.

Distribución del cuestionario para el estudio de la dieta

Una vez elaborado el cuestionario, se distribuyó contando con la colaboración de visitadores médicos y ginecólogos de las distintas zonas. Los cuestionarios fueron entregados a las pacientes que acudían a consulta privada, éstas cumplimentaban el cuestionario y lo remitían. Existía siempre un teléfono de consulta o aclaración permanente de dudas para cumplimentar el cuestionario. Para el procesamiento de los datos se utilizó una base de datos Access que previamente habíamos elaborado de manera específica para este estudio.

Elaboración de consejos dietéticos

Al introducir los datos de cada cuestionario debidamente cumplimentado, se generaron unos consejos dietéticos totalmente personalizados en función de lo contestado, que las mujeres posteriormente recibieron por correo postal.

Valoración dietética

Todos los alimentos incluidos en el cuestionario se agruparon siguiendo el criterio utilizado por las Tablas de Composición de Alimentos (TCA) de Moreiras y cols. (2003)⁴, formando de esta manera, 13 grupos de alimentos: cereales y derivados; leche y derivados lácteos; huevos; dulces y azúcar; grasas¹; verduras y hortalizas; legumbres; fruta fresca; frutos secos; carne y derivados cárnicos; pescado; varios² y bebidas alcohólicas. Para la estimación cuantitativa se utilizaron las raciones estándar propuestas por Alcoriz y cols. (1990)⁵ y De Cos y cols. (1991)⁶. La transformación de los alimentos a energía y nutrientes ingeridos, igualmente se realizó con las TCA de Moreiras y cols. (2003). Posteriormente, se calculó el porcentaje de adecuación de la ingesta nutricional a las Ingestas Recomendadas (IR) para la población española de mujeres entre 50 y 59 años (rango de edad mayoritario en nuestra población, 504 mujeres, y al que le corresponde la edad media).

Análisis estadístico

Para el estudio estadístico se utilizó el programa Statgraphics versión 4.0 y Systat versión 5.0 para Windows. Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar. Para comparar las medias de las distintas variables se aplicó el análisis de la varianza (ANOVA) de un factor, y posteriormente el test de Tukey con el fin de detectar diferencias estadísticas entre los grupos concretos de estudio.

¹ Grasas: mantequillas y margarinas.

² Varios: platos precocinados, sandwiches, bocadillos, pizzas, patatas chips, pincho de tortilla.

Resultados

La edad media de la muestra total fue $52,2 \pm 14,3$ años (40-77) y el IMC de $27 \pm 4,6$ kg/m² (18,3-51,6). La población mostró hábitos de estilos de vida diferentes según lo especificado en la tabla II. La influencia de estos parámetros fue evaluada para observar posibles diferencias en los hábitos alimentarios.

Estudio de la dieta

En primer lugar, se estudió el patrón de consumo de alimentos de las mujeres con menopausia diagnosticada y se comparó con aquellas en estado de perimenopausia, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Debido a ello, los resultados y discusión de los mismos se hacen para el conjunto de la muestra.

El consumo de alimentos, expresando en gramos/día o raciones/día se muestra en la tabla III.

Tabla II
Menopausia y estilos de vida de la población

Parámetro	Presencia	Ausencia
Estado de menopausia diagnosticada	79%	21%
Tratamiento hormonal	45%	55%
Hábito tabáquico (>10 cigarrillos)	21%	79%
Consumo de alimentos enriquecidos	52,7%	47,3%
Consumo de suplementos vitamínicos y minerales	22,8%	87,2%
Actividad física superior a 2 horas	80%	20%

Tabla III
Consumo de alimentos en el total de la muestra

Grupo de alimentos	Media \pm desviación estándar (g/d)	Raciones/día aproximadas
Cereales y derivados	225,7 \pm 130,6	4,4
Leche y derivados lácteos	632,7 \pm 387,1	3,9
Verduras y hortalizas	343,2 \pm 211,3	1,9
Fruta	345,2 \pm 348,1	2,1
Carnes y derivados	134,2 \pm 77,1	1
Pescados	121,8 \pm 81,7	0,7
Huevos	33,1 \pm 23,9	0,3
Legumbres	91,3 \pm 59,1	1,1
Frutos secos	3,9 \pm 7,5	0,1
Dulces y azúcar	32,3 \pm 36,7	1,3
Grasas	7,4 \pm 15,2	0,4
Bebidas alcohólicas	80,6 \pm 118,5	0,7
Bebidas no alcohólicas	879,5 \pm 25,3	4,4
Varios	27,4 \pm 37,1	0,2

Cuando analizamos la influencia de los factores sociodemográficos, antropométricos y de estilos de vida en el consumo de alimentos se obtuvieron los siguientes resultados (tablas IV y V):

En relación a la edad, las mujeres más jóvenes (edad 40 a 50 años) consumen cantidades significativamente mayores de dulces y azúcar y varios en comparación con las más mayores. Éstas, a su vez, consumen significativamente menos huevos que edades más jóvenes.

El presentar un IMC > 40 se asocia significativamente con un mayor consumo de carnes y derivados, pescados, huevos y varios. Por el contrario, mujeres obesas pero con menor IMC (30-40) consumen menos dulces y azúcar y bebidas alcohólicas que aquellas con IMC en normalidad (20-24,9). De igual manera, mujeres con sobrepeso (IMC 25-29,9) ingieren menos cereales y frutos secos.

Existe un mayor consumo de verduras y hortalizas en mujeres cuya residencia es de tipo urbana, comparado con el medio suburbano y rural.

El tabaquismo (mujeres que fuman más de 10 cigarrillos/día) está asociado con un mayor consumo de bebidas alcohólicas y varios. Por el contrario, las mujeres no fumadoras consumen más productos lácteos, verduras y hortalizas y legumbres.

Un menor tiempo de actividad física (< 2 horas/día) está relacionado con una mayor ingesta de bebidas alcohólicas. En el otro sentido, una mayor actividad física (> 2 h/d) conlleva un consumo más elevado de verduras y hortalizas, así como de legumbres.

Las mujeres que consumen de manera habitual alimentos enriquecidos presentan, además, una ingesta significativamente mayor de cereales y derivados, lácteos, legumbres, fruta, frutos secos y dulces y azúcar. Sin embargo, las mujeres que no los toman consumen menos bebidas alcohólicas.

Mujeres que consumen frecuentemente suplementos vitamínicos y minerales consumen, además, una cantidad significativamente mayor de cereales y derivados, fruta, verduras y hortalizas y pescado.

Estudio nutricional

La ingesta de alimentos se transformó a energía y nutrientes. Los resultados se muestran en la tabla VI.

Podemos observar que no existen ingestas deficitarias a excepción del ácido fólico, la vitamina D y la vitamina E, cuya ingesta se encuentra por debajo de las recomendaciones. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la ingesta real de vitamina E supera la estimada ya que también habría que considerar la que procede de los aceites culinarios. Si consideramos el consumo medio de aceite culinario en España [33,4 g/de aceite de oliva; 9,3 g/d de aceite de girasol y 4,1 g/día de otros aceites (maíz, soja, etc)], según los datos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA; 2003)⁷, nos proporcionaría 11,7 mg diarios de vitamina E adicionales. Si, además, consideramos que aproximadamente un 25% del aceite culinario para la fritura se desecha, dicha cantidad se

Tabla IV
Consumo de alimentos en función de la edad y el índice de masa corporal

	Edad (años)					IMC (kg/m ²)				
	40-45	46-50	51-55	56-60	> 60	< 20	20-24,9	25-29,9	30-40	> 40
Cereales y derivados	238,8 ± 126,4	332,1 ± 135,5	222,4 ± 142,3	217,6 ± 111,1	209,2 ± 99,9	268,4 ± 133,8	242,1 ± 154,8	209,2 ± 106,8 ^a	225,1 ± 125,0	256,6 ± 144,0
Leche y derivados lácteos	585,4 ± 321,1	648,7 ± 426,0	624,7 ± 381,9	663,3 ± 343,0	624,0 ± 406,9	598,9 ± 307,4	617,6 ± 427,4	643,7 ± 376,4	640,8 ± 339,5	656,5 ± 357,6
Verduras y hortalizas	373,1 ± 269,7	352,6 ± 206,1	333,9 ± 202,2	333,7 ± 209,4	319,5 ± 171,0	344,9 ± 228,8	356,9 ± 225,4	335,2 ± 199,2	339,1 ± 217,6	318,3 ± 179,8
Fruta	342,1 ± 369,2	350,5 ± 351,9	332,7 ± 338,9	380,7 ± 354,1	328,4 ± 328,9	371,9 ± 375,3	376,1 ± 384,5	338,7 ± 345,2	310,9 ± 278,7	263,6 ± 181,4
Carnes y derivados	134,5 ± 67,6	138,5 ± 70,1	130,8 ± 69,1	127,8 ± 104,6	138,1 ± 84,2	110,9 ± 49,9	130,7 ± 84,8	133,2 ± 71,3	139,7 ± 68,0	180,6 ± 101,1 ^a
Pescados	114,0 ± 66,6	124,3 ± 90,2	121,2 ± 74,0	123,9 ± 94,3	122,5 ± 70,4	103,7 ± 68,5	117,7 ± 66,0	125,8 ± 100,2	119,0 ± 62,6	167,8 ± 107,8 ^a
Huevos	35,4 ± 20,6	33,6 ± 19,4	34,9 ± 31,4	28,6 ± 18,8*	28,7 ± 16,9	39,6 ± 49,2	31,4 ± 18,9	31,6 ± 19,8	37,8 ± 33,4	42,1 ± 18,8 ^a
Legumbres	90,7 ± 57,9	92,8 ± 63,9	89,1 ± 55,2	95,6 ± 60,9	87,1 ± 52,0	93,1 ± 52,9	91,9 ± 57,8	91,3 ± 61,4	88,5 ± 56,2	111,5 ± 68,7
Frutos secos	3,5 ± 6,2	3,9 ± 6,7	3,5 ± 5,9	4,9 ± 11,8	3,8 ± 6,5	4,6 ± 11,8	4,9 ± 9,4 ^a	3,2 ± 5,8	3,3 ± 5,3	3,1 ± 4,5
Dulces y azúcar	33,8 ± 38,4	36,9 ± 40,9*	31,5 ± 34,5	27,4 ± 31,7	23,6 ± 30,6	34,5 ± 38,0	36,4 ± 39,5	30,5 ± 34,4	28,2 ± 35,2 ^a	35,8 ± 50,1
Grasas	8,5 ± 16,7	7,7 ± 16,3	7,5 ± 14,7	6,7 ± 13,1	5,9 ± 13,8	5,2 ± 10,5	7,9 ± 17,2	7,5 ± 15,0	6,3 ± 12,5	11,4 ± 16,2
Bebidas alcohólicas	87,3 ± 115,9	86,7 ± 118,8	82,3 ± 123,1	63,0 ± 119,8	68,1 ± 97,7	82,0 ± 118,6	94,7 ± 141,4	79,1 ± 102,2	54,5 ± 93,1 ^a	69,0 ± 149,2
Bebidas no alcohólicas	679,4 ± 679,3	662,7 ± 666,2	587,3 ± 647,2	549,5 ± 799,6	619,1 ± 1995,3	396,3 ± 365,3	631,1 ± 1157,2	595,0 ± 730,8	677,9 ± 711,5	871,4 ± 726,7
Varios	40,0 ± 44,9*	30,9 ± 36,6	25,4 ± 36,3	17,5 ± 26,4	20,4 ± 39,8	22,2 ± 21,8	27,8 ± 37,2	26,4 ± 33,4	26,7 ± 37,9	54,9 ± 90,1 ^a

*p < 0,05 edad 56-60 vs edad 51-55 para huevos.
edad 46-50 vs edad 56-60 y > 60 años para dulces y azúcar.
edad 40-45 vs edad 51-55, 56-60 y > 60 años para varios.

^ap < 0,05 IMC > 40 vs resto de grupos para carnes, pescados, huevos y derivados y varios.
IMC 30-40 vs IMC 20-24,9 para dulces y azúcar y bebidas alcohólicas.
IMC 25-29,9 vs IMC 20-24,9 para cereales y derivados.

Tabla V
Consumo de alimentos en función del tipo de residencia, el hábito tabáquico, la actividad física, la ingesta de alimentos enriquecidos y suplementos vitamínicos/minerales

	Residencia			Hábito tabáquico			Actividad física		Alimentos enriquecidos		Suplementos vitamínicos/minerales	
	rural	semiurbano	urbano	No fumadora	Ex fumadora	Fumadora	< 120 min/d	> 120 min/d	No	Sí	No	Sí
Cereales y derivados	237,4 ± 125,2	221,8 ± 137,3	225,1 ± 130,1	228,6 ± 129,5	216,4 ± 127,6	225,9 ± 136,5	222,3 ± 136,2	227,3 ± 128,4	215,6 ± 131,6	234,9 ± 129,0 ^o	220,0 ± 115,0	245,0 ± 172,1 TM
Leche y derivados lácteos	621,0 ± 360,5	634,6 ± 417,9	633,6 ± 383,4	661,4 ± 393,9	593,4 ± 337,1	586,9 ± 398,8 ^o	618,0 ± 399,5	638,5 ± 380,7	586,8 ± 362,9	674,5 ± 401,0 ^o	629,1 ± 387,0	645,6 ± 382,6
Verduras y hortalizas	298,7 ± 174,9 ^a	330,7 ± 194,0	350,3 ± 217,9	350,9 ± 222,5	354,1 ± 208,1	313,1 ± 181,3 ^a	323,8 ± 205,3	352,1 ± 214,6 ^a	334,1 ± 222,8	351,9 ± 201,9	334,5 ± 201,8	374,5 ± 241,4 TM
Fruta	322,7 ± 278,6	322,5 ± 335,5	351,7 ± 355,5	355,6 ± 342,2	363,5 ± 383,9	301,4 ± 322,7	337,9 ± 356,3	348,0 ± 343,3	292,6 ± 297,0	393,6 ± 380,5 ^a	331,1 ± 341,8	394,5 ± 361,2 TM
Carnes y derivados	141,3 ± 89,2	130,2 ± 67,1	134,0 ± 77,3	132,4 ± 68,5	136,9 ± 73,6	136,7 ± 100,3	128,4 ± 67,5	136,5 ± 80,9	136,3 ± 67,2	132,3 ± 85,1	133,4 ± 76,2	136,6 ± 80,4
Pescados	112,8 ± 57,7	122,2 ± 114,0	122,7 ± 77,5	122,6 ± 86,8	127,2 ± 68,3	114,8 ± 77,4	118,0 ± 81,4	123,5 ± 81,9	118,0 ± 82,1	125,0 ± 81,1	119,2 ± 81,0	130,7 ± 83,3 TM
Huevos	34,4 ± 22,9	33,8 ± 22,1	32,8 ± 24,3	33,0 ± 24,9	34,8 ± 23,4	31,7 ± 21,2	33,4 ± 29,9	32,9 ± 20,9	34,1 ± 22,4	32,1 ± 25,1	32,5 ± 19,7	34,8 ± 34,4
Legumbres	100,9 ± 58,9	86,4 ± 52,9	90,8 ± 59,7	94,2 ± 61,3	90,5 ± 59,0	82,5 ± 50,5 ^a	84,9 ± 53,2	93,7 ± 61,0 ^a	88,0 ± 60,1	93,9 ± 57,7	90,8 ± 57,8	92,2 ± 62,5
Frutos secos	3,1 ± 6,3	3,8 ± 6,4	4,0 ± 7,7	4,1 ± 8,2	3,4 ± 5,3	3,8 ± 6,6	3,5 ± 6,4	4,0 ± 7,8	3,1 ± 5,7	4,5 ± 8,6 ^a	3,6 ± 6,6	4,7 ± 9,6
Dulces y azúcar	33,0 ± 34,6	34,0 ± 35,3	31,9 ± 37,2	32,1 ± 35,9	33,4 ± 37,5	32,0 ± 38,7	34,2 ± 37,0	32,9 ± 36,7	30,0 ± 34,9	34,3 ± 38,3 ^a	32,1 ± 35,7	33,1 ± 40,2
Grasas	10,2 ± 19,3	7,8 ± 16,6	7,1 ± 14,5	7,1 ± 14,4	6,6 ± 15,2	9,2 ± 17,4	6,7 ± 14,8	7,8 ± 15,5	7,3 ± 14,4	7,6 ± 16,0	7,6 ± 15,5	7,1 ± 14,7
Bebidas alcohólicas	70,6 ± 104,5	82,3 ± 119,9	81,3 ± 120,2	63,1 ± 97,3	102,7 ± 130,1	110,0 ± 151,1 ^a	91,2 ± 140,5	76,3 ± 108,5 ^a	87,5 ± 131,4	74,1 ± 106,1 ^a	77,7 ± 111,6	90,2 ± 140,5
Bebidas no alcohólicas	507,7 ± 488,8	712,2 ± 796,3	622,1 ± 939,7	597,1 ± 1045,2	624,3 ± 569,4	702,3 ± 625,1	612,6 ± 582,1	628,7 ± 996,6	602,9 ± 1.049,8	641,8 ± 724,8	604,1 ± 684,2	691,0 ± 1.383,3
Varios	29,2 ± 38,6	28,3 ± 32,2	27,0 ± 37,6	24,4 ± 33,6	27,3 ± 37,2	35,9 ± 44,3 ^a	28,4 ± 32,4	26,9 ± 38,8	24,6 ± 32,6	29,8 ± 40,4	28,2 ± 37,7	24,6 ± 34,6

^ap < 0,05 residencia rural vs urbana.

^op < 0,05 mujeres fumadoras vs no fumadoras.

^ap < 0,05 mujeres que practican más de 2 horas diarias de actividad física vs mujeres que practican menos de 2 horas diarias.

^ap < 0,05 mujeres que consumen alimentos enriquecidos habitualmente vs mujeres que no los consumen.

TM p < 0,05 mujeres que toman suplementos vitamínicos/minerales habitualmente vs mujeres que no los toman.

Tabla VI
Ingesta de energía y nutrientes diarios en el total de la muestra

Nutriente	Media ± desviación estándar	% adecuación a las IRs españolas
Energía (kcal)	2.540 ± 24,9	122,4
Proteínas (g)	124,2 ± 1,1	302,9
Hidratos de carbono (g)	398,7 ± 4,5	
Lípidos (g)	54,5 ± 0,7	
AGS (g)	30,9 ± 0,7	
AGM (g)	17,6 ± 0,2	
AGP (g)	6,8 ± 0,1	
Colesterol (mg)	371,3 ± 4,7	
Fibra (g)	39,8 ± 0,5	
Calcio (mg)	1.408 ± 17	176
Hierro (mg)	21,7 ± 0,2	217
Yodo (µg)	511,3 ± 9,3	464,8
Magnesio (mg)	482,5 ± 4,6	160,8
Cinc (mg)	14,9 ± 0,1	99,3
Sodio (mg)	2.185,1 ± 27,1	
Potasio (mg)	4.900,1 ± 48,4	
Tiamina (mg)	1,9 ± 0,02	237,5
Riboflavina (mg)	2,5 ± 0,03	227,3
Niacina (mg)	42,5 ± 0,4	303,6
Ácido fólico (µg)	297,7 ± 3,3	74,4
Vitamina B ₆ (mg)	2,3 ± 0,02	143,7
Vitamina B ₁₂ (mg)	7,9 ± 0,1	395
Vitamina C (mg)	218,3 ± 3,5	363,8
Eq. Retinol (µg)	1.798,3 ± 27	224,8
Vitamina D (µg)	5,2 ± 0,1	52
Vitamina E (mg)*	3,8 ± 0,05	31,6

*La vitamina E procede de grasas y alimentos, pero no de aceites culinarios.

reduce a 8,8 mg que, sumados a los 3,8 mg de vitamina E que proceden del resto de los alimentos, nos da un dato total de consumo de vitamina E de 12,6 mg, lo que supone una adecuación del 105% a las IR para la población española.

Los excesos nutricionales son notables, por el contrario, en la energía consumida (de hecho nuestra población presenta una alta tasa de sobrepeso y obesidad, 61%), en las proteínas totales y el colesterol alimentario.

Cuando analizamos la influencia de los factores sociodemográficos, antropométricos y de estilos de vida de las mujeres en la ingesta de energía y nutrientes se obtuvieron los siguientes resultados (tablas VI y VII):

En relación a la edad, las mujeres de los grupos más jóvenes (46-50 años) presentan una ingesta significativamente mayor de lípidos y colesterol con respecto a las más mayores (> 56 años). Por el contrario, las mu-

jes de más de 60 años tienen una ingesta significativamente menor de vitamina D.

El presentar un IMC superior a 40 está asociado a una mayor ingesta de energía, siendo ésta el resultado de un elevado consumo de los tres macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y lípidos), también de cinc, sodio, niacina y vitamina D. Por el contrario, mujeres con un IMC entre 20 y 24,9 tienen una ingesta significativamente mayor de AGS que las mujeres con sobrepeso u obesidad.

No hay diferencias significativas en la ingesta de nutrientes en función del tipo de residencia (urbana, semiurbana o rural) de las mujeres.

Las mujeres fumadoras tienen una ingesta significativamente menor de proteínas, fibra, calcio, hierro, magnesio, potasio, vitaminas B₁, B₂, B₆, C y equivalentes de retinol.

Un mayor tiempo de actividad física (> 2 horas/día) está relacionado con una mayor ingesta de proteínas,

Tabla VII
Ingesta de energía y nutrientes diarios en función de la edad y el índice de masa corporal

	Edad (años)					IMC (kg/m ²)				
	40-45	46-50	51-55	56-60	> 60	< 20	20-24,9	25-29,9	30-40	> 40
Energía (kcal)	2589,3 ± 864,7	2622,5 ± 935,4	2508,6 ± 887,1	2467,0 ± 778,1	2371,1 ± 708,5	2607,8 ± 704,1	2644,8 ± 932,5	2451,8 ± 805,5	2483,0 ± 864,7	2922,8 ± 1132,5 ^a
Proteínas (g)	124,2 ± 35,3	127,9 ± 40,6	122,1 ± 37,1	122,6 ± 37,5	118,9 ± 35,0	121,1 ± 33,2	125,3 ± 39,1	121,9 ± 37,0	124,6 ± 36,4	148,5 ± 48,7 ^a
Hidratos de carbono (g)	407,1 ± 152,1	408,4 ± 166,5	395,6 ± 166,8	394,6 ± 138,7	375,3 ± 129,5	425,0 ± 137,3	421,9 ± 175,7	381,3 ± 140,5	390,5 ± 155,6	438,7 ± 167,5 ^a
Lípidos (g)	56,5 ± 27,1	57,8 ± 27,3*	53,5 ± 24,3	50,2 ± 24,1	48 ± 22,9	52,9 ± 18,5	55,3 ± 25,5	53,4 ± 25,6	53,5 ± 25,3	71,0 ± 40,7 ^a
AGS (g)	29,8 ± 23,0	32,1 ± 22,9	29,4 ± 20,3	31,7 ± 35,3	28,3 ± 21,2	31,5 ± 33,6	34,0 ± 29,1 ^a	28,3 ± 20,7	28,5 ± 19,5	32,9 ± 22,0
AGM (g)	17,9 ± 9,0	18,4 ± 9,0	17,2 ± 8,2	16,4 ± 8,8	15,9 ± 8,0	16,6 ± 6,5	17,6 ± 8,6	17,2 ± 8,8	17,3 ± 8,5	23,0 ± 12,4
AGP (g)	6,9 ± 3,3	7,0 ± 3,4	6,6 ± 3,0	6,7 ± 3,7	6,2 ± 3,0	6,9 ± 4,0	6,8 ± 3,2	6,6 ± 3,2	6,7 ± 3,3	9,0 ± 4,3 ^a
Colesterol (mg)	379,2 ± 130,6	387,0 ± 169,5*	371,7 ± 180,4	338,4 ± 159,7	331,6 ± 130,9	367,1 ± 240,5	362,3 ± 154,5	360,9 ± 149,8	390,4 ± 196,8	493,5 ± 206,8 ^a
Fibra (g)	38,6 ± 16,8	40,3 ± 17,8	39,3 ± 17,9	41,8 ± 17,4	38,5 ± 14,0	44,0 ± 18,7	40,6 ± 18,1	39,0 ± 17,3	39,7 ± 16,2	43,1 ± 16,4
Calcio (mg)	1371,1 ± 541,8	1447,7 ± 644,0	1378,8 ± 583,1	1434,6 ± 554,2	1326,3 ± 588,3	1351,6 ± 476,9	1401,5 ± 642,5	1401,7 ± 599,5	1408,2 ± 509,2	1498,6 ± 549,3
Hierro (mg)	21,7 ± 7,4	22,4 ± 7,8	21,3 ± 7,4	21,4 ± 7,0	20,5 ± 6,3	22,8 ± 7,9	22,3 ± 7,7	21,1 ± 7,0	21,4 ± 7,3	25,0 ± 8,9
Yodo (µg)	479,9 ± 274,9	529,2 ± 360,4	505,4 ± 322,6	528,7 ± 265,4	518,7 ± 350,5	487,9 ± 252,9	498,8 ± 367,8	526,1 ± 308,7	520,0 ± 283,0	555,6 ± 301,9
Magnesio (mg)	483,7 ± 165,5	491,8 ± 172,1	475,4 ± 159,3	491,4 ± 155,3	462,9 ± 137,1	487,3 ± 149,5	494,3 ± 170,7	474,4 ± 159,8	475,9 ± 147,0	538,0 ± 174,3
Cinc (mg)	14,9 ± 4,6	15,3 ± 5,4	14,7 ± 4,8	14,6 ± 4,7	14,2 ± 4,3	14,4 ± 4,7	15,1 ± 4,9	14,5 ± 4,7	14,9 ± 5,2	17,9 ± 6,5 ^a
Sodio (mg)	2217,2 ± 1001,8	2280,4 ± 994,3	2156,3 ± 944,0	2060,2 ± 870,9	2039,3 ± 752,7	2127,0 ± 859,4	2236,3 ± 916,4	2088,9 ± 873,8	2223,0 ± 1108,2	2722,9 ± 1244,6 ^a
Potasio (mg)	4868,4 ± 1814,0	4932,8 ± 1716,0	4828,5 ± 1704,6	5042,4 ± 1660,3	4717,8 ± 1428,1	4903,5 ± 1764,0	4952,8 ± 1749,8	4836,7 ± 1741,2	4855,6 ± 1476,8	5311,1 ± 1744,3
Tiamina (mg)	1,9 ± 0,7	2,0 ± 0,7	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,7	2,0 ± 0,7	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,6	2,2 ± 0,7
Riboflavina (mg)	2,4 ± 0,8	2,5 ± 1,0	2,4 ± 0,9	2,5 ± 0,9	2,3 ± 0,8	2,5 ± 0,8	2,5 ± 1,0	2,4 ± 0,9	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,8
Niacina (mg)	42,0 ± 12,1	43,5 ± 13,5	41,8 ± 13,0	41,8 ± 13,5	40,3 ± 11,9	41,7 ± 12,8	42,7 ± 13,7	41,5 ± 12,9	42,3 ± 11,9	50,1 ± 16,2 ^a
Ácido fólico (µg)	294,5 ± 124,6	303,6 ± 117,9	291,8 ± 115,4	303,4 ± 111,4	279,8 ± 90,5	314,5 ± 129,9	300,5 ± 122,2	291,1 ± 115,1	299,2 ± 104,3	307,3 ± 93,3
Vitamina B ₆ (mg)	2,2 ± 0,8	2,2 ± 0,8	2,2 ± 0,9	2,3 ± 0,8	2,1 ± 0,7	2,4 ± 1,0	2,3 ± 0,9	2,2 ± 0,8	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,7
Vitamina B ₁₂ (mg)	7,5 ± 3,1	8,3 ± 4,6	7,7 ± 3,4	7,7 ± 4,2	6,8 ± 3,2	7,0 ± 3,2	7,7 ± 3,9	7,8 ± 3,9	7,9 ± 4,1	10,7 ± 3,7
Vitamina C (mg)	223,4 ± 147,3	220,1 ± 118,3	211,0 ± 119,2	226,0 ± 122,1	204,5 ± 99,8	232,8 ± 142,8	225,4 ± 124,4	212,4 ± 125,8	211,2 ± 107,7	210,0 ± 87,7
Eq. Retinol (µg)	1.872,7 ± 1.091,3	1.817,1 ± 932,5	1.745,7 ± 895,0	1.804,1 ± 1.023,5	1.625,2 ± 747,4	1.840,3 ± 1.002,1	1.844,1 ± 993,7	1.730,1 ± 888,8	1.780,1 ± 981,8	1.839,1 ± 839,3
Vitamina D (µg)	4,9 ± 2,7	5,3 ± 3,4	5,2 ± 3,2	4,9 ± 3,2	4,2 ± 3,0*	4,7 ± 2,5	5,1 ± 2,9	5,1 ± 3,6	5,0 ± 3,0	7,2 ± 4,3 ^a
Vitamina E (mg)	3,8 ± 1,8	3,7 ± 1,7	3,6 ± 1,6	3,7 ± 2,0	3,4 ± 1,6	3,9 ± 2,1	3,8 ± 1,8	3,6 ± 1,7	3,7 ± 1,6	4,1 ± 1,8

*p < 0,05 edad 46-50 vs edad 56-60 y > 60 años para lípidos y colesterol.

edad > 60 años vs edad 46-50 y 51-55 años para la vitamina D.

^ap < 0,05 IMC > 40 vs al resto de grupos para energía, hidratos de carbono, proteínas, lípidos, colesterol, AGP y vitamina D.

IMC > 40 vs IMC 25-29,9 para cinc, sodio y equivalentes de niacina.

IMC 20-24,9 vs IMC 25-29,9 y 30-40 para AGS.

Tabla VIII

Ingesta de energía y nutrientes en función del tipo de residencia, el hábito tabáquico, la actividad física, la ingesta de alimentos enriquecidos y suplementos vitamínicos/minerales

	Residencia			Hábito tabáquico			Actividad física		Alimentos enriquecidos		Suplementos vitamínicos/minerales	
	rural	semiurbano	urbano	No fumadora	Ex fumadora	Fumadora	< 120 min/d	> 120 min/d	No	Sí	No	Sí
Energía (kcal)	2624,8 ± 933,8	2502,1 ± 862,5	2533,3 ± 865,1	2555,3 ± 864,2	2516,9 ± 851,0	2503,8 ± 908,9	2486 ± 869,5	2560 ± 871,3	2445,0 ± 840,5	2620,5 ± 889,5 ^a	2505,2 ± 818,6	2646,9 ± 1021,4 TM
Proteínas (g)	127,2 ± 39,1	121,7 ± 35,2	124,0 ± 38,2	125,7 ± 38,0	124,1 ± 34,9	119,1 ± 40,0 ^a	120,1 ± 37,5	125,7 ± 38,0 ^a	120,1 ± 36,1	127,5 ± 39,1 ^o	122,7 ± 36,5	128,4 ± 42,1 TM
Hidratos de carbono (g)	411,3 ± 163,8	389,4 ± 158,6	399,3 ± 156,9	406,1 ± 157,7	392,6 ± 158,6	385,0 ± 156,6	389,8 ± 160,9	403,2 ± 156,3	379,8 ± 158,2	416,5 ± 155,4 ^a	392,8 ± 145,5	420,5 ± 192,2 TM
Lípidos (g)	58,2 ± 31,1	55,0 ± 25,4	53,9 ± 25,0	53,9 ± 24,5	53,5 ± 24,8	56,6 ± 29,3	53,6 ± 25,2	54,8 ± 25,9	53,5 ± 23,1	55,2 ± 27,8	54,4 ± 25,6	54,6 ± 26,0
AGS (g)	30,3 ± 25,0	30,8 ± 20,7	30,6 ± 24,8	31,1 ± 25,8	28,8 ± 19,2	31,2 ± 24,1	29,7 ± 22,5	31,1 ± 25,0	28,6 ± 19,8	32,5 ± 27,6 ^a	30,0 ± 22,5	33,0 ± 29,5
AGM (g)	18,6 ± 10,5	17,7 ± 8,4	17,3 ± 8,5	17,3 ± 8,3	17,3 ± 8,6	18,1 ± 9,8	17,0 ± 8,6	17,7 ± 8,7	17,3 ± 7,8	17,6 ± 9,4	17,5 ± 8,7	17,5 ± 8,7
AGP (g)	7,1 ± 3,9	6,7 ± 3,0	6,7 ± 3,2	6,8 ± 3,2	6,6 ± 3,0	6,8 ± 3,6	6,4 ± 3,2	6,9 ± 3,3 ^a	6,5 ± 2,9	6,9 ± 3,5 ^o	6,7 ± 3,3	6,9 ± 3,4
Colesterol (mg)	390,1 ± 182,7	377,0 ± 173,0	366,1 ± 162,5	369,8 ± 167,0	376,0 ± 154,3	363,2 ± 172,0	371,6 ± 182,9	369,2 ± 158,0	373,6 ± 149,7	365,8 ± 178,9	364,8 ± 150,5	385,8 ± 208,4
Fibra (g)	40,6 ± 16,3	37,5 ± 14,6	40,1 ± 17,8	41,6 ± 17,8	39,6 ± 18,2	35,0 ± 13,9 ^a	38,0 ± 16,8	40,6 ± 17,5 ^a	37,3 ± 17,1	42,1 ± 17,2 ^o	39,4 ± 16,9	41,2 ± 18,6
Calcio (mg)	1381,2 ± 550,1	1393,1 ± 615,5	1406,5 ± 595,1	1445,4 ± 607,9	1367,6 ± 526,5	1313,4 ± 602,0 ^a	1364,9 ± 609,8	1418,6 ± 587,4	1320,7 ± 554,3	1477,2 ± 618,1 ^o	1390,9 ± 593,4	1443,8 ± 594,3
Hierro (mg)	22,1 ± 7,5	21,0 ± 6,8	21,7 ± 7,4	22,0 ± 7,5	22,0 ± 7,4	20,4 ± 6,9 ^a	20,9 ± 7,1	22,0 ± 7,5 ^a	20,6 ± 7,1	22,7 ± 7,5 ^o	21,3 ± 7,1	22,8 ± 8,2 TM
Yodo (µg)	491,7 ± 287,7	522,6 ± 363,4	515,2 ± 320,8	536,0 ± 331,8	482,3 ± 270,9	481,9 ± 341,2	508,0 ± 335,4	516,3 ± 319,4	479,6 ± 297,5	545,7 ± 342,9 ^a	513,7 ± 325,6	516,8 ± 318,2
Magnesio (mg)	491,5 ± 161,2	464,9 ± 144,2	484,6 ± 164,0	493,7 ± 162,7	484,8 ± 164,6	449,1 ± 150,6 ^a	465,4 ± 155,5	490,2 ± 163,4 ^a	463,2 ± 157,8	500,4 ± 162,7 ^a	477,6 ± 156,2	500,4 ± 177,0 TM
Cinc (mg)	15,6 ± 5,5	14,5 ± 4,5	14,8 ± 4,9	15,0 ± 4,9	14,9 ± 4,7	14,3 ± 5,0	14,3 ± 4,8	15,1 ± 4,9 ^a	14,5 ± 4,9	15,2 ± 4,9 ^o	14,7 ± 4,8	15,3 ± 5,3
Sodio (mg)	2236,1 ± 1071,9	2153,3 ± 899,8	2175,7 ± 939,7	2193,2 ± 961,9	2181,0 ± 890,6	2134,1 ± 952,8	2120,8 ± 1000,2	2202,6 ± 923,2	2065,5 ± 914,7	2279,4 ± 963,4 ^a	2150,1 ± 937,8	2272,6 ± 970,5
Potasio (mg)	4846,5 ± 1518,7	4677,6 ± 1466,0	4924,1 ± 1739,1	5033,3 ± 1709,6	4893,9 ± 1707,6	4459,6 ± 1547,3 ^a	4698,7 ± 1643,8	4967,5 ± 1704,3 ^a	4674,6 ± 1637,8	5078,3 ± 1713,8 ^o	4838,6 ± 1654,7	5052,9 ± 1794,6
Tiamina (mg)	2,0 ± 0,7	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,7	2,0 ± 0,7	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,6 ^a	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,7 ^a	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,7 ^o	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,7 TM
Riboflavina (mg)	2,5 ± 0,9	2,4 ± 0,9	2,5 ± 0,9	2,5 ± 0,9	2,4 ± 0,8	2,3 ± 0,9 ^a	2,4 ± 0,9	2,5 ± 0,9	2,3 ± 0,8	2,6 ± 1,0 ^o	2,4 ± 0,9	2,6 ± 0,9 TM
Niacina (mg)	42,7 ± 12,8	41,4 ± 12,2	42,3 ± 13,2	42,8 ± 12,9	42,5 ± 12,2	40,6 ± 14,2	41,0 ± 12,8	42,8 ± 12,8 ^a	40,6 ± 11,7	43,8 ± 14,0 ^o	41,7 ± 12,4	44,1 ± 14,8 TM
Ácido fólico (µg)	283,0 ± 96,3	284,7 ± 105,5	299,7 ± 118,4	305,9 ± 116,6	303,9 ± 121,8	262,7 ± 98,1	285,4 ± 113,7	301,1 ± 115,6 ^a	277,0 ± 109,1	314,0 ± 117,8 ^o	291,7 ± 112,7	312,5 ± 122,1 TM
Vitamina B ₁ (mg)	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,8	2,0 ± 0,7 ^a	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,8	2,1 ± 0,7	2,4 ± 0,9 ^o	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,9
Vitamina B ₂ (mg)	8,3 ± 4,8	7,9 ± 4,2	7,7 ± 3,8	7,9 ± 3,9	8,0 ± 4,1	7,4 ± 3,9	7,7 ± 4,3	7,9 ± 3,8	7,6 ± 3,5	8,0 ± 4,2	7,8 ± 3,7	8,0 ± 4,6
Vitamina C (mg)	200,3 ± 95,4	203,6 ± 106,9	220,7 ± 125,8	222,3 ± 121,9	223,6 ± 129,1	195,2 ± 110,3 ^a	211,8 ± 117,6	218,9 ± 123,0	198,7 ± 109,2	233,2 ± 129,4 ^a	213,2 ± 120,5	229,4 ± 123,8
Eq. Retinol (µg)	1725,1 ± 974,4	1722,5 ± 853,6	1800,3 ± 954,1	1840,7 ± 1013,0	1757,6 ± 848,9	1648,1 ± 799,3 ^a	1704,6 ± 950,3	1819,7 ± 939,8	1727,7 ± 953,2	1834,7 ± 933,1 ^o	1749,1 ± 878,4	1906,3 ± 1128,0 TM
Vitamina D (µg)	5,1 ± 2,8	5,1 ± 3,3	5,1 ± 2,8	5,0 ± 2,9	5,5 ± 4,1	4,7 ± 3,2	5,0 ± 3,3	5,1 ± 3,2	4,8 ± 3,0	5,3 ± 3,5 ^o	5,1 ± 3,2	5,1 ± 3,3
Vitamina E (mg)	3,6 ± 2,0	3,6 ± 1,4	3,7 ± 1,7	3,8 ± 1,8	3,6 ± 1,5	3,5 ± 1,6	3,5 ± 1,7	3,8 ± 1,7 ^a	3,5 ± 1,6	3,8 ± 1,8 ^o	3,6 ± 1,7	3,9 ± 1,9 TM

^ap < 0,05 mujeres fumadoras vs no fumadoras.

^op < 0,05 mujeres que practican más de 2 horas diarias de actividad física vs mujeres que practican menos de 2 horas diarias.

^ap < 0,05 mujeres que consumen alimentos enriquecidos habitualmente vs mujeres que no los consumen.

TMp < 0,05 mujeres que toman suplementos vitamínicos/minerales habitualmente vs mujeres que no los toman.

AGP, fibra, hierro, magnesio, cinc, potasio, vitamina B₁, niacina, ácido fólico y vitamina E.

Las mujeres que consumen de manera habitual alimentos enriquecidos ingieren, además, una mayor cantidad de energía, macronutrientes (excepto lípidos) y la mayoría de las vitaminas y minerales.

Las mujeres que consumen habitualmente suplementos vitamínicos/minerales presentan una ingesta significativamente mayor de energía, proteínas, hidratos de carbono, hierro, magnesio, vitamina B₁, B₂, B₆, C, niacina, ácido fólico, equivalentes de retinol y vitaminas D y E.

Discusión

El patrón global de dieta se comporta, en términos generales, del mismo modo que la dieta media española actual⁷, con algunas excepciones. Existe

un consumo ligeramente menor en nuestra población de carnes y derivados, frutos secos y bebidas alcohólicas y un consumo ligeramente mayor de fruta, pescados y legumbres, aunque lo más destacable es la gran diferencia en el consumo de los productos lácteos respecto a la población media española. Nuestras mujeres consumen un total de cuatro raciones diarias, lo que se traduce en una ingesta de calcio de aproximadamente 1.400 mg diarios, cantidad considerada adecuada para una mujer que se encuentra en esta situación fisiológica. Este alto consumo de lácteos puede deberse a que nuestra población esté más concienciada de la importancia de este grupo de alimentos en este momento de su vida, de acuerdo con el conocimiento creciente de que un buen estado nutricional en calcio se relaciona potencialmente con la prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

Sin embargo, las raciones diarias consumidas son insuficientes para los grupos de fruta y frutos secos y son elevadas para carnes y derivados, legumbres, dulces y azúcar y bebidas no alcohólicas, si lo comparamos con las raciones diarias recomendadas en la Guía de la Alimentación saludable (SENC, 2004)⁸.

En cualquier caso, la preocupación por la dieta se pone de manifiesto en nuestros resultados al no haber encontrado ingestas inferiores a las recomendadas, con excepción de las vitaminas D y ácido fólico, que son también frecuentes en otros grupos de edad⁹. Es precisamente la vitamina D uno de los nutrientes que merece especial atención en la menopausia, ya que facilita la absorción intestinal de calcio y también modula la resorción ósea mediada por la parathormona. Sin embargo, hay que tener en cuenta que solamente ha sido evaluada su ingesta y que este supuesto riesgo de carencia puede solventarse por la síntesis endógena a través de la exposición moderada a la radiación solar.

En cuanto al ácido fólico, la dieta cubre el 74,1% de la IR y, aunque no se puede hablar de una severa deficiencia, sería una vitamina que habría que tener muy en cuenta y evaluar concienzudamente en esta etapa ya que, con la edad, en general, y en mujeres a partir de la menopausia, se incrementan los factores de riesgo de determinadas enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer como el de mama, o enfermedades neurodegenerativas, en las que el ácido fólico parece verse implicado como factor regulador preventivo, por su efecto depresor de la homocisteína sanguínea¹⁰.

Al contrario de lo expuesto anteriormente, la dieta de nuestras mujeres sí presenta ingestas excesivas de algunos componentes. Por ejemplo, existe un consumo elevado de energía (122% de la IR), proteínas (302% de la IR) y colesterol (371 mg/día), lo que podría tener repercusiones importantes en el estado de salud de estas mujeres, aunque no se ha evaluado directamente en nuestro estudio. De hecho, nuestra población presenta una elevada tasa (61% del total) de sobrepeso y obesidad. Esto puede ser debido a que los requerimientos de energía disminuyen con la edad (aproximadamente un 5% cada década a partir de los 40 años), pero las mujeres continúan con los mismos hábitos alimentarios no reduciendo ni el tamaño ni el número de raciones consumidas. También es cierto que el cambio hormonal asociado a la menopausia favorece el aumento de peso corporal. Este citado sobrepeso es factor de riesgo, además, para otras enfermedades como la cardiovascular, la hipertensión, el cáncer, la diabetes, etc, cuya incidencia puede elevarse si también tenemos en cuenta el alto consumo de grasas y colesterol².

El exceso de proteínas podría afectar igualmente a la densidad ósea al incrementar la excreción urinaria del calcio, especialmente si estas proteínas son de origen animal¹¹. En nuestro estudio, las fuentes principales de proteínas en la dieta de las mujeres son de origen animal y, en concreto, existe un elevado consumo de productos cárnicos.

De todo lo anterior se podría afirmar, según los resultados arrojados por nuestro estudio, que la preocupación no debe centrarse sólo en las deficiencias, fundamentalmente de vitamina D o ácido fólico, sino también en los posibles excesos de la dieta, energía, proteínas y colesterol, y que las recomendaciones dietéticas deberán encaminarse en ambos sentidos.

La edad de las mujeres parece influir en la dieta de forma que aquellas que tienen más de 60 años consumen menos huevos, alimentos dulces y del grupo de varios, lo que disminuye la ingesta de lípidos y colesterol, aunque también presentan menor ingesta de vitamina D. El estado de sobrepeso u obesidad parece incrementar el consumo de carne, pescado, huevos y varios y disminuir el de dulces y azúcar y bebidas alcohólicas, lo que conlleva una mayor ingesta energética debido al elevado consumo de los tres macronutrientes. El tipo de residencia únicamente afecta al consumo de verduras y hortalizas, que es significativamente mayor en mujeres con residencia de tipo urbana.

Para mantener un correcto estado de salud y reducir las complicaciones asociadas a la menopausia, además de llevar a cabo una dieta adecuada y sana, cuyos aspectos más destacados se han comentado, resulta necesario mantener o incorporar a la vida diaria una serie de estilos de vida considerados también como saludables. Por ejemplo, la práctica diaria de ejercicio físico. Las recomendaciones actuales a este respecto formuladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que establecen la mayoría de los países occidentales, son las de realizar al menos 30 minutos de paseo diario para cualquier grupo poblacional. Nuestros resultados reflejan, además, que las mujeres que realizan una actividad física mayor (> 2 horas diarias), tienen una dieta más *saludable*: consumen más verduras y hortalizas y legumbres, lo que se traduce en una mayor ingesta de proteínas, fibra, vitaminas y minerales en general. Por el contrario, como ejemplo significativo, aquellas cuya actividad física es reducida tienen un mayor consumo de bebidas alcohólicas.

Una situación similar tiene lugar con el hábito de fumar. En general, se recomienda restringir o reducir su empleo en personas con riesgo de osteoporosis, como es el caso de las mujeres menopáusicas, ya que parece que el tabaco puede acelerar el metabolismo de los estrógenos. Los datos del estudio muestran que la prevalencia de tabaquismo es del 21% en estas mujeres. Nuestros resultados, además, revelan que las mujeres no fumadoras llevan una dieta más *saludable*, con un consumo significativamente más elevado de lácteos, verduras y hortalizas y legumbres, lo que se traduce en una mayor ingesta de proteínas, fibra y la mayoría de las vitaminas y minerales. Las mujeres fumadoras (> 10 cigarrillos/día), sin embargo, presentan un significativo mayor consumo de bebidas alcohólicas y varios. Parece pues, que los hábitos saludables de dieta adecuada, ejercicio físico y un menor consumo de alcohol y tabaco están asociados entre sí, siendo las mujeres que llevan una dieta más sana las que tienen también un estilo de vida más saludable.

Los estilos de vida saludables también parecen estar relacionados con una mayor ingesta de productos enriquecidos y de suplementos vitamínicos y minerales. De hecho, hemos constatado que son precisamente las mujeres que ingieren este tipo de productos o suplementos las que, en principio, parecen no necesitarlo ya que su dieta es la más correcta, con una alta proporción de los llamados alimentos “saludables” (cereales y derivados, lácteos, legumbres, fruta fresca, frutos secos y pescado). Este hecho, unido a que la proporción de mujeres que consumen alimentos enriquecidos (el 52,7%) y suplementos de vitaminas y minerales (el 22,8%) es elevado en nuestra población, se traduce en que la ingesta de varios micronutrientes que ya superan el 200% de las IR para este grupo poblacional (hierro, yodo, vitamina B₁, vitamina B₂, vitamina B₃, vitamina B₁₂, vitamina C y vitamina A) posiblemente se encuentre todavía más incrementado. Nuestras observaciones de que el consumo de polivitamínicos es más frecuente en las personas más preocupadas por su salud, y que coincide con la práctica de varias conductas saludables, también se han encontrado en estudios equivalentes realizados en otros grupos de población¹².

En conclusión, se observa una mayor adecuación a los patrones de dieta saludable en nuestra población de mujeres, comparativamente a otros estudios en otras situaciones fisiológicas^{13,14}, especialmente en aquellas de mayor edad, con IMC bajo, no fumadoras, con menor consumo de alcohol, mayor actividad física y consumo habitual de alimentos enriquecidos y suplementos vitamínicos y minerales.

Los resultados obtenidos en el presente estudio son la clave para el inicio de campañas de consejo dietético y educación nutricional, que traten de evitar los errores que frecuentemente se cometen por parte de la población. Las recomendaciones dietéticas deben realizarse respetando lo más posible los hábitos alimentarios y especialmente los hábitos regionales. Además de las recomendaciones respecto a la dieta, se deben hacer recomendaciones también para el hábito de fumar, el consumo de alcohol y la práctica de ejercicio físico.

Agradecimientos

A Laboratorios EFFIK, S. A., por la difusión del cuestionario y la colaboración en el desarrollo del estudio.

Referencias

1. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. www.aeem.es
2. Cassidy A: Diet and menopausal health. *Nursing Standard* 2005; 19(29):44-52.
3. Sánchez-Muniz FJ, Carbajal A, Ródenas S, Méndez MT, Bastida S, Raposo R, Ruiz T: Nutritional assessment, health markers and lipoprotein profile in postmenopausal women belonging to a closed community. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(Supl. 1):S26-S30.
4. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C: Tablas de composición de alimentos. 9ª edición. Ediciones Pirámide. Madrid. 2005.
5. Alcoriza J, De Cos AI, Gómez AM, Larrañaga J, Gargallo M, Sola D, Vázquez C: Raciones estándar de materias primas y recetas culinarias para uso de encuestas alimentarias. *Nutr Clin* (1990) vol. 10. nº 2. pp. 39-44.
6. De Cos AI, Gómez C, Vázquez C, Sola D, Larrañaga J, Ramos V, Alcoriza J, Entrala A, Esteban J, Gargallo M, Launsolo MA, López-Nomdedeu C: Propuesta de estandarización de raciones de alimentos y menús para la elaboración del consumo alimentario. *Nutr Clin* (1991) Vol. 11. nº 3. pp. 122-129.
7. La Alimentación en España. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. 2005. www.mapa.es
8. Dapcich V, Salvador Castell G, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J, Serra Majem LI: Guía de la alimentación saludable. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. 2004.
9. Ortega Anta RM, Mena Valverde MC, Santana Armas JF, Serra Majem LI: Situación en vitaminas de la población española. Meta-análisis de los estudios realizados en España en el período 1990-1999. Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Estudio eVe. Ed. Médica Panamericana. Madrid, 2000.
10. Finglas PM, De Meer K, Molloy A y cols.: Research goals for folate and related B vitamin in Europe. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(2):287-94 (en prensa).
11. Llopis González J, Mataix Verdú J: Hueso y dieta. Nutrición y salud ósea. Ed. Puleva Food. Granada, 2004.
12. Arteaga MM: Conocimiento de las vitaminas por el consumidor. Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Estudio eVe. Ed. Médica Panamericana. Madrid, 2000.
13. Irlés Rocamora JA, Iglesias Bravo EM, Avilés Mejías S, Bernal López E, Benito del Valle Galindo P, Moriones López L, Maetzu Aznar A. y Mingo Canal D: Valor nutricional de la dieta en embarazadas sanas. Resultados de una encuesta dietética en gestantes. *Nutr Hosp* 18 2003; 5:248-252.
14. Del Pozo S, Cuadrado C, Moreiras O: Cambios con la edad en la ingesta dietética de personas de edad avanzada. Estudio Euronut-SENECA. *Nutr Hosp* 18 2003; 6:348-352.

Original

Nutritional assessment of very low birth weight infants: relationships between anthropometric and biochemical parameters

L. E. Monteiro Bigélli Cardoso* y M. Cícero Falção**

*M. D. **PhD. Department of Pediatrics. Medical School. University of São Paulo.

Abstract

Objective: Analyze the importance of biochemical data and their relationship with anthropometric data in the longitudinal nutritional assessment of very low birth weight infants.

Methods: A prospective cohort study was performed on 55 very low birth weight preterm infants (birth weight < 1,500 g and < 37 weeks of gestational age). Measurements of weight, length, head and mid-arm circumferences, mid-arm circumference: head circumference ratio, ponderal index, and body mass index. Serum prealbumin and retinol-binding protein were studied as biochemical parameters. All variables were collected at birth and days 14 and 28 of life.

Results: The infants presented a mean birth weight of $1,076.7 \pm 286$ g and mean gestational age of 30.7 ± 2.1 weeks. At birth, the mean serum prealbumin was 7.0 ± 1.7 mg/dl and mean retinol-binding protein was 1.3 ± 0.4 mg/dl. There was a significant increase in all variables studied from birth to day 28. According to nutritional adequacy, there were no differences between appropriate and small for gestational age infants neither in the anthropometric nor in the biochemical data. The anthropometric measurements did not correlate with biochemical parameters. The serum protein concentrations were converted to serum protein mass (SPM) as follows: $SPM = \text{serum protein concentration} \times (100 \times \text{weight}) \times (1 - \text{hematocrit})$ since the studied proteins are largely intravascular and the protein mass would be a more accurate index of nutritional status. The SPM of both protein and anthropometric parameters were correlated, except for the ponderal index.

Conclusions: The serum protein mass of the prealbumin and the retinol-binding protein were better nutritio-

EVALUACIÓN NUTRITIVAL DE LACTANTES DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO: RELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS

Resumen

Objetivo: Analizar la importancia de los datos bioquímicos y su relación con los datos antropométricos en la evaluación nutricional longitudinal de los lactantes de muy bajo peso al nacimiento.

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en 55 lactantes prematuros de muy bajo peso al nacimiento (peso al nacer < 1,500 g y < 37 semanas de edad gestacional). Se realizaron mediciones del peso, longitud, las circunferencias cefálica y de la mitad del brazo, el cociente circunferencia de la mitad del brazo: circunferencia cefálica, índice ponderal y el índice de masa corporal. Como parámetros bioquímicos se midieron la prealbúmina sérica y la proteína fijadora de retinol. Todas las variables se recogieron al nacimiento y a los 14 y 28 días de vida.

Resultados: El peso medio al nacimiento de los lactantes fue de $1,076,7 \pm 286$ g y la edad gestacional media de $30,7 \pm 2,1$ semanas. Al nacimiento, el promedio de la prealbúmina sérica fue de $7,0 \pm 1,7$ mg/dl y de la proteína fijadora de retinol fue de $1,3 \pm 0,4$ mg/dl. Hubo una elevación significativa de todas las variables estudiadas desde el nacimiento hasta el día 28. De acuerdo con la idoneidad nutricional, no hubo diferencias entre los lactantes con edad gestacional adecuada y aquellos con edad gestacional pequeña ni en los parámetros antropométricos ni en los bioquímicos. Las medidas antropométricas no se correlacionaban con las medidas bioquímicas. Las concentraciones de proteínas séricas se convirtieron a masa de proteína sérica (MPS) como sigue: $MPS = \text{concentración de proteína sérica} \times (100 \times \text{peso}) \times (1 - \text{hematocrito})$, puesto que las proteínas estudiadas son principalmente intravasculares y el índice de masa proteica sería un índice más preciso del estado nutritivo. La MPS tanto de las proteínas como de los parámetros antropométricos se correlacionó, excepto para el índice ponderal.

Conclusiones: La masa de proteína sérica de la prealbúmina y de la proteína fijadora de retinol fue un marcador nutricional mejor en la valoración nutricional se-

Correspondence:

E-mail: profmariofalcao@ibest.com.br
falcao@node1.com.br

Recibido: 13-III-2006.

Aceptado: 12-VI-2006.

nal markers in the serial nutritional assessment of very low birth weight infants during neonatal period than the serum protein levels.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:322-9)

Key words: *Prealbumin. Retinol-binding protein. Nutritional assessment. Anthropometric parameters. Very low birth weight infants.*

Introduction

Appropriate nutritional status of the fetus can significantly influence the morbidity and mortality of the newborn.¹ The well-being of the fetus depends on a sufficient supply of nutrients from an appropriately functioning placenta, as well as the absence of factors that could retard its growth². It is important for the neonatologist to identify newborns at risk of complications resulting from an inadequate intrauterine growth rate and to prevent sequelae by anticipating eventual complications³.

According to the Committee of Nutrition of the American Academy of Pediatrics,⁴ the nutritional goal in the management of very low weight newborn is to achieve a postnatal growth that approximates the in utero growth of a normal fetus at the same postconception age, without producing nutritional deficiencies, undesirable metabolic effects or toxicity resulting from an exaggerated nutritional supply.

Traditionally, the assessment of the nutritional status of the newborns begins with the plotting of anthropometric measurements on standard intrauterine growth curves.^{5,6} But premature birth is not a natural phenomenon and therefore the anthropometric data thus obtained does not necessarily correspond to the pattern of growth of the fetus had it remained in the intrauterine environment. This fact interferes with a correct interpretation of the nutritional assessment.

However, the adaptations necessary to extrauterine life and the consequent initial weight loss, whether or not related to a disease factor, modify the growth rate.⁶ There are curves of postnatal growth for premature infants⁷⁻¹¹, that take into account the weight loss in the first week of life and compensate for the lower rate of weight gain observed during the first weeks in the extrauterine environment. Each curve reflects different clinical conditions and different nutritional approaches.

Among the anthropometric parameters, the most used are the body weight, the length and the mid-arm and head circumferences, though each with its particular limitations.

In addition to these anthropometric measurements, some relationships between anthropometric parameters have been described as methods of nutritional assessment of newborns.¹²⁻¹⁴ The objective of these is to underscore the proportionality of the intrauterine and

riada de los lactantes con muy bajo peso al nacimiento que la concentración sérica de proteínas.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:322-9)

Palabras clave: *Prealbúmica. Proteína fijadora de retinol. Valoración nutricional. Parámetros antropométricos. Lactante de muy bajo peso al nacimiento.*

postnatal growth. These methods include: the ponderal index, the the mid arm: head circumferences ratios and the body mass index.

Besides the anthropometric parameters, the assessment of the nutritional status of the infant can be accomplished through biochemical parameters.³ It includes the evaluation of macronutrients, measuring the adaptation of the protein-calorie supply, as well as micronutrients status (vitamins and minerals).

Among the biochemical tests, the most sensitive are those that use the measurement of the protein pool of the organism. The serum short-term proteins such as prealbumin, retinol-binding protein and transferrin can reflect the recent protein status and the balance between synthesis and degradation⁶. It is important to point out that several of these proteins are produced in the liver and so can be influenced by physiological and pathological factors that may be independent of the nutritional variables.¹⁵⁻¹⁷

It is essential to have methods that are rapid, simple and inexpensive, that permit the longitudinal assessment of the nutritional status of the preterm newborn. These criteria could be met by the anthropometric parameters and/or the anthropometric relationships but it would be ideal if we could proceed to the assessment with only one, provided it is directly related to the biochemical parameters, especially with the serum rapid turnover proteins.

The present study had the objective of analyzing the importance of the biochemical parameters and their relationship to the anthropometric parameters in the nutritional assessment of very low weight preterm infants.

Methods

A prospective study was conducted on a cohort of very low weight preterm infants (birth weight < 1.500 g and gestational age < 37 weeks), after approval by the Commission of Research and Ethics and parents' written informed consent.

Excluded from the study were very low weight preterm infants that presented conditions that might have altered the fetal growth or situations that might interfere in the anthropometric measurements and/or in the parameters to be studied in the laboratory such as: major malformations, chromosomopathies, hydrocephaly, fetal hydrops, congenital infections, drug abuse by the mother or maternal use of corticoids.

Upon the birth of a very low weight infant, after performing the necessary routine measures of reanimation, a 2 ml sample of blood was drawn from the umbilical cord for determination of the levels of serum prealbumin and retinol-binding protein (RBP).

The weight was obtained in grams, discounting the weight of any utensils that might have been attached to the newborn during the reanimation maneuvers. During the first 24 hours of life, the measurements of the length were accomplished, as well as head and mid-arm circumferences.

The length, in centimeters, was obtained with the newborn in the dorsal decubitus position, on a rigid surface, using a length board (in gradations of 0.1 cm) with a fixed terminal (at the head) and other terminal movable (at the feet). The measurement was accomplished with the aid of another person to hold the infant. The mean of three consecutive measurements was then noted.

The head circumference, in centimeters, was obtained with a non-stretch plastic measuring tape (with gradations of 0.1 cm), the largest diameter being considered the occipital-frontal. The mean of 3 consecutive measurements was noted.

The mid arm circumference, in centimeters, was obtained at the midpoint between the acromion and the olecranon, of the right arm, with a measuring tape (with gradations of 0.1 cm), the mean of 3 consecutive measurements was considered.

The classification of the newborns was based on the weight reference curves for gestational age described by Alexander *et al.*¹⁸ The newborns were considered appropriate for gestational age when placed between the 10th and 90th percentiles on the curve; large for gestational age when above 90th percentile and small for gestational age when below 10th percentile.

On days 14 and 28 of life, those newborns that had been receiving an adequate energy and protein intake, including enteral and parenteral intake, were maintained in the study. Newborn were excluded if they presented bacteremia, pneumonia, renal insufficiency, cholestatic disease or were receiving corticotherapy or had received hemoderivatives in the previous four days, since those conditions could affect the serum levels of prealbumin and RBP.¹⁵⁻¹⁷ On days 14 and 28, the anthropometric measurements were taken again as described above and 2 ml of blood was collected from a peripheral vein, for determination of prealbumin and RBP.

The dosage of prealbumin and of RBP were done by nephelometry as this is the best method currently available for such quantification.

Considering that the serum volume in the newborn is related to weight, the great weight variation in the population of the study resulted in major differences in serum volume, modifying by the dilutional effect of the volemia on the concentrations of serum proteins. And also considering that prealbumin and RBP are predominantly intravascular, it was postulated that the

use of serum protein mass might be a more reliable method for assessment of the nutritional status.¹⁹ Thus, calculations of the serum protein masses of prealbumin and retinol-binding protein were made for purposes of comparative analyses. The formula adopted was as follows:

$SPM (mg) = SP (mg/dl) \times V (ml) \times (1 - Ht)$, where:

SPM = serum protein mass

SP = serum protein

V = volume = weight (kg) x 100 ml

Ht = hematocrit

Volume = 100 ml X weight (kg).

For the statistical analysis, the mean and standard deviation were calculated for the anthropometric variables and for the biochemical variables of each infant in the three periods of the study. For the analysis of variance the t test was used when the variable had a normal distribution or if not by Mann-Whitney. The relationships between the anthropometric and biochemical parameters were calculated through the coefficient of Pearson. For all of the analyses significant differences were considered when $p < 0.05$.

The population was also analyzed newborns with a subdivision of the appropriate and small for gestational age.

Results

The data obtained were collected between may 2001 and oct 2002. A total of 55 very low weight preterm infants were studied (table I).

Tables II and III summarize the anthropometric and biochemistry characteristics of the newborn in the three periods (at birth and at days 14 and 28 of life).

Following the collection of data, the analyses were accomplished using anthropometric parameters, anthropometric relationships and biochemical parameters in conjunction with the nutritional adaptation (table IV).

Table V and IV present the correlations between the anthropometric parameters and anthropometric relationships with prealbumin and RBP, respectively, in terms of both serum concentration and serum protein mass.

Table I
Characteristics of the very low weight preterm infants

Sample size	55
Birth weight (g)	1,076.7 ± 286.7 [#]
Gestational age (weeks)	30.7 ± 2.1 [#]
Appropriate for gestational age	17 (31%)
Small for gestational age	38 (69%)
Male	25 (45.5%)
Female	30 (54.5%)

[#] - mean ± standard deviation.

Table II
Anthropometric characteristics of the very low weight preterm infants in the three study periods

	<i>Birth</i>	<i>14 days</i>	<i>28 days</i>
Weight (g)	1.076.7± 286.7 (500 - 1480)	1.095.0 ± 309.8 (600 - 1670)	1.359.0 ± 366.7* (750 - 2070)
Length (cm)	35.8 ± 3.2* (28.0 – 41.0)	37.6 ± 3.2 * (30.5 - 42.5)	39.4 ± 2.4 (32.0 - 44.5)
Head circumference (HC) (cm)	26.0 ± 2.3 (21.0 – 30.0)	26.9 ± 2.4 (22.0 - 31.5)	28.5 ± 2.1 * (24.5 - 33.0)
Mid-arm circumference (MAC) (cm)	5.5 ± 0.7 (4.0 - 7.3)	5.5 ± 0.9 (3.8 - 7.0)	6.1± 0.9* (4.6 - 7.7)
MAC: HC	0.21 ± 0.02 (0.16 - 0.25)	0.19 ± 0.02* (0.16 - 0.23)	0.21 ± 0.02 (0.17 - 0.24)
Ponderal index (g/cm ³)	2.28 ± 0.20* (1.6 - 3.0)	2.00 ± 0.20* (1.6 - 2.3)	2.17 ± 0.20 (1.7 - 2.6)
Body mass index (kg/m ²)	8.2 ± 1.1 (5.7 - 10.2)	7.6 ± 1.0* (5.8 - 9.6)	8.6 ± 1.2 (6.5 - 11.4)

* statistically significant difference in relation to other columns (p < 0.05)
mean ± standard deviation;
(variation)

Table III
Biochemical characteristics of the preterm very low weight infants in the three study periods

	<i>At birth n = 53</i>	<i>Day 14 n = 44</i>	<i>Day 28 n = 40</i>
Prealbumin (mg/dl)	7.0 ± 1.7* (3.9-11.9)	9.5 ± 3.3 (5.2-22.8)	8.7 ± 2.3 (4.9-15.3)
SPM of prealbumin (mg)	4.2 ± 1.5* (1.4-8.2)	6.8 ± 2.6 (2.8-11.5)	8.5 ± 3.4 (2.6-16.2)
RBP (mg/dl)	1.3 ± 0.4* (0.6-2.8)	1.9 ± 1.0 (0.7-5.4)	1.6 ± 0.8 (0.1-4.6)
SPM of RBP (mg)	0.8 ± 0.3* (0.20-2.30)	1.3 ± 0.7 (0.40-4.10)	1.5 ± 0.8 (0.08-4.00)
Hematocrit (g/dl)	45.5 ± 6.0* (33.7-59.1)	33.9 ± 7.5* (22.6-56.7)	29.1 ± 4.8 (21.2-39.3)

* statistically significant difference in relation to other columns (p < 0.05)
mean ± standard deviation;
(variation)
RBP – Retinol-binding protein
SPM – Serum protein mass.

Discussion

The nutritional assessment of the newborn is a difficult, but necessary task in a neonatal intensive care unit, especially when dealing with premature infants, since they are born before the period of greater somatic growth with its deposits of nutrients, such as glycogen, proteins, fats, vitamins, microelements and minerals.³

The use of anthropometric parameters in this assessment¹¹ is a relatively simple method, that is readily available and inexpensive. However, these pa-

rameters need a precise means of comparison in order to be valid, which is often difficult to achieve in a population of preterm newborns and especially among very low birth weight infants. Besides this, in the first days of life, major modifications occur in the body composition, with a significant reduction of the extracellular space and a consequent weight loss that can reach 20% in an extremely premature newborn.³ Also, the fluid retention and the presence of malformations, with the increase or reduction of the dimensions of parts of the body, can affect the weight in a relevant manner, independent of nutri-

Table IV
Anthropometric parameters, anthropometric ratios and biochemical parameters at birth, according to nutritional status

	AGA Mean ± SD	SGA Mean ± SD
Sample size (%)	17 (31)	38 (69)
Gestational age (weeks)	29.0 ± 1.4 (27.0 - 31.4)	31.4 ± 1.4* (27.4 - 35.0)
Weight (g)	1,143.5 ± 239.7 (780 - 1,480)	1,046.8 ± 303.5 (500 - 1,470)
Length (cm)	36.6 ± 2.4 (32.0 - 40.5)	35.5 ± 3.4 (28.0 - 41.0)
Head circumference (cm)	26.4 ± 2.1 (22.5 - 29.5)	25.8 ± 2.4 (21.0 - 30.0)
Mid-arm circumference (cm)	5.7 ± 0.5 (4.5 - 6.5)	5.4 ± 0.8 (4.0 - 7.3)
MAC: HC	0.21 ± 0.01 (0.20 - 0.23)	0.21 ± 0.01 (0.16 - 0.25)
PI (g/cm ³)	2.3 ± 0.2 (1.9 - 2.6)	2.2 ± 0.2 (1.6 - 3.0)
BMI (kg/m ²)	8.4 ± 0.9 (6.7 - 9.8)	8.0 ± 1.1 (5.7 - 10.2)
Prealbumin (mg/dl)	7.5 ± 1.7 (5.2 - 11.9)	6.8 ± 1.7 (3.9 - 10.9)
SPM of prealbumin (mg)	4.7 ± 1.4 (2.3 - 8.2)	3.9 ± 1.6 (1.4 - 7.5)
Retinol-binding protein (mg/dl)	1.4 ± 0.5 (0.6 - 2.6)	1.2 ± 0.4 (0.6 - 2.8)
SPM of RBP (mg)	0.8 ± 0.3 (0.4 - 1.8)	0.7 ± 0.3 (0.2 - 2.3)

*p < 0.001 between the two groups.

AGA: appropriate for gestational age. SGA: small for gestational age.

SD: standard deviation. MAC/HC: mid-arm: head circumference.

PI: ponderal index. BMI: body mass index.

RBP: Retinol-binding protein.

Mean ± Standard deviation (variation).

SPM: Serum protein mass.

tional aspects. For this reason, the weight should not be considered alone during the nutritional assessment in the first weeks of life in ill or immature newborns.

The use of anthropometric relationships in the nutritional assessment of very low weight infants was described.¹²⁻¹⁴ It involves the ponderal index and the mid-arm and head circumferences ratio.¹² In the last few years, some studies included the body mass index in the assessment of newborn, however there is still no reference standard.^{20,21}

Another method for evaluating the nutrition of very low weight infants is through analysis of biochemical parameters. Among the various somatic proteins, serum prealbumin has been described as one of the best nutritional markers, as it is directly related to the nutritional status of the newborn.²²⁻²⁷ However, for such an evaluation, the need for blood sample should be underscored as this might injure a very immature newborn. Furthermore, there is a cost involved with this procedure, a lack of correlation with the anthropometric parameters³ and the possibility that the findings have been altered by factors other than nutritional aspects, such as sepsis or hepatic disease.³

The option of including only very low weight infants meant that the study population is one of high nutritional risk. The possibility of the presence of pathologies that compromise the well-being is high and these create various degrees of nutritional disturbances in almost all infants. Being born prematurely already places the neonate outside the normal patterns and as such applying normal growth references to these infants is clearly speculative.

The anthropometric parameters selected for this study are described in table II. The mean birth weight of 1,076.7 ± 286.7 g was compatible with 27 to 28 weeks of gestation for an appropriate intrauterine

Table V
Correlation between prealbumin and the anthropometric parameters in the three periods studied

	Age	W	L	PC	MAC	MAC/HC	PI	BMI	
Prealbumin (mg/dl)	0	r	0.15	0.19	0.07	0.16	0.18	-0.11	0.11
		p	0.27	0.15	0.60	0.24	0.19	0.90	0.40
	14	r	-0.14	-0.08	-0.25	-0.10	0.06	-0.26	-0.22
		p	0.34	0.57	0.09	0.40	0.60	0.07	0.13
	28	r	0.16	0.06	0.13	0.21	0.24	0.25	0.21
		p	0.31	0.67	0.40	0.17	0.12	0.12	0.17
SPM of prealbumin (mg)	0	r	0.76	0.72	0.66	0.69	0.40	0.22	0.65
		p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	0.11	< 0.001
	14	r	0.64	0.65	0.52	0.61	0.56	0.16	0.52
		p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.27	< 0.001
	28	r	0.81	0.69	0.66	0.80	0.68	0.57	0.79
		p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	< 0.001

P: Weight

L: length

HC: head circumference

r: Pearson coefficient of correlation

p: level of significance

AC: Mid arm circumference

PI: ponderal index

BMI: body mass index

SPM – Serum protein mass

Table VI
Correlation between the retinol binding protein (RBP) and the anthropometric parameters in the three periods studied

	Age	W	L	PC	AC	AC/HC	PI	BMI
RBP (mg/dl)	0	r 0.06	0.05	0.01	0.02	0.01	0.09	0.10
		p 0.64	0.67	0.90	0.88	0.90	0.50	0.44
	14	r -0.24	-0.23	-0.29	-0.22	-0.09	-0.20	-0.26
		p 0.10	0.12	0.05	0.15	0.55	0.18	0.07
	28	r -0.04	-0.04	-0.02	-0.01	-0.01	-0.02	-0.04
		p 0.78	0.78	0.89	0.90	0.94	0.86	0.78
SPM of RBP (mg)	0	r 0.53	0.48	0.47	0.44	0.20	0.23	0.49
		p < 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.13	0.09	< 0.001
	14	r 0.33	0.3	0.26	0.3	0.26	0.11	0.28
		p 0.02	0.04	0.08	0.04	0.07	0.44	0.06
	28	r 0.49	0.49	0.46	0.48	0.39	0.29	0.45
		p 0.001	0.001	0.002	0.001	0.01	0.06	0.003

P: Weight
 HC: head circumference
 AC: Mid arm circumference
 r: Pearson coefficient of correlation
 p: level of significance

L: length
 PI: ponderal index
 BMI: body mass index
 SPM: Serum protein mass

growth.¹⁸ Considering the mean gestational age of 30.7 ± 2.1 weeks found in the sampling (table I), the presence of serious intrauterine nutritional deficiency is demonstrated in the newborns studied. Thus, 69% of the population of the study were small for gestational age infants.

This finding may be explained by the characteristics of the population of pregnant women attended at the our institution where the study was undertaken, as the region is characterized by high-risk gestations.

Analysis of the anthropometric relationships revealed that up to 28 days of life, body proportions remained similar to those at birth, except the ponderal index. The use of weight in calculations of the ponderal index and body mass index causes a decline in these indices in the first weeks, since they reflect the weight profile. The same effect is to be expected in the ratio between the mid arm and head circumferences, albeit with the possible maintenance of head growth. In fact, the ideal function of the anthropometric relationships in the neonatal period of very low weight infants has yet to be fully established.

All of the anthropometric parameters analyzed proved to be similar between the appropriate and small for gestational age newborns (table IV). This result may be explained by the small number of infants in the appropriate for gestational age group (17/55), as well as by the difficulty in reaching a nutritional classification of this population, as has already been emphasized.

Since prealbumin is one of the transport proteins of thyroxin, great care was taken in verifying the results of the neonatal screenings to identify congenital hypothyroidism, thus avoiding a distortion in the analy-

sis of the results.²⁵ Those cases that certainly would have altered the prealbumin levels, such as sepsis and renal or hepatic disease were also excluded. Besides this, although zinc and vitamin A supplementation is a normal part of the nutritional routine for very low birth weight infants, those with serious deficiencies of these nutrients were not included, as the condition could reduce the synthesis of RBP.³

A sample of umbilical cord blood was used for the initial analyses in order to avoid causing trauma to the newborn, since the values provided by umbilical cord blood are similar to those of other blood on the first day of life.²⁶

Table III presents the biochemical characteristics of the study population. A significant increase in the levels of serum prealbumin was observed: (7.0 ± 1.7 mg/dl) at birth, compared to (9.5 ± 3.3 mg/dl) at 14 days and (8.8 ± 2.3 mg/dl) at 28 days of life. However there was no statistically significant difference between the values at 14 and 28 days of life. These findings are in agreement with the study by Giacoia et al.²⁷

The serum prealbumin level from umbilical cord blood (7.0 ± 1.7 mg/dl) was lower than that reported by Sasanow et al.¹⁹, (8.8 ± 2.3 mg/dl) for preterm newborns. However, the prealbumin levels found at 14 days (9.5 ± 3.3 mg/dl) and 28 days of life (8.7 ± 2.3 mg/dl) were similar to those described by these authors. On the other hand, the levels from the umbilical cord blood found in this study corroborated the values obtained by Socha et al.²⁸, (7.0 ± 2.9 mg/dl).

The interpretation of these results is extremely important, because there are few reports describing the serum prealbumin levels at birth in preterm newborns.

One of the merits of this study is the determination of mean levels of prealbumin in a homogeneous population of very low weight infants at three different times during the neonatal period; at birth, at 14 and at 28 days of life. In addition, the results showed a gradual increase in the serum prealbumin levels between birth and day 28 of life (table III), demonstrating a capacity for synthesis on the part of these newborns and, by extrapolation, they are also capable of incorporating protein into the muscular mass, thereby inducing growth, as demonstrated by the anthropometry.

The serum prealbumin masses were calculated in the three periods of the study, as described in the methodology. The objective of this calculation was to reduce the effect of dilution, because there is a great fluctuation in the volume of fluid in preterm newborns during the first weeks of life. Thus, this protein mass could represent the synthesis of this visceral protein with greater accuracy.²⁶

The serum prealbumin masses (table III) increased significantly from birth (4.2 ± 1.5 mg) to 14 days (6.8 ± 2.6 mg) and to 28 days of life (8.5 ± 3.4 mg), showing proteic synthesis.

The serum levels of RBP increased in a significant way from birth (1.3 ± 0.4 mg/dl) to 14 days of life (1.9 ± 1.0 mg/dl) and to 28 days of life (1.6 ± 0.8 mg/dl) (table III).

The serum levels of RBP of the umbilical cord (1.3 ± 0.4 mg/dl) were lower than those described by Sasnow et al.¹⁹ (1.8 ± 0.5 mg/dl) for premature newborns. The values at 14 days of life (1.9 ± 1.0 mg/dl) and at 28 days of life (1.6 ± 0.8 mg/dl) were similar to those authors' findings.

With regard to RBP, the protein masses were also calculated from the values obtained in the three periods (table III). From these data, a significant increase was observed from birth (0.8 ± 0.3 mg) at 14 days (1.3 ± 0.7 mg) and at 28 days (1.5 ± 0.8 mg) of life.

The biochemical parameters analyzed (prealbumin and RBP) were shown to be similar between the adequate and the small for gestational age.

Socha et al.²⁸ also did not find differences in the prealbumin levels of preterm newborns of appropriate size (8.1 ± 3.4 mg/dl) and small for gestational age (7.0 ± 2.9 mg/dl), suggesting that the great variations observed could be explained by individual differences within the study groups.

These results conflict with the findings of Pittard et al.²⁹, who reported that small for gestational age newborns have lower levels of serum prealbumin than those with appropriate weight, whether premature or not.

The variation of RBP from period to period was similar between appropriate and small for gestational age newborns, when their serum levels were considered. Analysis of the serum mass of RBP revealed that from 0 to 28 days of life, small for gestational age newborns gained more mass of RBP (0.9 ± 0.8 g) than those appropriate for gestational age (0.4 ± 0.4 g), this difference was statistically significant ($p = 0.04$).

Table V shows the correlations between the prealbumin and anthropometric parameters. The values of the Pearson coefficients of correlation are presented, together with the corresponding p values. When the serum protein mass was considered, high correlations were observed, in all three periods, between prealbumin and each of the anthropometric parameters, except for the ponderal index.

Table VI presents the data of the correlations between RBP and the anthropometric variables. It shows that there was no correlation between the serum levels of RBP and the anthropometric parameters in the three periods studied. Besides this, only weak correlations were noticed when the serum protein mass was used and there was no correlation between RBP and the ponderal index in any of the three periods studied.

In short, the analyses of the correlations between the anthropometric and biochemical parameters revealed that the prealbumin correlated closely with all the anthropometric variables only when the serum protein mass was considered. This confirms the results described by Raubenstine et al.⁶. Likewise, previous studies also found no correlations between the levels of serum prealbumin and the anthropometric parameters.^{23,30} It should also be emphasized that RBP proved to be a less sensitive marker in the nutritional assessment of these patients, probably because of the lower rate of synthesis in lower gestational ages or because of the presence of other as yet unidentified aspects that might have altered their serum levels.

It is still not known what repercussions nutritional deficiencies in the initial stages of life may have in the future, not only in terms of physical aspects, but also in the behavioral and intellectual development. Assessment and nutritional therapy on an individual basis, would probably be the most appropriate means of promoting appropriate growth among very low weight infants. However, further studies should be undertaken with a view to identifying the various aspects capable of achieving this goal.

At the present time, it is necessary to combine the anthropometric assessment with biochemistry for a better nutritional diagnosis of these infants and, certainly, the testing for prealbumin and the body mass index will contribute to a much more precise nutritional analysis.

Acknowledgements

This research was supported in part by FAFESP-process n.º 01/02700-2.

Referencias

1. Lubchenco LO, Searls DT, Brazie JV: Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age. *J Pediatrics* 1972; 81:814.
2. Ehrenkranz R: Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27(2):325-45.

3. Georgieff MK, Sasanow SR: Nutritional assessment of the neonate. *Clin Perinatol* 1986; 13:73-90.
4. Committee on Nutrition, AAP: Nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Pediatrics* 1985; 75(5):976-984.
5. Lubchenco LO, Hansman, C, Dressler M et al.: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *J Pediatr* 1963; 32:793-800.
6. Falcão MC, Cardoso LEMB: Avaliação e monitorização nutricional. In: Feferbaum, R; Falcão, MC, ed. *Nutrição do recém-nascido*. São Paulo, Editora Atheneu, 2003. pp. 55-66.
7. Dancis J, O'Connell JR, Holt LE Jr. A grid for recording the weight of premature infants. *J Pediatr* 1948; 33:570-2.
8. Brosius KK, Ritter DA, Kenny JD: Postnatal growth curve of the infant with extremely low birth weight who was fed enterally. *Pediatrics* 1984; 74:778-782.
9. Gill A, Yu VYH; Bajuk B, Astbury J: Postnatal growth in infants born before 30 weeks' gestation. *Arch Dis Child* 1986; 61:549-553.
10. Wright K, Dawson JP, Fallis D et al.: New postnatal growth grids for very low birth weight infants. *Pediatrics* 1993; 91:922-6.
11. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104(2):280-9.
12. Georgieff MK, Amarnath UM, Sasanow SR et al.: Mid-Arm Circumference and Mid-Arm Circumference: Head Circumference ratio for assessing longitudinal growth in hospitalized preterm infants. *J Am Coll Nutr* 1989; 8(6):477-483.
13. Kramer MS, McLean FH, Oliver M, Willis DM, Usher RH: Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics* 1989; 84(4):717-23.
14. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF: Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002 Sep; 76(3):653-8.
15. Gofferje H, Maintz E: Behavior of prealbumin, retinol-binding protein, transferrin and haptoglobin in the postoperative and post-traumatic phase. *Infusionsther Klin Ernahr* 1978; 5 (5):268-72.
16. Oppenheimer JH, Werner S: Effect of prednisone on thyroxine-binding proteins. *J Clin Endocrinol* 1966; 26:715.
17. Sann L, Bienvenu F, Bienvenu J et al.: Evolution of serum prealbumin, C-reactive protein and orosomucoid in neonates with bacterial infection. *J Pediatr* 1984; 105:977-81.
18. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M: A United States National Reference for Fetal Growth. *Obst & Gynecol* 1996; 87(2):163-168.
19. Raubenstine DA, Ballantine TVN, Greecher CP, Webb SL: Neonatal serum protein levels as indicators of nutritional status: normal values and correlation with anthropometric data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10(1):53-61.
20. Dietz WH, Bellizzi MC: Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr* 1990; 70 (Supl.): 123S-5S.
21. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA: Recommendations for the use of body mass index for the classification of overweight and obese children. *Food Nutr Bull* 2002 Sep; 23(3):262-6
22. Moskowitz SR, Pereira GR, Spitzer A et al.: Prealbumin as a biochemical marker of nutritional adequacy in premature infants. *J Pediatr* 1983; 102:749-753.
23. Ingenbleek Y: Prealbumin and the nutritional status of the newborn infant. *Pediatric* 1984 Jul-Aug; 39(5):399-403.
24. Giacoia GP, Watson S, West K: Rapid turnover transport proteins, plasma albumin, and growth in low birth weight infants. *JPEN* 1984; 8:367-70.
25. Socha J, Eggermont E, Carchon H, Devlieger H, Eeckels R: Plasma prealbumin in low birthweight infants. *Acta Paediatr Belg* 1977; 30:171.
26. Pittard WB, Anderson DM, Gregory D, Rothstein FC: Cord blood prealbumin concentrations in neonates of 22 to 44 weeks' gestation. *J Pediatr* 1985; 107(6):959-961.
27. Thomas MR, Massoudi M, Byrne J, Mitchell MA et al.: Evaluation of transthyretin as a monitor of protein-energy intake in preterm and sick neonatal infants. *JPEN* 1988; 12(2):162-6.

Original

Cirugía gástrica como factor de riesgo nutricional

C. Cuerda*, M. Camblor*, I. Bretón*, C. Velasco*, L. Parón*, E. Hervás*, A. Muñoz-Calero**
y P. García-Peris*.

*Unidad de Nutrición. **Servicio de Cirugía General. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Resumen

Objetivo: El estómago tiene un papel importante en la digestión y absorción de nutrientes, por lo que los pacientes con resección gástrica están en riesgo nutricional. El objetivo del estudio fue evaluar el estado nutricional de pacientes gastrectomizados seguidos en una consulta externa de Nutrición de un Hospital General Universitario.

Material y métodos: Estudiamos de manera retrospectiva 54 pacientes (27 V, 27 M) con un tiempo mínimo de evolución desde la gastrectomía de 12 meses. La edad media fue 61 ± 14 años y la media de seguimiento 35 meses. La valoración nutricional incluyó antropometría, datos bioquímicos y valoración de la densidad mineral ósea mediante DEXA. El estudio estadístico se realizó con pruebas no paramétricas.

Resultados: La indicación principal de la cirugía fue oncológica (85%). El 63% de los pacientes presentaban gastrectomía total. Los pacientes recibieron suplementos de hierro (43%), vitamina B₁₂ (87%), calcio (18%) y vitamina D (17%). El 13% de los pacientes tenían bajo peso (IMC < 18,5). La incidencia de deficiencia de 25 OH vitamina D y de hiperparatiroidismo secundario fue de 45% y 76%, respectivamente. La incidencia de osteoporosis en columna fue del 46%. Comparadas con personas de su misma edad y sexo, los pacientes mantenían el 85,6% de la densidad mineral ósea.

Conclusiones: La pérdida de peso y la enfermedad metabólica ósea fueron las complicaciones más prevalentes en nuestros pacientes gastrectomizados. Por ello, creemos que es importante realizar un seguimiento nutricional en los pacientes gastrectomizados.

(Nutr Hosp. 2007;22:330-6)

Palabras clave: Cirugía gástrica. Gastrectomía. Riesgo nutricional. Enfermedad metabólica ósea.

Correspondencia: Cristina de la Cuerda Compés.
Unidad de Nutrición.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 36
28007 Madrid
E-mail: mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

Recibido: 19-I-2007.
Aceptado: 5-III-2007.

GASTRIC SURGERY AS A NUTRITIONAL RISK FACTOR

Abstract

Background: The stomach has a role in the digestion and absorption of nutrients, so patients are in nutritional risk after gastric resection. The aim of this work was to study the nutritional status of postgastrectomy outpatients followed in our hospital.

Methods: We retrospectively studied 54 patients (27 M, 27 F) followed more than 12 months postgastrectomy. Mean age was 61 ± 14 yr and median follow-up was 35 months. The nutritional assessment included anthropometry, biochemical data and measurement of bone mineral density by dual-energy X-ray absorptiometry. The statistical analysis was performed by non-parametric tests.

Results: Malignancy was the most frequent indication (85%), 63% of patients had total gastrectomy. Patients were supplemented with iron (43%), B₁₂ (87%), calcium (18%) and vitamin D (17%). 13% of patients had a BMI < 18.5. The incidence of 25 OH vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism was 45% and 76%, respectively. The incidence of osteoporosis at lumbar spine was 46%. Matched with same age-sex people patients had 85.6% of bone mineral density.

Conclusions: The loss of weight and the metabolic bone disease were the most prevalent impairments after gastric resection. These impairments point to the importance of a nutritional surveillance of patients after gastric resection.

(Nutr Hosp. 2007;22:330-6)

Key words: Gastric surgery. Postgastrectomy. Nutritional risk. Metabolic bone disease.

Introducción

El estómago, a través de sus procesos mecánicos y químicos, tiene un papel importante en la digestión y absorción de los diferentes nutrientes. Primero prepara la comida ingerida para la digestión y la absorción en el intestino delgado separándola en pequeñas porciones y regulando el flujo hacia el duodeno.

A pesar de que el intestino es el órgano principal en la digestión y absorción, una parte apreciable de la digestión de carbohidratos, grasas y proteínas ocurre en el estómago¹. La mucosa del cuerpo y del fundus del estómago contiene las células principales que secretan pepsinógeno y lipasa gástrica. Las pepsinas rompen entre el 10-15% de las uniones de los péptidos de las proteínas de la dieta. El estómago contribuye a la digestión de la grasa emulsionando las grasas de la dieta para prepararlas para la digestión mediante las lipasas en el intestino y por la propia lipasa gástrica. Bajo condiciones normales, la lipasa gástrica digiere el 20-30% del total de grasas ingeridas en la dieta.

Las células parietales del cuerpo y fundus gástrico secretan HCl y factor intrínseco, necesarios para la solubilización de las sales férricas y para la absorción de la vitamina B₁₂ en el íleon.

Sin embargo, el principal problema de los pacientes gastrectomizados no es la ausencia del estómago como órgano digestivo, sino como reservorio de comida y regulador del flujo de la comida hacia el intestino delgado¹.

La pérdida de peso y la anemia debida a la deficiencia de hierro, vitamina B₁₂ y de folato ha sido descrita en pacientes con gastrectomía parcial y total². Estas son las complicaciones más frecuentes en estos pacientes a corto y a largo plazo³. También se ha descrito como complicación a largo plazo la enfermedad metabólica ósea con características de osteomalacia, osteoporosis o ambas^{4,5}. Varios estudios sugieren una reducción en la densidad mineral ósea después de gastrectomías parciales o totales y un aumento de la prevalencia de fracturas y deformidades vertebrales. Sin embargo, los estudios disponibles son contradictorios^{6,7}.

El objetivo del estudio fue evaluar el estado nutricional y el metabolismo óseo de los pacientes gastrectomizados seguidos en una consulta externa de Nutrición y relacionarlo con el tipo de cirugía, la indicación, el tiempo de seguimiento y los cuidados nutricionales recibidos.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de corte transversal que incluyó 54 pacientes gastrectomizados (27 V, 27M) con una edad media 61 ± 14 años ($m \pm SD$) (rango 33-86), seguidos en nuestra consulta de Nutrición. Todos fueron operados al menos 12 meses antes (mediana 36 meses, rango 13-480). Debido a su influencia en el metabolismo óseo, los pacientes con in-

suficiencia renal o hiperparatiroidismo primario fueron excluidos del estudio. En el momento del estudio no hubo evidencia de recidiva del tumor en los pacientes oncológicos.

En la última revisión en la consulta se evaluó el estado nutricional mediante antropometría y parámetros bioquímicos (hemograma, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, transferrina, prealbúmina, calcio, fósforo, magnesio, zinc, hierro, ferritina, vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina A, vitamina E, 25 OH vitamina D, y PTH).

La vitamina A y la E fueron determinadas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Bio-rad, GmbH, Postfach, München, Germany). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron $< 5\%$ para la vitamina A y $< 10\%$ para la vitamina E, respectivamente. La 25 OH vitamina D se determinó mediante RIA (DiaSorin, Stillwater, Minnesota, USA). El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue $< 10\%$. La PTH intacta fue medida por quimioluminiscencia tras un enzoinmunoanálisis en fase sólida (Immulite 2000, DPC). El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue $< 5\%$ y $< 10\%$, respectivamente.

Las deficiencias nutricionales se establecieron de acuerdo a los límites normales de nuestro laboratorio. Para la medición del peso y de la talla se utilizó una balanza y un tallímetro (Seca) de precisión 0,2 kg y 0,1 cm respectivamente. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (kg) de los pacientes entre su talla al cuadrado (m²). Se consideró bajo peso la presencia de un IMC menor de 18,5. El porcentaje de pérdida de peso se calculó con la diferencia entre el peso previo a la cirugía, referido por el paciente, y el peso en la revisión.

La densidad mineral ósea (DMO) se midió en 24 pacientes en columna (L1 - L4) y cuello femoral mediante DEXA (Lunar DPX-IQ, Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA) con un coeficiente de variación de 1,04%. Se utilizó el T score para describir la desviación standard de la DMO en relación con el pico máximo de DMO en adultos jóvenes. De acuerdo con los criterios de la OMS, se consideró osteoporosis si el T score fue menor de -2,5 DE y osteopenia si el T score estaba entre -2,5 DE y -1 DE. Se utilizó el Z score para comparar la DMO en nuestros pacientes con personas de su misma edad y sexo y se expresó como porcentaje.

Los resultados están presentados como media \pm DE, mediana y rango, y medidas de frecuencia (valores absolutos y porcentaje). El estudio estadístico se realizó con pruebas no paramétricas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. La mayoría de los pacientes habían sido intervenidos de gastrectomía total (63%). Los tipos de

Tabla I
Características de los pacientes con gastrectomía total y parcial

	Gastrectomía total	Gastrectomía parcial
Pacientes (n°)	34	20
Edad (m ± SD)*	60,5 ± 15,4	62,9 ± 11,3
Sexo (V/M)	20/14	7/13
Tiempo de seguimiento (meses)*	70,9 ± 88,4	54,5 ± 54,2
Indicación:		
Cáncer	28	18
Otras	6	2
Tipo de anastomosis:		
Billroth I	1	0
Billroth II	1	8
Y de Roux	32	12
% pérdida de peso*	15,1 ± 8,7	17,4 ± 11,7
IMC (kg/m ²)*	21,9 ± 3,3	21,7 ± 3,7

* Cuando comparamos los pacientes con gastrectomía total y gastrectomía parcial no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

anastomosis fueron: Y de Roux (n = 44), Billroth II (n = 9), Billroth I (n = 1). La indicación más frecuente de la gastrectomía fue el cáncer gástrico (85%).

En el momento del estudio, el 41% de los pacientes estaban tratados con suplementos nutricionales orales, 43% con hierro (oral 87%, intramuscular 13%), 87% con vitamina B₁₂ intramuscular, 46% recibía multivitamínicos orales, 18% calcio, 17% vitamina D y 11% enzimas pancreáticas.

Los pacientes habían perdido una media de 16 ± 10% (m ± SD) de su peso previo. El 70% de los pacientes habían perdido más del 10% del peso previo y el 24% más del 20%. Los pacientes presentaron un IMC de 21,8 ± 3,4, y en el 13% de los casos éste fue menor de 18,5. El porcentaje de pérdida de peso fue mayor en las mujeres, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (19,1 ± 1,3 vs 13,2 ± 9,8, p = 0,07). Tampoco encontramos ninguna diferencia en el porcentaje de pérdida de peso con respecto al tipo de gastrectomía (tabla I), indicación (pacientes oncológicos 15,6 ± 9,2 vs pacientes no oncológicos 18,0 ± 13,5; ns), ni en el tiempo de evolución desde la gastrectomía (r = - 0,1; ns).

Los datos bioquímicos en el global del grupo y en los diferentes subgrupos (paciente oncológico vs no oncológico, gastrectomía total vs parcial) se muestran en la tabla II.

El 24% de los pacientes presentaba anemia microcítica (sin diferencia entre sexos) y el 29% linfopenia. El 16% de los pacientes presentaba hipoproteïnemia y el 6% hipoalbuminemia. Sólo el 13% de los pacientes presentaba bajos niveles de hierro y el 15% presentaba valores de ferritina por debajo del rango normal del la-

boratorio. Aunque las mujeres presentaban niveles más bajos de ferritina, la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,09). Las deficiencias de vitamina B₁₂, folato, zinc, cobre, magnesio, calcio, fósforo y vitamina A se encontraron en menos del 10% de los pacientes.

Las mujeres mostraron valores más altos de cobre (127,4 ± 39,9 vs 101,0 ± 24,8; p < 0,05), ácido fólico (8,8 ± 3,9 vs 6,2 ± 3,6; p < 0,05) y vitamina E (1.399,6 ± 431,8 vs 1.032,4 ± 278,8; p < 0,05), y niveles más bajos de hemoglobina (12,7 ± 1,3 vs 13,7 ± 1,2; p < 0,01). Cuando comparamos los parámetros bioquímicos entre los pacientes con gastrectomía total y gastrectomía parcial solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de lípidos y en el número de linfocitos (tabla II). Los parámetros bioquímicos fueron similares en los pacientes oncológicos y los no oncológicos, exceptuando la vitamina E, que fue más baja en los pacientes oncológicos (tabla II).

A pesar del tratamiento, el 45% de los pacientes tenían niveles bajos de 25-OH vitamina D, y el 76% presentaban hiperparatiroidismo secundario. Ambos resultados no se correlacionan con la edad (r = 0,27, ns; r = 0,26, ns), el sexo (p = 0,4; p = 0,6), el tipo de gastrectomía (tabla II), indicación (tabla II) ni con el tiempo de seguimiento (r = -0,04, p = 0,6; r = 0,04, p = 0,8).

Los datos de la DMO se muestran en la tabla III. La incidencia de osteoporosis en la columna lumbar fue del 46% (58% mujeres, 33% hombres) y la de osteopenia fue del 30% (33% mujeres, 25% hombres). Comparados con personas de su misma edad y sexo (Z score) los pacientes conservaban el 85,6% de la DMO (86% mujeres, 85% hombres). La incidencia de osteoporosis en cuello femoral fue del 33% (25% mujeres, 42% hombres) y la de osteopenia fue del 58% (66% mujeres, 50% hombres). Los pacientes tenían un 83,6% (87% mujeres, 79% hombres) de la DMO comparado con personas de su misma edad y sexo (Z score).

Los hombres presentaron mayor DMO (p < 0,05) estando esta correlacionada negativamente con la edad (r: -0,58; p < 0,01) y con la pérdida de peso (r: -0,53; p < 0,01). No se encontró correlación con el tipo de gastrectomía (p = 0,9), indicación (p = 0,5), tiempo de seguimiento (r = -0,003, p = 0,9), o los niveles plasmáticos de vitamina D (r = -0,23, p = 0,3) y PTH (r = 0,20, p = 0,4).

Discusión

A pesar del descenso en la indicación de cirugía gástrica en el tratamiento de la enfermedad péptica, la gastrectomía continúa siendo la primera opción en el tratamiento del cáncer gástrico. Además el uso de esta técnica está aumentando en los últimos años para el tratamiento de la obesidad mórbida. Estos pacientes están en riesgo de desarrollar las complicaciones me-

Tabla II
Datos bioquímicos en el conjunto global de pacientes y en los diferentes subgrupos (oncológicos y no oncológicos, gastrectomía (Gx) total y gastrectomía (Gx) parcial

	<i>Todos los pacientes</i>	<i>Oncológicos</i>	<i>No oncológicos</i>	<i>Gx Total</i>	<i>Gx Parcial</i>
Hemoglobina (g/dl) Mujeres: 12,0-16,0 Varones: 13,0-18,0	13,3 ± 1,4	13,3 ± 1,4	13,6 ± 1,6	13,1 ± 1,4	13,6 ± 1,4
Linfocitos 1.300-3.500 cells/μl	2.159 ± 966,5	2.137,1 ± 963,4	2.300 ± 105,9	2.365,6 ± 950,2*	1.828,4 ± 920,3*
Proteínas totales 6,6-8,3 g/dl	6,9 ± 0,4	6,9 ± 0,4	6,9 ± 0,4	6,9 ± 0,5	6,9 ± 0,3
Albumina 3,5-5 g/dl	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,4	3,8 ± 0,3
Prealbumina 13-24 mg/dl	19,2 ± 4,6	19,0 ± 4,8	20,3 ± 3,1	19,4 ± 4,7	18,9 ± 4,4
Transferrina 200-360 mg/dl	238,7 ± 60,3	239,7 ± 62,9	233,9 ± 47,7	249,0 ± 53,5	220,5 ± 68,8
Colesterol 140-240 mg/dl	175 ± 33,2	174,9 ± 33,5	175,4 ± 33,6	166,8 ± 29,3*	188,1 ± 35,5*
Triglicéridos 50-200 mg/dl	78,6 ± 26,3	80,8 ± 25,9	66,5 ± 26,4	71,7 ± 24,7**	89,7 ± 25,5**
Hierro 37-145 μg/dl	88,4 ± 41,4	89,8 ± 40,9	80,1 ± 45,7	87,9 ± 44,3	89,2 ± 37,3
Ferritina 12-200 μg/l	55,8 ± 72,1	49,8 ± 62,2	89,6 ± 112,9	67,6 ± 87,1	36,4 ± 28,7
Zinc 60-150 μg/dl	75,2 ± 10,8	75,4 ± 11,2	74,3 ± 9,2	74,5 ± 11,9	76,8 ± 8,3
Cobre 80-150 μg/dl	113,7 ± 34,6	112,9 ± 36,0	119,2 ± 24,7	109,4 ± 25,2	122,9 ± 49,3
Magnesio 1,7-2,5 mg/dl	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2
Fósforo 2,5-4,5 mg/dl	3,6 ± 0,6	3,6 ± 0,6	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,6	3,4 ± 0,5
Calcio 8,1-10,4 mg/dl	9,3 ± 0,4	9,3 ± 0,4	9,3 ± 0,5	9,3 ± 0,5	9,5 ± 0,3
Ácido Fólico 2,5-15 ng/ml	7,8 ± 4,2	7,9 ± 4,3	7,2 ± 3,5	7,6 ± 3,4	8,2 ± 5,3
Vitamina B ₁₂ 200-980 pg/ml	532,6 ± 342,7	545,7 ± 362,8	459,0 ± 193,6	482,4 ± 275,9	615,4 ± 426,1
25 OH vitamina D 15-70 ng/ml	23,8 ± 23,4	24,9 ± 24,6	14,9 ± 6,6	21,9 ± 23,4	25,8 ± 24,2
PTH 14-60 pg/ml	83,4 ± 34,9	84,1 ± 35,2	78,2 ± 39,8	83,4 ± 32,8	83,4 ± 38,5
Vitamina A 25-70 μg/dl	44,4 ± 16,2	44,0 ± 16,0	47,5 ± 20,0	42,2 ± 16,9	46,5 ± 15,7
Vitamina E 850-1.850 μg/dl	1.203,3 ± 402,6	1.137,3 ± 360,3*	1.682,0 ± 411,6*	1.145,7 ± 412,3	1.257,5 ± 397,9

En la columna de la izquierda se muestran los valores normales de nuestro laboratorio. El estudio estadístico se realizó comparando las medias entre los pacientes oncológicos y los no oncológicos, y entre los pacientes con Gx total o parcial. * p < 0,05, ** p < 0,01.

Tabla III
Densidad mineral ósea (g/cm²) en el conjunto global de pacientes y en los diferentes subgrupos

<i>DMO</i>	<i>Todos los pacientes</i>	<i>Oncológicos</i>	<i>No oncológicos</i>	<i>Gx Total</i>	<i>Gx Parcial</i>
L1-L4	0,9 ± 0,2	0,89 ± 0,2	0,91 ± 0,1	0,89 ± 0,2	0,90 ± 0,1
Cuello femoral	0,7 ± 0,1	0,72 ± 0,1	0,66 ± 0,1	0,71 ± 0,1	0,71 ± 0,1

La comparaciones entre subgrupos (oncológicos/no oncológicos; Gx total/parcial) no fueron estadísticamente significativas.

tabólicas ya descritas en pacientes gastrectomizados por enfermedad péptica³.

La pérdida de peso es muy frecuente después de la cirugía gástrica⁸. Como ha sido descrito anteriormente por otros autores³, hemos observado que las mujeres pierden más peso aunque, debido al número de pacientes, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, a diferencia de otros autores no hemos encontrado ninguna diferencia entre la gastrectomía total y parcial⁹.

Probablemente, la principal causa de la pérdida de peso sea el descenso en la ingesta dietética. Este descenso en la ingesta se produce como consecuencia de la saciedad precoz, dispepsia, síndrome de dumping y de factores emocionales³. Está descrito en el estudio de Braga y cols., que la ingesta dietética media un mes después de la cirugía era de 1.458 kcal/día, aumentan hasta 2.118 kcal/día seis meses después¹⁰.

Además, estos pacientes presentan cierto grado de malabsorción debido a diferentes mecanismos: sobrecrecimiento bacteriano¹¹, disminución del tiempo de tránsito intestinal¹², pérdida de la superficie de absorción en el duodeno¹³ y disminución de la secreción pancreática exocrina¹⁴.

Como consecuencia de la malabsorción de hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico se produce anemia en más del 50% de los pacientes gastrectomizados⁸. En nuestro estudio, la incidencia de anemia fue menor en los pacientes que seguían las revisiones en la consulta regularmente. La deficiencia de hierro es común en estos pacientes³ debido a la disminución en la secreción de ácido que empeora la solubilidad de los iones férricos y disminuye la conversión a iones ferroso¹⁵ y a que el duodeno es el lugar más importante para su absorción¹⁵. Por eso, en mujeres premenopáusicas con cirugía reconstructiva en Y de Roux algunos autores recomiendan el uso de suplementos orales de hierro para prevenir el desarrollo de anemia¹⁶. La suplementación oral es la forma más usual, pero en algunos pacientes debe administrarse de forma parenteral (intramuscular o intravenoso) debido a malabsorción e intolerancia digestiva¹⁷.

Después de la gastrectomía total y en algunos casos de gastrectomía parcial, la cobalamina (vitamina B₁₂) ingerida en la dieta no se absorbe. Los mecanismos implicados son: deficiencia del factor intrínseco¹, aumento del pH gástrico después de la gastrectomía parcial¹, sobrecrecimiento bacteriano¹¹. Los grandes depósitos de esta vitamina en el hígado evitan el desarrollo de manifestaciones clínicas de la deficiencia de cobalamina a corto plazo³. A pesar de que el tratamiento más usual es la administración de vitamina B₁₂ intramuscular después de la gastrectomía, algunos autores sugieren que la administración oral puede ser suficiente en algunos pacientes^{16,18}.

La incidencia de la deficiencia de folato es menor que la del hierro y la vitamina B₁₂. Se produce como consecuencia de la exclusión duodenal y puede prevenirse con multivitamínicos por vía oral¹⁶.

Se ha descrito la aparición de osteomalacia, descenso en la DMO y un aumento del riesgo de fracturas después de resecciones gástricas por úlceras pépticas^{4,5}. Nosotros hemos observado una alta prevalencia de deficiencia de 25 OH vitamina D y de hiperparatiroidismo secundario en nuestra serie, que no está relacionada con el sexo, el tipo de gastrectomía, la indicación o el tiempo de evolución desde la cirugía. A pesar de que la edad media en nuestros pacientes era alta y la deficiencia de vitamina D en personas mayores puede alcanzar el 30-50% de los casos¹⁹, no creemos que ésta sea la principal razón de nuestros resultados ya que no hemos encontrado ninguna correlación entre los niveles de vitamina D y la edad de los pacientes.

Otros autores también han descrito bajos niveles de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario en pacientes gastrectomizados⁹. Bisballe y cols., realizaron biopsias óseas en 68 pacientes gastrectomizados. En su estudio, el 62% de los pacientes tenían aumento de la superficie del osteoide, el 56% aumento del grosor del osteoide, el 24% presentaron retraso en el tiempo de mineralización y el 18% cumplían criterios diagnósticos de osteomalacia²⁰.

Por otra parte, Liedman y cols., encontraron niveles altos de PTH con valores normales de calcitriol en suero en sólo algunos de sus pacientes gastrectomizados⁶. En su artículo consideran varias explicaciones a las divergencias con otros autores⁹: todos sus pacientes habían recibido consejo dietético por dietistas después de la cirugía y algunos de ellos estaban tomando suplementos extra de calcio (1.000 mg al día), y vitamina D (400 UI al día), además, la población sueca ingiere diariamente productos fortificados con vitamina D, por lo que, probablemente, sus resultados no son extrapolables a otras poblaciones.

Nosotros encontramos un alto porcentaje de osteopenia y osteoporosis en nuestro estudio, coincidiendo con estudios previos^{9,21}. A pesar de que podría deberse a la edad de los pacientes, cuando comparamos con personas de la misma edad (Z-score) también encontramos un descenso en la densidad mineral ósea. La pérdida de DMO fue mayor en mujeres y en pacientes con mayor pérdida de peso.

Otros autores han encontrado resultados similares^{7,22}. En el estudio de Adachi y cols., también se evaluó la DMO mediante DEXA en columna lumbar en 59 pacientes gastrectomizados encontrando un 37% de osteoporosis (18% en hombres y 71% en mujeres), y un 85,9% de DMO con respecto a personas de la misma edad y sexo. La pérdida de DMO fue asociada a la edad y al sexo, pero no al tipo de gastrectomía o al tiempo de evolución después de la cirugía⁷. Inoue y cols., observaron que esta pérdida ocurría en los 5 primeros años después de la resección gástrica²³.

Sin embargo, Liedman y cols., no encontraron ninguna diferencia cuando compararon la DMO de sus pacientes con personas de la misma edad y sexo⁶.

La Asociación Americana de Gastroenterología publicó recientemente un documento basado en la evidencia sobre la EMO en pacientes gastrectomizados (tabla IV)²⁴.

La etiología de las alteraciones del metabolismo óseo después de la gastrectomía es multifactorial. Estos pacientes tienen una ingesta reducida (debido a una intolerancia a productos lácteos) y/o una malabsorción de calcio y vitamina D (debido a la exclusión duodenal, al rápido tránsito intestinal, a la malabsorción grasa)^{4,5}. En pacientes gastrectomizados, el descenso de la acidez gástrica puede estar implicado en la peor absorción del calcio. Adachi y cols., estudiaron la DMO en pacientes tratados durante más de 2 años con antagonistas de los receptores H₂. Ellos concluyen que estos tratamientos tienen poca influencia en la DMO, y sugieren que el aumento del pH gástrico no siempre está asociado con la osteoporosis después de la gastrectomía²⁵.

Gertner y cols., observaron que en pacientes gastrectomizados con osteomalacia, la absorción oral de 25 OH vitamina D era normal²⁶. Davies y cols., encontraron resultados similares en pacientes con gastrectomía parcial²⁷. No está claro por qué estos pacientes tienen niveles bajos de vitamina D, especialmente cuando la dieta no es la principal fuente de dicha vitamina. En estudios posteriores, estos autores observa-

ron un aumento del catabolismo de la 25 OH vitamina D, y encontraron que el tratamiento con calcio oral podría prevenir el hiperparatiroidismo secundario que presentan estos pacientes²⁸. Como se ha observado en ratas²⁹, la explicación podría estar en que la baja ingesta y/o la malabsorción de calcio produciría hiperparatiroidismo secundario y elevación de la 1.25 OH vitamina D asociado con aumento del aclaramiento de su precursor (25 OH vitamina D). Si esto fuera cierto, la administración oral de sales de calcio sería suficiente para descender los niveles de PTH en estos pacientes. Por el contrario, en el estudio de Ichikawa y cols., sólo aquellos pacientes que recibieron suplementos orales de calcio y vitamina D tuvieron un descenso en los niveles de PTH comparado con los pacientes que sólo recibieron suplementos de calcio³⁰. Por otra parte, la estimación de la absorción de calcio mediante métodos isotópicos ha mostrado concentraciones normales o bajas de ⁴⁷Ca después de la gastrectomía^{31,32}.

Otro mecanismo implicado en la enfermedad mineral ósea en pacientes gastrectomizados podría ser la falta de gastrina ya que el eje gastrina – calcitonina parece jugar un papel importante en la homeostasis del calcio³³. En ratas, se ha descrito recientemente que la pérdida de DMO tras la gastrectomía se correlaciona con la resección del fundus gástrico, siendo necesario mantener entre el 10-30% de la mucosa del fundus para preservar la masa ósea³⁴. Estos autores concluyen que podría explicarse por la deficiencia de diferentes hormonas (greлина, pancreastatina...) que son producidas por las células de la mucosa del fundus.

Hay poca información sobre la utilidad de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes gastrectomizados. Aunque algunos autores apoyaban que estos pacientes serían más resistentes a este tratamiento que las mujeres posmenopáusicas³⁵, recientemente Suzuki y cols., observaron mejoría en la DMO de la columna lumbar en 13 pacientes con gastrectomía o bypass gástrico con osteopenia Vitamina D-resistentes tratados con Alendronato y Vitamina D durante 2 años³⁶.

Como conclusión, aunque los pacientes con gastrectomía están en riesgo de desarrollar enfermedad metabólica ósea, con los datos actuales no es posible establecer si el tratamiento con calcio y/o vitamina D es efectivo para su prevención y tratamiento. Desconocemos la correcta dosificación de estos micronutrientes en este grupo de pacientes, aunque intuimos que pueden existir diferencias entre distintas poblaciones. Respecto a la utilización de otras terapias en el tratamiento de la osteoporosis (bifosfonatos, PTH,...) existen pocos estudios que avalen su utilidad en estos pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Lola Vigil del Servicio de Medicina Preventiva su colaboración en la revisión del manuscrito.

Tabla IV
Recomendaciones de la American Gastroenterology Association sobre enfermedad metabólica ósea en pacientes gastrectomizados²⁴

1. Los pacientes gastrectomizados están en riesgo de desarrollar enfermedad ósea (A).
2. La osteoporosis y la osteomalacia pueden ocurrir después de la gastrectomía. La incidencia de osteomalacia es 10-20% (B). La incidencia de osteoporosis es desconocida, pero puede variar entre 32-42% (B).
3. Los pacientes gastrectomizados tienen un mayor riesgo de fracturas (B).
4. No hay diferencias en el riesgo de enfermedad ósea entre los pacientes con Billroth I y Billroth II (A).
5. No hay diferencias en el riesgo de enfermedad ósea entre los pacientes con gastrectomía total y parcial (A).
6. Aparentemente, no hay riesgo de enfermedad ósea en la cirugía gástrica para reducción de la acidez (vagotomía) en ausencia de gastrectomía (B).
7. Los niveles plasmáticos de calcio y fosfato son generalmente normales, a expensas de la movilización del calcio del hueso (A).
8. Los niveles de la fosfatasa alcalina sérica, metabolitos de la vitamina D, y la PTH son variables en los pacientes gastrectomizados (A).
9. Se debería realizar densitometría ósea a los pacientes gastrectomizados con al menos 10 años de evolución (especialmente mujeres posmenopáusicas, varones > 50 años y pacientes con fracturas previas).

Nivel de evidencia científica (A, B, C).

Referencias

1. Stenson WF. The esophagus and stomach. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, Eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; 1125-1133.
2. Grant JP, Chapman G, Russell MK. Malabsorption associated with surgical procedures and its treatment. *Nutrition in Clinical Practice* 1996; 11:43-52.
3. Tovey FI, Godfrey JE, Lewin MR. A gastrectomy population: 25-30 years on. *Postgrad Med J* 1990; 66(776):450-456.
4. Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Vitamin D absorption after partial gastrectomy. *Lancet* 1966; 1:457-458.
5. Deller DJ, Edwards RG, Addison M. Calcium metabolism and the bones after partial gastrectomy. The nature and cause of the bone disorder. *Aust Ann Med* 1963; 12:295-309.
6. Liedman B, Henningson A, Mellström D, Lundell L. Changes in bone metabolism and body composition after total gastrectomy. Results of a longitudinal study. *Digestive Diseases and Sciences* 2000; 45:819-824.
7. Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:119-122.
8. Harju E. Metabolic problems after gastric surgery. *Int Surg* 1990; 75:27-35.
9. Zittel TT, Zeeb B, Maier GW, Kaiser GW, Zwirner M, Liebich H, Starlinger M, Becker HD. High prevalence of bone disorders after gastrectomy. *Am J Surg* 1997; 174:431-438.
10. Braga M, Zuliani W, Foppa L, Di Carlo V, Cristallo M. Food intake and nutritional status after total gastrectomy: results of a nutritional follow-up. *Br J Surg* 1988; 75:477-480.
11. Broido PW, Gorbach SL, Nyhus LM y cols.: Microflora of the gastrointestinal tract and surgical malabsorption syndromes. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135:449-460.
12. Lundh G. Intestinal digestion and absorption after gastrectomy. *Acta Chir Scand* 1958; 1:231-236.
13. MacGregor I, Parent J, Meyer JH. Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man. *Gastroenterology* 1977; 72:195-205.
14. Friess H, Böhm J, Müller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P, Büchler MW. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:341-347.
15. Lloyd DA, Valberg LS. Serum ferritin and body iron ferritin after gastric operations. *Am J Dig Dis* 1977; 22:598-604.
16. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LJ, Kenler HA, Cody RP. Are vitamin B₁₂ and folate deficiency clinically important after roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 1998; 2:436-442.
17. Kumpf VJ. Update on parenteral iron therapy. *NCP* 2003; 18:318-326.
18. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Enteral vitamin B₁₂ supplements reverse postgastrectomy B₁₂ deficiency. *Ann Surg* 2000; 232(2):199-201.
19. Mowe M, Böhrer T, Haug E. Serum calcidiol and calcitriol concentrations in elderly people: variations with age, sex, season and diseases. *Clin Nutr* 1996; 15:201-6.
20. Bisballe S, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L, Sorensen OH, Hesselv I. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: interrelations between biochemical markers of bone remodelling, vitamin D metabolites, and bone histomorphometry. *Gut* 1991; 32:1303-1307.
21. Mellstrom D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K, Schöön IM, Toss G, Ytterberg BO. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:370-377.
22. Heiskanen JT, Kröger H, Pääkkönen M, Parviainen MT, Lamberg-Allardt C, Alhava E. Bone mineral metabolism after total gastrectomy. *Bone* 2001; 28:123-127.
23. Inoue K, Shiomi K, Higashide S, Kan N, Nio Y, Tobe T, Shigeno C, Konishi J, Okumura H, Yamamoto T, Fukunaga M. Metabolic bone disease following gastrectomy: assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *Br J Surg* 1992; 78:321-324.
24. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124 (3):795-841.
25. Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Bone mineral density in patients taking H₂-receptor antagonist. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:283-5.
26. Gertner JM, Lilburn M, Domenech M. 25-Hydroxycholecalciferol absorption in steatorrhea and postgastrectomy osteomalacia. *Br Med J* 1977; 1(6072):1310-1312.
27. Davies M, Mawer EB, Krawitt EI. Comparative absorption of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in intestinal disease. *Gut* 1980; 21:287-292.
28. Davies M, Heys SE, Selby PL, Berry JL, Mawer EB. Increased catabolism of 25-Hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-Dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1):209-212.
29. Clements MR, Johnson L, Fraser DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature* 1987; 325:62-65.
30. Ichikawa C, Takiguchi N, Koda K, Oda K, Suzuki H, Miyazaki M. Early phase metabolic disorders after gastrectomy: influence of active vitamin D treatment. *Dig Dis Sci* 2002; 47(8):1886-1890.
31. Nilas L, Christiansen C, Christiansen J. Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. *Gut* 1985; 26:252-257.
32. Gregory DH, Van Uelft R. Calcium absorption following gastric resection. *Am J Gastroenterol* 1972; 57:34-40.
33. Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Mannarelli C, Blass A, Scarponi AM, Vespasiani G. Partial gastrectomy and mineral metabolism effects on gastrin-calcitonin release. *Bone Miner* 1990; 11:199-208.
34. Lehto-Axtelius D, Chen D, Surve VV, Hakanson R. Post-gastrectomy osteopenia in the rat. *Scand J Gastroenterol* 2002; 4:437-443.
35. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. Cyclical etidronate therapy and postgastrectomy osteoporosis. *Br J Surg* 1994; 81:1168-1169.
36. Suzuki Y, Ishibashi Y, Omura N, Kawasaki H, Yanaga K, Abo M, Usashima M. Alendronate improve Vitamin D-Resistant osteopenia triggered by gastrectomy in patients with gastric cancer followed long term. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(7):955-60.

Original

Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con cáncer

M. M.^a Marín Caro*. A. Laviano, MD**, C. Pichard, MD, PhD* y C. Gómez Candela, MD, PhD***

*Nutrición Clínica. Hospital Universitario de Ginebra. Suiza. **Departamento Médico de Nutrición Clínica. Universidad La Sapienza. Roma. Italia. ***Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz de Madrid. España.

Resumen

La Calidad de Vida (CdV) es un concepto que evalúa los factores físicos, psicológicos y sociales, los cuales influyen en el bienestar de los pacientes. El cáncer y su tratamiento reinduce en severos cambios metabólicos asociados a un deterioro de la CdV. Dichas alteraciones contribuyen al incremento del gasto energético y a una disminución de la ingesta alimentaria. Así mismo, esto puede conllevar a desarrollarse la caquexia tumoral, debido a la complejidad de interacciones entre citoquinas proinflamatorias y el metabolismo del huésped. Por otro lado, y más allá de las alteraciones físicas y de los efectos metabólicos del cáncer, los pacientes frecuentemente sufren también de stress psicológico, como la depresión.

La intervención nutricional se podría implementar tan pronto como el cáncer es diagnosticado. De acuerdo a las necesidades del paciente, considerando el tipo de tratamiento oncológico (si es curativo o paliativo), las condiciones clínicas y el estado nutricional. Con el objetivo de reducir o incluso revertir el deterioro del estado nutricional, mejorar el estado general y consecuentemente mejorar la CdV.

La intervención nutricional, que acompaña el tratamiento oncológico con la intención de curar, se centra principalmente, en la optimización del balance entre el gasto energético y la ingesta. Para alcanzar objetivos específicos tales como: disminución de la tasa de complicaciones, mejorar la respuesta y la tolerancia al tratamiento oncológico.

El soporte nutricional en cuidados paliativos, se enfoca en controlar los síntomas relacionados con la

RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITIONAL INTERVENTION AND QUALITY OF LIFE IN CANCER PATIENTS

Abstract

Quality of life (QOL) is a concept assessing physical, psychological and social factors which are influencing the patients' well being. Cancer and its therapy induce severe metabolic changes associated with QOL impairment. These alterations contribute to an increased energy wasting and a decreased food intake. Besides, it may lead to tumoral cachexia due to the complex interactions between pro-inflammatory cytokines and the host metabolism. On the other hand, and beyond physical impairments and metabolic effects from cancer, patients often suffer from psychological stress, such as depression.

A nutritional intervention should be implemented as soon as cancer is diagnosed. It should be appropriate to the individual needs of the patient, considering the type of oncologic treatment (whether it is curative or palliative), the clinical conditions and the nutritional status. The aim is to reduce or even revert nutritional status impairment, improve the general condition, and subsequently improve quality of life.

The primary focus of nutritional intervention accompanying oncologic treatment intended to cure is on the optimization of the balance between energy waste and food intake. Thus trying to achieve further specific purposes such as a decrease of rate of complications and an amelioration of the response and tolerance to the oncologic therapy.

The purpose of nutritional support in palliative care is controlling the symptoms related to food intake and delaying the loss of autonomy. And by this means maintaining or improving patients' QOL. It is corroborated by a literature review, that nutritional therapy should form part of the integral oncological support since it contributes considerably to a QOL improvement.

Correspondencia: Carmen Gómez Candela, MD, PhD.
Jefe. Nutrición Clínica y Dietética.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.
E-mail: carmengomezandela@telefonica.net

Recibido: 12-II-2007.
Aceptado: 26-II-2007.

ingesta de alimentos y retrasar la pérdida de autonomía. Con la finalidad de mantener o incluso mejorar, la CdV de los pacientes. La revisión de la literatura, corrobora que el tratamiento nutricional debe hacer parte dentro del soporte oncológico integral, porque contribuye considerablemente a la mejoría de la CdV. Debido a la posibilidad de identificar las necesidades y expectativas de los pacientes evaluando su CdV, ésta se podría incluir dentro de la evaluación nutricional, para elaborar un soporte nutricional adecuado, a la medida del paciente.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:337-50)

Palabras clave: *Cáncer. Calidad de vida. Malnutrición. Pérdida de peso. Composición corporal. Valoración nutricional. Tratamiento oncológico curativo. Tratamiento oncológico paliativo. Soporte nutricional. Suplementación nutricional oral. Recomendaciones dietéticas.*

Introducción

La caquexia tumoral tiene un profundo impacto sobre el estado físico, psicológico y social de los pacientes, debido a que tienen un metabolismo alterado, marcado por un incremento de la proteólisis y la lipólisis, mientras la síntesis muscular de proteína está disminuida, provocando finalmente una pérdida de masa muscular y grasa^{1,2}. Adicionalmente, el metabolismo de los hidratos de carbono está modificado por el crecimiento del tumor, con una disminuida producción hepática de glucosa y el incremento de la actividad del ciclo de Cori, mientras la sensibilidad insulínica de los tejidos periféricos está reducida¹.

Estas alteraciones contribuyen a un incremento del gasto energético y puede resultar en una pérdida progresiva³. Sin embargo, a pesar del hipermetabolismo y la pérdida de peso (exacerbada por estrés, dolor, infección, cirugías...), la ingesta de los pacientes no se incrementa⁴ y esto va promoviendo un gasto paulatino.

La pérdida de peso relacionada con el cáncer difiere del ayuno simple, en que ésta última puede restaurarse lentamente con la ingesta, y conducir a un estado nutricional adecuado. En el paciente con caquexia tumoral las anormalidades metabólicas asociadas al tumor, frecuentemente evitan la restauración debido a la complejidad de interacciones entre citoquinas proinflamatorias (tales como: interleuquina-1, interleuquina-6) y el metabolismo del huésped^{2,5,6}.

La caquexia representa de un 10-22% de todas las muertes por cáncer¹. Es un síndrome bifásico, que consiste en un “período preclínico” y “la fase de caquexia”. En el período preclínico los mecanismos moleculares responsables de la proteólisis y la lipólisis están incrementados, las anormalidades del comportamiento alimentario pueden estar presentes contribuyendo al deterioro del peso corporal y del estado nutri-

Because of the possibility to identify the patients' needs and expectations by assessing their QOL it should be generally included into their nutritional evaluation to be able to tailor the adequate nutritional support.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:337-50)

Key words: *Cancer. Quality of life. Malnutrition. Weight loss. Body composition. Nutritional assessment. Curative oncologic therapy. Palliative oncologic therapy. Nutritional support. Oral nutritional supplementation. Nutritional counseling.*

cional⁷. Cuando los efectos perjudiciales de la proteólisis, la lipólisis y la disminución de la ingesta interfieren con el estado nutricional, y son evidentes los signos clínicos de la “fase de caquexia”. Se caracteriza, por la pérdida de peso, la reducción de la masa grasa y muscular, anorexia con reducción de la ingesta, saciedad temprana, fatiga, anemia, hipoalbuminemia, y debilidad progresiva^{5,8}.

Además de los efectos del cáncer, los pacientes frecuentemente sufren también de alteraciones psicológicas, y particularmente depresión⁶.

Los tratamientos oncológicos tales como: cirugía^{9,10}, quimioterapia¹¹ y radioterapia¹² producen síntomas adicionales, ya sea en forma aguda o crónica que repercuten negativamente sobre la ingesta y el estado nutricional⁵. Dicho impacto sobre el estado nutricional, depende del tipo y duración del tratamiento, dosis y respuesta individual del paciente¹³, el gasto energético está generalmente incrementado¹³ y de esta manera, se va promoviendo progresivamente la pérdida.

Basándonos en las posibilidades que ofrece el tratamiento oncológico, los pacientes reciben tratamiento paliativo o de intención curativa. En ambos casos, el tratamiento puede estar acompañado de intervenciones nutricionales específicas adecuadas que tienen como objetivo primordial mejorar el estado general y la calidad de vida (CdV)¹³.

El soporte nutricional que acompaña el tratamiento de intención curativa tiene adicionales y específicos objetivos. El de incrementar la respuesta al tratamiento, disminuir la tasa de complicaciones, y posiblemente reducir la morbilidad, manteniendo el balance entre el gasto energético y la ingesta, o minimizando el desbalance entre éstos^{14,15}. El tratamiento nutricional en cuidados paliativos, tiene como objetivo, el mejorar la CdV de los pacientes, contribuyendo al manejo de los síntomas clínicos (náuseas, vómitos, etc.)^{16,17}.

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se tomaron artículos originales publicados en inglés, a partir del año 2000; y en cuanto a los artículos relacionados con la evaluación de la calidad de vida se tomaron como relevantes los que estuvieran publicados a partir del año 1980 usando la base de datos de PUBMED. Todos los artículos fueron sistemáticamente evaluados por su calidad y relevancia por el primer autor, y luego por los co-autores para identificar artículos que fuesen valiosos.

Esta revisión está enfocada sobre la relación entre nutrientes y la mejoría de la CdV en pacientes oncológicos. En tres secciones consecutivas dirigidas, se tratan tópicos relacionados con la CdV en pacientes con cáncer, la eficacia de las distintas modalidades de tratamiento nutricional y por último el impacto de la intervención nutricional sobre la CdV.

La Calidad de Vida (CdV) de los pacientes oncológicos

La salud se define como: “el estado de bienestar físico y mental, y no solo por la ausencia de enfermedad”¹⁸. La salud relacionada con la CdV, tal como está considerada en este artículo, es un concepto multidimensional que cuantifica los efectos psicológicos, físicos y sociales de la enfermedad y su tratamiento^{17,19-22} y que generalmente, se evalúa con cuestionarios que son contestados por el paciente²¹.

En los pacientes con cáncer, el estado de salud es un buen reflejo de la medida de la calidad de vida²³, la cual está ampliamente influenciada por aspectos nutricionales²⁴⁻³⁷.

Un gran número de cuestionarios genéricos y específicos para determinadas enfermedades, han sido desarrollados y algunos han sido exhaustivamente validados, tales como: el EORTC QLQ-C30³⁸⁻⁴⁰, el FACT-G^{41,42} o el SF -36⁴³. En la tablas I y II, se reportan algunos cuestionarios frecuentemente usados para medir la calidad de vida, validados en pacientes oncológicos. Aunque aparentemente son similares, los diferentes cuestionarios varían en su objetivo principal (habilidad física, síntomas, entre otros)^{19,44-49}.

El Soporte Nutricional en los Pacientes Oncológicos

La malnutrición y la caquexia se observan frecuentemente en el cáncer, y si no se toman medidas que contribuyan a contrarrestar su efecto, incluso un inadecuado estado nutricional está relacionado paralelamente con la reducción de la CdV (figs. 1 y 2).

Puede decirse que la intervención nutricional es esencial para prevenir y/o revertir la malnutrición⁵⁰ mediante un balance energético y proteico¹⁴, además de un adecuado aporte de vitaminas, minerales, elementos traza y de electrolitos^{6,15}.

Sin embargo, la intervención nutricional no suele considerarse fundamental dentro del tratamiento on-

cológico, pero es necesaria en todos los estadios de la enfermedad y de todas las estrategias terapéuticas⁵⁰ porque contribuye al control de los síntomas relacionados con el cáncer (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, entre otros)⁵, reduce las complicaciones postquirúrgicas (fístulas, dehiscencia de sutura, etcétera)⁵¹ y la tasa de infección^{52,53}, contribuye a disminuir la estancia hospitalaria^{52,54-56}, mejora la tolerancia al tratamiento^{53,55,57}, aumenta la respuesta inmunológica en el huésped^{52,58,59}. Incluso, una intervención nutricional oportuna está asociada con una mejoría de la CdV^{28,60}, tal como se ha resumido en algunas observaciones de diferentes estudios⁶¹.

La interrelación existente entre el estado nutricional y CdV está comenzando a ser una cuestión prioritaria en Oncología; particularmente si destacamos los significativos avances en el tratamiento oncológico de los últimos años. Permitiendo una prolongación del tiempo de supervivencia para muchos pacientes, quienes podrían disponer así de un tiempo de un tiempo extra para que la investigación científica pueda seguir proporcionándoles ayuda (figs. 3 y 4).

También es relevante considerar el aspecto psicológico, también interrelacionado con el soporte nutricional en los pacientes oncológicos. Tal y como muestra un estudio en pacientes recientemente diagnosticados con cáncer, que consideran que la nutrición y el mantenimiento del estado nutricional desempeña un papel importante dentro de su estrategia terapéutica⁶². El ofrecer a los pacientes apoyo y soporte nutricional individualizado, hace que ellos tengan confianza y esperen resultados positivos en el tratamiento de su enfermedad, permitiendo de esta manera mejorar su CdV.

Evaluación de la malnutrición y del riesgo del estado nutricional

Una detección temprana de las alteraciones nutricionales, permite proporcionar una intervención precoz, pero requiere el uso herramientas adecuadas que puedan evaluar el estado nutricional de los pacientes con cáncer⁶³⁻⁶⁵.

Dichas herramientas son usualmente multiparamétricas, como por ejemplo: medidas del índice de masa corporal, pérdida reciente de peso, parámetros antropométricos (tales como área de la circunferencia media del brazo y pliegue del tríceps), ingesta alimentaria, proteínas plasmáticas (albúmina etc.), capacidad funcional y condiciones clínicas^{15,66,67}.

Las herramientas de *screening* nutricional que son recomendadas por la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) para detectar malnutrición son: Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutritional Risk Screening (NRS-2002) and Mini Nutritional Assessment (MNA)⁶⁷. El *screening* MUST está indicado para pacientes que viven dentro de la comunidad, relaciona el estado nutricional de los pacientes con su funcionalidad. El *screening* NRS-2002 se ha constatado que tiene sensibilidad y especi-

Tabla I
Algunas herramientas para medir la Calidad de Vida (CdV) en los pacientes oncológicos

<i>Cuestionario</i>	<i>EORT QLQ-C30</i>	<i>FACT-G</i>	<i>FLIC</i>	<i>QLI</i>	<i>AQEL</i>	<i>PQLI</i>	<i>RSCL</i>	<i>SDS</i>
Aspectos que evalúa	Físico, desempeño, cognitivo, emocional, social, síntomas, impacto económico, escala de la salud global y de la calidad de vida	Físico, social/familiar, emocional, y bienestar	Bienestar físico, sociabilidad, interacción familiar y molestias somáticas	Actividad, forma de vida, salud, apoyo y bienestar mental	Físico, psicológico, social y ámbito existencial	Actividad, cuidado personal, tratamiento de apoyo, comunicación, afecto psicológico	Síntomas físicos y psicológicos y actividades de la vida diaria	Síntomas (de dolor o angustia)
Número de ítems	30 (13-35 ítems más, para módulos específicos)	28 (+18 módulos específicos)	22	5	22	28	39	13
Tipo de pacientes con cáncer que evalúa	En ensayos clínicos, en un contexto multicultural	En ensayos clínicos o pacientes con enfermedades crónicas	En ensayos clínicos	En cuidados paliativos	Terminales y con tratamiento paliativo	Avanzado	En investigación clínica	En general
Evalúa durante el tratamiento oncológico	Sí	Sí	Sí	-	-	-	Sí	Sí
Tiempo para cumplimentarlo	10	5	< 10	-	-	8	8	5-10
Validado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Administrado directamente a los pacientes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No, pero próximamente administrado	Sí	Sí

The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaires (**EORTC QLQ-C30**)^{38,39}
 The Functional Assessment of Cancer Therapy-General (**FACT-G**)⁴¹
 Functional Living Index Cancer questionnaire (**FLIC**)¹¹¹
 Spitzer Quality of Life Index (**QLI**)¹¹²
 Assessment of Quality of life at the End of Life (**AQEL**)¹¹³
 Palliative Care Quality of Life Instrument (**PQLI**)⁴⁷
 Rotterdam Symptom Check List (**RSCL**)¹¹⁴
 Symptom Distress Scale (**SDS**)¹¹⁵

ficidad en el momento de la admisión de los pacientes en los hospitales⁶⁸, mientras que el MNA ha sido diseñado para personas mayores.

Otros sistema de evaluación, y que ha sido recomendando por la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)^{67,69}, es el Subjective

Tabla II
Algunas herramientas generales para medir la Calidad de Vida (CdV) en los pacientes oncológicos

Cuestionario	MOS SF-36	EQ-5D	NHP
Aspectos que evalúa	Desempeño del rol físico y social, dolor corporal, desempeño del rol social, vitalidad, salud mental y percepciones generales de la salud	Movilidad, cuidado personal, actividades usuales, dolor/molestias y ansiedad/depresión EQ-5D index (escala de medición única del estado de salud) EQ-5D vas (escala visual analógica)	Problemas físicos, sociales y emocionales relacionados con la salud y su impacto sobre el desempeño
Número de ítems	36	5	38
Tipo de pacientes que evalúa	Todo tipo de población	No específico para determinada enfermedad	Personas mayores con diferentes estados de salud
Tiempo para cumplimentarlo	5	8	5-10
Validado	Sí	Sí	Sí
Administrado directamente a los pacientes	–	Sí	Sí

The Medical Outcome Study 36 – Item Short Form (MOS SF -36)¹³
 EuroQol (EQ-5D)^{53,46,116}
 Nottingham Health Profile (NHP)¹¹⁷

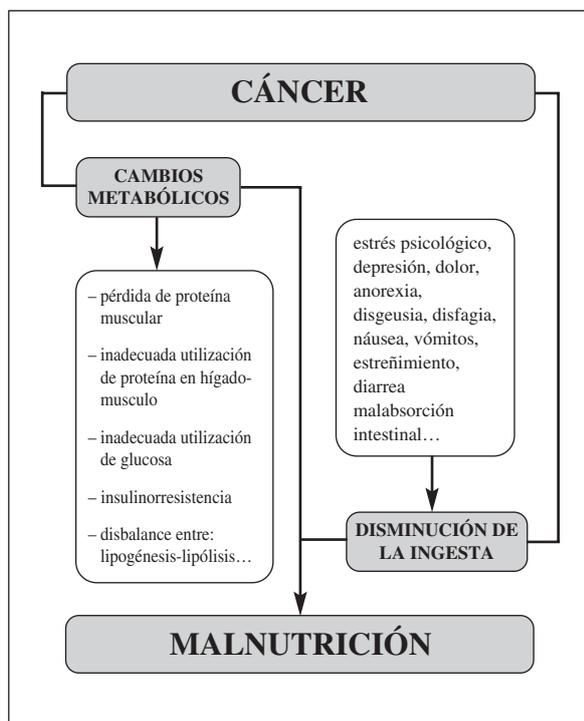


Fig. 1.—Etiología multifactorial de la pérdida de peso y las alteraciones metabólicas en los pacientes con cáncer que conducen a la reducción de la calidad de vida del paciente.

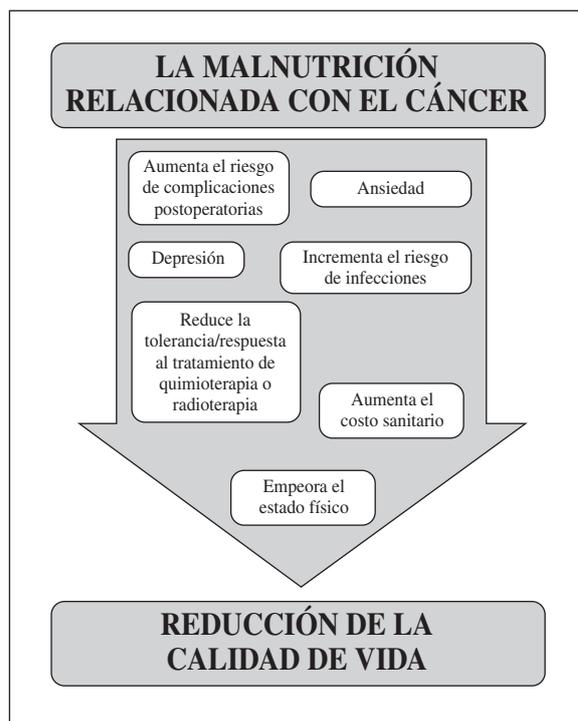


Fig. 2.—La malnutrición asociada al cáncer tiene una gran repercusión sobre la evolución clínica, sobre aspectos psicológicos y socioeconómicos, influyendo en la disminución de la calidad de vida de los pacientes.

Global Assessment (SGA)⁶⁶, e incluso se ha elaborado una versión que ha sido adaptada para ser generada por el paciente (PG-SGA) y con la posibilidad de otorgar puntuación, la scored SGA^{70,71} que ha sido

adaptada para pacientes oncológicos⁷² y además, se ha encontrado una asociación con la CdV de los pacientes que reciben tratamiento activo con radioterapia⁷³.

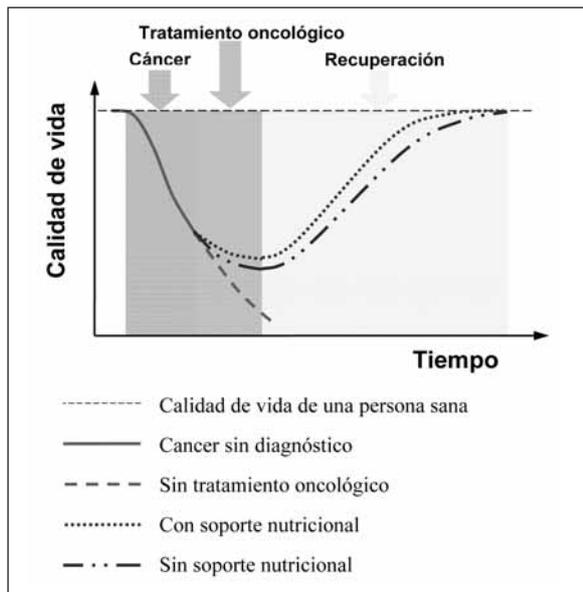


Fig. 3.—La complementación del soporte nutricional con el tratamiento oncológico de tipo curativo fomenta la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

De este modo, teniendo en cuenta la gran disponibilidad de herramientas de *screening* que han sido validadas y que son de fácil aplicación, se podrían considerar como indispensables para la detección de la malnutrición y del riesgo nutricional en los pacientes con cáncer⁷⁴.

El soporte nutricional en los pacientes con tratamiento de intención curativa

El tratamiento de intención curativa es típicamente intensivo y promueve un incremento de la vulnerabilidad para desarrollar malnutrición. Especialmente si la terapia oncológica se prolonga por mucho tiempo debido a la respuesta individual del paciente.

Sin embargo, el riesgo del deterioro del estado nutricional del paciente está estrechamente relacionado con la localización del tumor y del riesgo inherente del tipo de tratamiento oncológico. Por ejemplo, las condiciones clínicas en las cuales el riesgo nutricional es particularmente elevado son el tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la administración de altas dosis de agentes antineoplásicos tales como: cisplatino, doxorubicina, fluorouracilo¹³ o resecciones masivas del aparato digestivo^{10,75}.

Cualquier tipo de soporte nutricional debe comenzar en el momento del diagnóstico de la enfermedad⁵⁰ y debe ser mantenido durante el período que dure el tratamiento, hasta que no exista el riesgo latente de malnutrición.

La intervención nutricional ideal comienza con la evaluación del estado nutricional del paciente y basándose en la evaluación preliminar; indicar al paciente

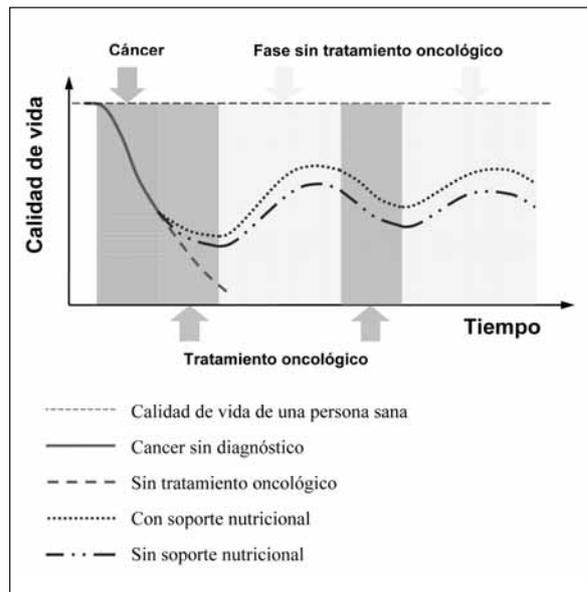


Fig. 4.—La complementación del soporte nutricional con el tratamiento oncológico de tipo paliativo fomenta la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

la intervención nutricional más conveniente según sus necesidades y requerimientos individuales. Incluyendo, recomendaciones dietéticas⁵⁰, suplementos nutricionales orales⁷⁶, nutrición enteral (NE)⁵⁶ o nutrición parenteral total (NPT)⁷⁷. Además, tener en cuenta las reevaluaciones o controles nutricionales, importantes para monitorizar la eficacia o para reconsiderar sobre el tipo de intervención nutricional, hasta que se pueda restablecer un adecuado estado nutricional.

El soporte nutricional en los pacientes con tratamiento paliativo

Por definición, el tratamiento oncológico paliativo es el suministrado para los pacientes que tienen una expectativa de vida inferior o igual a 3 meses⁷⁸, o para quienes padecen un tipo de cáncer que no responde al tratamiento oncológico⁷⁹. Pero, si la expectativa de vida es de menos de 1 mes, los pacientes están considerados en una fase terminal⁷⁸.

El objetivo principal del tratamiento paliativo es el mantenimiento o restablecimiento del “bienestar” de los pacientes⁷⁸, de su rendimiento en la vida diaria y su CdV⁸⁰.

La intervención nutricional en los cuidados paliativos se enfoca primordialmente sobre el control de los síntomas (tales como: náuseas, saciedad temprana, vómitos), el mantenimiento de un adecuado estado de hidratación, preservando todo lo posible el peso corporal y la composición corporal (masa muscular y grasa vs edema y ascitis)¹³. Pero también va a depender de los deseos del paciente y de su familia⁸⁰, teniendo en cuenta además, los riesgos y los beneficios relacionados con la NE y la NPT si las llegase a recibir^{15,78}.

Sin embargo, la intervención nutricional no puede tenerse en cuenta solamente, cuando los pacientes oncológicos se encuentran en una fase paliativa de su enfermedad, sino considerarse como una terapia de apoyo, para ser tenida en cuenta, en cualquier fase de la enfermedad.

El Impacto de la intervención nutricional sobre la CdV de los pacientes oncológicos

Recientes estudios han expuesto, que en cáncer existe una influencia negativa del estado nutricional sobre la CdV^{14,30,35}. La pérdida de peso y otros síntomas relacionados con la nutrición, han sido asociados con una baja CdV^{16,36,78}. Incluso, ha habido una clara correlación entre la reducción de la ingesta nutricional y la CdV³⁰, documentándose que esta ingesta influyó en un 20% la CdV³⁵ y que una baja CdV está relacionada con la reducción de la respuesta al tratamiento oncológico⁸¹.

Dependiendo de los resultados de la evaluación nutricional, un soporte óptimo requiere ser seleccionado con el objetivo de mejorar la CdV de los pacientes. Las opciones disponibles son: recomendaciones dietéticas, suplementos nutricionales orales, NE o NPT (tabla III). Cualquier opción que sea escogida, puede comenzarse tan pronto como sea posible. Incluso, se ha demostrado que un tratamiento intensivo e individualizado, contribuye a mejorar la CdV de los pacientes, si es aplicada en el estadio temprano de la enfermedad²⁸.

Aunque, algunos de los estudios de intervención nutricional, que se citan en esta revisión, no incluyen una medida directa de la CdV con herramientas válidas y específicas. Nosotros consideramos que los resultados positivos de la intervención nutricional, sobre la función inmunitaria, la tasa de complicaciones, el tiempo de reducción de la antibioterapia, la disminución de la estancia hospitalaria, el control de los síntomas, del peso corporal y de la composición corporal, pueden tomarse como factores susceptibles de medir la CdV, es decir, extrapolar éstos marcadores para observar el mejoramiento sobre la CdV. Este razonamiento está fundamentado en la influencia bien establecida de dichos factores, sobre los marcadores de la CdV, parámetros como la capacidad funcional, el estado psicológico y el bienestar social.

Las Recomendaciones Dietéticas

En la mayoría de los casos, gran parte de los pacientes oncológicos se pueden beneficiar de recomendaciones dietéticas generales y específicas, para el control de su enfermedad o para el tratamiento relacionado con el control de los síntomas, manteniendo así un adecuado estado nutricional y previniendo la malnutrición^{26,35}.

Con dichas recomendaciones dietéticas, se ha podido optimizar cualitativa y cuantitativamente la ingesta

insuficiente de los pacientes que han recibido tratamiento de radioterapia por distintos tipos de cáncer. Teniendo en cuenta, que la disminución del apetito, la reducción de la ingesta y la pérdida de peso tienen una influencia sobre la CdV^{35,36}, las recomendaciones dietéticas pudieron incrementar la CdV de los pacientes²⁶. Esto mismo, ha quedado respaldado, en un estudio en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron recomendaciones dietéticas, lo cual les permitió incrementar su CdV, incluso obtuvieron mejores resultados que quienes recibieron únicamente suplementos nutricionales orales sin recomendaciones dietéticas²⁴.

Sin embargo, considerando que la CdV puede definirse como: "esa brecha existente entre las expectativas personales y la actual experiencia individual"^{78,2}, otra cuestión individual a considerar, más allá de la pérdida de peso, y los síntomas relacionados con la nutrición, incluye los factores psicosociales y espirituales⁸³, que pueden contribuir a determinar la CdV y por tanto, pueden minimizar los efectos de la intervención nutricional sobre la CdV.

En otro estudio, con resultados similares al estudio anterior, demostró en pacientes que han recibido radioterapia por cáncer colorrectal²⁷, que en aquellos que no recibieron tratamiento nutricional sufrieron un mayor deterioro en su CdV, mientras que en los pacientes que recibieron las recomendaciones dietéticas, se obtuvieron mejores resultados.

La eficacia del tratamiento nutricional, mediante las recomendaciones dietéticas, pretende el establecimiento y mejoramiento del estado nutricional y de la CdV. Pero depende de la habilidad para adaptar esta intervención, a las necesidades y expectativas del paciente. Aportar estas recomendaciones dietéticas diseñadas para los pacientes oncológicos es un trabajo que requiere mucho tiempo y esfuerzo, y que debe manejarse a través de equipos dedicados y especializados en la nutrición con un alto grado de entrenamiento en oncología²⁷.

Los Suplementos Nutricionales Orales

La administración de los suplementos nutricionales orales es una estrategia simple y no invasiva, que tiene como propósito incrementar la ingesta de nutrientes⁵⁰ que pueden darse a los pacientes cuando éstos requieren más aporte nutricional que no puede cubrirse solamente con recomendaciones dietéticas^{50,84}. Generalmente, en pacientes con enfermedades crónicas, la suplementación oral se ha mostrado beneficiosa en términos de funcionalidad física y de ganancia de peso. También en pacientes con un IMC (Índice de Masa Corporal) < 20 kg/m² los beneficios han sido más pronunciados⁷⁶.

El uso de los suplementos nutricionales que contienen nutrientes inmunomoduladores tales como: ácidos grasos poliinsaturados n-3 (ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico)⁷⁵, arginina y nucleótidos (RNA, DNA) han demostrado buenos resultados en

Tabla III
Efectos de la intervención nutricional sobre la calidad de vida (CdV) en pacientes oncológicos

<i>Tipo de soporte nutricional</i>	<i>Tamaño muestral</i>	<i>Tipo de tratamiento oncológico</i>	<i>Comentarios</i>
Recomendaciones dietéticas	125	RT	Se pudo contribuir al incremento de la CdV en los pacientes, ya que la ingesta nutricional se pudo mejorar ²⁶ .
Evaluación de la dieta usual	271	RT	En algunos diagnósticos la influencia del estado nutricional sobre la CdV fue más alta que la influencia de la misma enfermedad ³⁵ .
Evaluación de la dieta usual	285	C	Se encontró una correlación, entre la deficiencia de la ingesta nutricional y la CdV de los pacientes ³⁰ .
Recomendaciones dietéticas, suplementos nutricionales orales	75	RT	La puntuación de la CdV se incrementó proporcionalmente al mejoramiento de la ingesta y el estado nutricional. Las recomendaciones dietéticas tuvieron un impacto significativo sobre los resultados ³⁴ .
Recomendaciones nutricionales, suplementos nutricionales orales	111	RT	Con las recomendaciones dietéticas se obtuvieron los mejores resultados. Durante 3 meses, después de la RT fue el único método de intervención para mantener un impacto significativo sobre los resultados de los pacientes. La mejoría de la puntuación de la CdV se asoció con una adecuada ingesta dietaria y un adecuado estado nutricional ³⁷ .
Recomendaciones nutricionales y suplementos nutricionales orales con ácido eicosapentaenoico	7	QT	Esta intervención permitió un mejoramiento de la CdV de los pacientes. La intervención nutricional y la quimioterapia mejoraron los resultados, al menos durante las 8 semanas de duración del estudio ³⁷ .
Recomendaciones nutricionales, suplementos nutricionales orales	60	RT	La intervención nutricional la cual fue aplicada en forma temprana e intensiva, mejoró la CdV global de los pacientes ³⁸ .
Suplementos nutricionales orales (con ácidos grasos n-3)	107	Ninguno	En este estudio fue posible atenuar la pérdida de peso, después de 8 semanas de administrar un tratamiento nutricional intensivo. Asimismo, la CdV de los pacientes se pudo mejorar ⁶⁰ .
Suplementos nutricionales orales (con ácidos grasos n-3)	200	Ninguno	En este estudio fue posible mejorar la CdV, en los pacientes se observó un incremento de la masa muscular y de la ganancia de peso ³⁵ .
Suplementos nutricionales orales (con ácidos grasos n-3)	24	Ninguno	Los ácidos grasos n-3 pudieron relacionarse con el mejoramiento de la CdV, debido a la extrapolación del incremento de la actividad física de los pacientes ⁸⁸ .
Suplementos nutricionales orales (con ácidos grasos n-3) vs Acetato de megestrol	421	QT/RT	No hubo un mejoramiento del peso, ni del apetito. El mejoramiento en la CdV se logró también con el uso de acetato de megestrol, solo o combinado con la suplementación de ácidos grasos n-3 ³⁹ .
Ácido dietil ester eicosapentaenoico	518	Ninguno	No se documentó mejoramiento ni en el peso ni en la masa muscular en pacientes con cáncer caquexia ⁹⁰ .
Nutrición Enteral (administración perioperatoria)	49	C	En el período que precedió la cirugía, la CdV de los pacientes pudo ser mejorada por nutrición enteral ²⁹ .
Nutrición enteral y oral intensiva, con o sin suplementación de nutrición parenteral	152	QT paliativa o combinada con RT	La suplementación adicional con nutrición parenteral pudo reducir progresivamente la pérdida de peso, la mejoría de la composición corporal, del apetito, de la supervivencia y de la CdV ³⁷ .
Nutrición parenteral domiciliaria	69	QT	La CdV se pudo estabilizar aproximadamente antes de los 2-3 meses antes que se produjera la muerte ³² .
Nutrición parenteral domiciliaria	13	La mitad con QT paliativa	Se detectó un impacto positivo sobre el peso corporal, nivel de energía, fuerza y actividad, que se pudo reflejar sobre la CdV de los pacientes ³³ .
Alfa tocoferol y beta caroteno	540	RT	Los suplementos con éstos antioxidantes redujeron la severidad de los efectos adversos de la fase aguda del tratamiento, como la mucositis. Sin embargo, la CdV no se mejoró ¹¹⁸ .
Administración de L-carnitina	12	QT	En este estudio se observó un incremento de la masa muscular y un mejoramiento de la CdV ³⁴ .

Tipos de tratamiento oncológico: (RT): Radioterapia (QT): Quimioterapia (C): Cirugía.

términos del mejoramiento de la función inmune^{58,59}, reducción de la respuesta inflamatoria, mejoramiento de la funcionalidad intestinal⁵² y con una buena relación coste-eficacia⁸⁵. Incluso, la administración de estas fórmulas puede contribuir al mejoramiento del estado nutricional⁸⁶.

El papel que desempeñan los ácidos grasos n-3 fue evaluada en un estudio piloto que involucraba pacientes con cáncer de pulmón y de páncreas. En el cual, los pacientes recibieron recomendaciones dietéticas y suplementos nutricionales orales enriquecidos con ácidos grasos n-3, obteniendo como resultado un mejoramiento en su CdV⁸⁷. Otro estudio en pacientes con cáncer avanzado de páncreas, los suplementos nutricionales orales enriquecidos con ácidos grasos n-3, permitieron estabilizar el peso corporal, mejorar la CdV y prolongar la supervivencia, al menos durante el poco tiempo que duro el estudio⁶⁰.

También, en pacientes en estado de caquexia, se ha demostrado que la administración prolongada de ácidos grasos n-3, puede incrementar el peso corporal, asociado a un significativo aumento de la masa muscular²⁵. Éste efecto está relacionado con la mediación de los ácidos grasos n-3 para inhibir la expresión de mediadores proinflamatorios³. Los ácidos grasos n-3 están relacionados con la ganancia de peso, la cual ha sido paralelamente relacionada con el mejoramiento de la CdV, que puede ser explicada debido al incremento de la actividad física que se induce y que se considera como un parámetro que tiene una influencia directa sobre la CdV⁸⁸.

Sin embargo, otros estudios muestran que la suplementación con ácidos grasos n-3 estabiliza la CdV de la misma manera como lo alcanza el tratamiento farmacológico con acetato de megestrol⁸⁹. Incluso, se ha documentado que la administración del ácido eicosapentaenoico en forma pura como dietil éster, mejora los resultados de la función física en pacientes caquéticos, pero no se afectan otros marcadores de la CdV⁹⁰.

El mecanismo de acción de los ácidos grasos n-3 se basa sobre la habilidad para bloquear la respuesta de fase aguda, asociada con el crecimiento del tumor. Este efecto es el responsable del incremento de la supervivencia y la reducción de la pérdida de peso. Pero la suplementación oral de ácidos grasos n-3, requiere un tiempo mínimo de 3 semanas, con una dosis adecuada para alcanzar suficientes concentraciones para poder inducir efectos a nivel bioquímico, molecular e intracelular, y de esta manera poder estabilizar el peso corporal⁹¹.

Podemos considerar, que la malnutrición puede revertirse mediante suplementos nutricionales orales⁶, pero éstos no pueden impedir el desarrollo del síndrome de caquexia, aunque si pueden mitigar el proceso²⁵. Sin embargo, se requiere el desarrollo de futuras investigaciones con ácidos grasos n-3, para identificar su eficacia en distintos tipos de pacientes con cáncer¹⁵. Al igual, que identificar su papel y el de otros nutrientes (como: la Vitamina E) para ser explorados como nutrientes aislados o en combinación con otros⁹²⁻⁹⁴.

La Nutrición Enteral

Las fórmulas de NE son administradas por medio de sondas de alimentación, gástricas o intestinales, en pacientes quienes no pueden cubrir sus requerimientos nutricionales mediante ingesta oral⁹⁵. Las fórmulas estándar poliméricas son generalmente adecuadas para los pacientes oncológicos⁹⁶. El uso de esta modalidad nutricional, permite la corrección del estado nutricional, preservando la funcionalidad intestinal^{97,98}. Debido al uso del tracto gastrointestinal, la nutrición enteral es más fisiológica que la NPT, contribuye al mantenimiento de la respuesta inmune^{53,75,97}, se puede reducir el costo hospitalario, y también se puede disminuir el riesgo de infección si se compara con la NPT⁹⁹.

En pacientes malnutridos con cáncer gastrointestinal, sometidos a cirugía mayor, se observó que la tasa de complicaciones y la duración de la estancia hospitalaria fueron significativamente reducidas, mediante la administración temprana de una nutrición enteral postoperatoria, comparada con quienes recibieron NPT. Sin embargo, en el mismo estudio se encontró que los pacientes con NPT tuvieron menos síntomas gastrointestinales que los que recibieron NE⁵¹.

En otros pacientes, con cáncer de esófago elegidos para recibir una cirugía curativa, la NE se asoció con mejoría del estado nutricional y se observó que se redujeron las complicaciones respiratorias postoperatorias¹⁰⁰.

En pacientes que han sido sometidos a cirugía (resección del cáncer gástrico o de páncreas), la comparación entre NE estándar, NE enriquecida en inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos n-3 y nucleótidos) y NPT; se documentó que la NE fue la más apropiada en términos de evitar complicaciones cardiopulmonares y dehiscencias anastomóticas. Se observó también que la NE enriquecida redujo además la tasa de infección aproximadamente un 50% comparada con la NE estándar o la NPT. Incluso se asoció con una reducción en la estancia hospitalaria y la severidad de las infecciones⁷⁵.

Las fórmulas que contienen, ácidos grasos n-3, arginina y nucleótidos han demostrado que pueden mejorar la respuesta del sistema inmunológico y contribuir a la cicatrización de las heridas¹⁰¹. La administración postoperatoria de dicha fórmula a pacientes gastrectomizados por cáncer, incrementó la síntesis de colágeno y mejoró la cicatrización. Esto puede ser resultado de la reducción general y significativa de la morbilidad y del número de infecciones postoperatorias¹⁰¹.

Cuando la misma fórmula se administró en forma perioperatoria a pacientes malnutridos con cáncer a los que se les practicó una cirugía a nivel gastrointestinal. Se evidenció una mejoría clínica, pero dichos beneficios se observaron en mayor medida, que cuando la fórmula se administró solamente en la fase postoperatoria. En términos de disminución de la estancia

hospitalaria, de la antibioterapia, así como de la reducción de las complicaciones postoperatorias, y obteniéndose como resultado final una reducción del coste hospitalario⁵³.

Por otra parte, los efectos de la administración preoperatoria de una fórmula enriquecida (arginina y ácidos n-3), de una fórmula estándar administrada también en forma preoperatoria, otra administrada en forma postoperatoria, también enriquecida (vía infusión yeyunal), y la no suplementación, se han investigado en pacientes adecuadamente nutridos que han sufrido una resección colorrectal por cáncer. Los resultados de este estudio, indican que existe un beneficio significativo cuando se administra la fórmula enriquecida, ya sea en forma pre y postoperatoria. La tasa de infección y la duración de la antibioterapia se reducen a la vez que la estancia hospitalaria e incluso, se mejoran los resultados clínicos de la cirugía⁵². Este estudio es de particular interés, ya que sugirió que la intervención nutricional puede también beneficiar a los pacientes con cáncer que no se encuentran malnutridos. Ahondando en el concepto de dar soporte metabólico a los pacientes con cáncer, y no solo el mero concepto de soporte nutricional. De hecho, aunque las evidencias clínicas son indiscutibles, aún falta evidenciar que los nutrientes específicos con propiedades farmacológicas "nutracéuticos", puedan ser sistemáticamente administrados a los pacientes con cáncer independiente del estado nutricional, con el objetivo de influenciar positivamente la respuesta metabólica con su esperado efecto clínico (por ejemplo: la inhibición de la proteólisis muscular mediante ácidos grasos n-3 → mejora la funcionalidad física → mejora la CdV).

Sin embargo, diferentes resultados se han observado cuando se compararon los efectos de una fórmula enriquecida con arginina con los de una fórmula estándar en pacientes que tuvieron una intervención quirúrgica por cáncer de cabeza y cuello. No encontrándose diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los niveles circulantes de los marcadores de inflamación [como: interleuquina 6 y proteína C-reactiva], los cuales estuvieron reducidos en ambos grupos¹⁰².

De manera similar, la CdV de pacientes con cáncer de cabeza y cuello severamente malnutridos se pudo mejorar durante el período que precedió la cirugía, mediante la administración perioperativa de una fórmula de NE tanto estándar como enriquecida con arginina²⁹.

En otro estudio, en los pacientes con cáncer orofaríngeo tratados mediante radioterapia, se pudo prevenir la pérdida de peso y reducir la frecuencia de admisiones hospitalarias, con una pronta intervención nutricional, mediante la colocación de una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG). Se consideró en este estudio, que debido a la influencia que tiene el tiempo de estancia hospitalaria sobre la CdV, en este caso, puede asumirse que ésta pudo haberse mejorado⁵⁶.

La Nutrición Parenteral

La nutrición parenteral total (NPT) es una técnica eficiente de soporte nutricional, pero que ésta acompañada de riesgos específicos [tales como: hiperglucemia, sepsis por catéter ...⁹⁹] y de un alto costo. Sin embargo, se emplea únicamente cuando la NE no es posible¹⁰³, debido a que no se puede disponer del tracto gastrointestinal o de una disfunción inevitable⁷⁷, que puede incluir una malabsorción severa, una fístula de alto débito, dismotilidad o dolor abdominal.

En pacientes con tumores sólidos y tumores hematológicos malignos que han recibido trasplante de médula ósea (TMO), la NPT es frecuentemente la única posibilidad para dar soporte nutricional a éstos pacientes^{77,104}. Debido a que la toxicidad asociada a las terapias relacionadas con TMO, las cuales pueden potenciar una mucositis severa, en la que la NE es usualmente poco tolerada. Sin embargo, también se ha considerado el uso de la NPT enriquecida con glutamina y/o ácidos grasos n-3, que se han relacionado con mejores resultados en términos de función inmune, balance nitrogenado, incidencia de complicaciones, supervivencia y estancia hospitalaria⁷⁷.

En otro tipo de pacientes malnutridos con cáncer avanzado e incurable, que recibieron un soporte nutricional oral y enteral intensificado, se documentó que en los pacientes que luego recibieron suplementación con nutrición parenteral, se observó una reducción de la pérdida progresiva de peso, una mejoría de la composición corporal, y del apetito, menos anorexia, mejoría de la supervivencia y de la CdV³⁷.

En este sentido, en pacientes con cáncer de tracto digestivo alto¹⁰⁵ y en pacientes con cáncer avanzado la NPT puede ser ventajosa cuando es usada con prudencia¹⁰⁶. Sin embargo, este es un tema controvertido, y especialmente en el cáncer incurable y en enfermedades metastásicas¹⁰⁷. Aunque, en cánceres avanzados digestivos o cánceres ginecológicos con metástasis, suelen asociarse a obstrucciones del tracto digestivo, y la supervivencia está dependiendo solamente del soporte nutricional, y la NPT es imprescindible¹⁰⁸. En este caso, los pacientes pueden ser remitidos a su domicilio, para recibir allí la asistencia y los cuidados que requieren, incluyendo la nutrición parenteral (NPD)¹⁰⁹. Cabe mencionar, las contraindicaciones ya conocidas de NPD¹¹⁰.

Un estudio realizado en pacientes con cáncer avanzado, severamente malnutridos y casi afágicos, la NPD ha demostrado mantener el estado nutricional hasta la muerte, mientras la CdV permanecía estable 2-3 meses antes de que esta finalmente se produjera³².

En pacientes que padecen cáncer avanzado metastático, tumores carcinoides o tumores de las células de los islotes, carcinoma ovárico o amiloidosis, que han sido tratados nutricionalmente con NPD, se documentó mejoría de la CdV, especialmente cuando se ha administrado en forma postoperatoria y cuando los cuidados continuos fueron requeridos debido a drenajes quirúrgicos o por heridas abiertas. Sin embargo, en es-

te análisis se recomendó más estudios para evaluar los efectos de la NPD, en pacientes con distintos tipos de cáncer¹⁰⁷.

Una mejor estimación del impacto de la NPD sobre la CdV de los pacientes ha sido recientemente reportada en pacientes con un cáncer avanzado, la mayoría de ellos estaban diagnosticados de adenocarcinoma gastrointestinal y cerca del 50% de los pacientes incluidos en el estudio estuvieron recibiendo tratamiento paliativo de quimioterapia. Sus familias fueron entrevistadas sobre la experiencia con la NPD, y basados en sus respuestas, parece que los pacientes y sus familias asocian las NPD con beneficios, tales como: ganancia del peso corporal, incremento de la energía, de la fuerza y de los niveles de actividad, además de la seguridad por el hecho de cubrir sus necesidades nutricionales. Por tanto, éstos efectos podrían extrapolarse con una mejoría de la CdV³³.

Conclusión

El cáncer altera profundamente las funciones físicas, el bienestar psicológico y la vida social de los pacientes. Durante la fase aguda del tratamiento oncológico con intención curativa un adecuado soporte nutricional ha mostrado un mejoramiento de los resultados a corto plazo mediante la reducción del número de complicaciones, así como de la disminución de la fase de recuperación. Esta mejoría clínica ha tenido un impacto positivo sobre la CdV. En la evolución a largo plazo hasta la recuperación completa de la salud o recaída de la enfermedad, esta mejoría del estado nutricional está estrechamente relacionada a una mejor percepción del estado de salud y de la propia percepción del bienestar.

En los pacientes con tratamiento paliativo, el soporte nutricional ante todo se enfoca, en la minimización de los síntomas relacionados con la ingesta de alimentos, y posponiendo la pérdida de autonomía. Por tanto, el soporte nutricional debe estar integrado dentro del cuidado global oncológico, por su significativa contribución a la CdV. Además, la evaluación de la CdV debe ser parte de la evaluación de cualquier intervención nutricional para optimizar la adecuación a las necesidades y expectativas del paciente.

Referencias

1. Delano M. J., Moldawer, L. L. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:68-81.
2. Fearon KC, Moses AG. Cancer cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85:73-81.
3. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome—when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 158-165.
4. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 93:380-383.
5. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Supl. 2):S51-63.
6. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Supl. 2):S39-50.
7. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Bellantone R, Pacelli F, Busquets S, Argiles J, López-Soriano FJ, Civello IM y cols. Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280:R1518-1523.
8. Mattox, TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:400-410.
9. Heys, S. D, Schofield, A. C, Wahle, K. W, Garcia-Caballero, M. Nutrition and the surgical patient: triumphs and challenges. *Surgeon* 2005; 3:139-144.
10. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Tokunaga A, Tajiri T, Barbul A. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:313-319.
11. Bergkvist K, Wengstrom Y. Symptom experiences during chemotherapy treatment—With focus on nausea and vomiting. *Eur J Oncol Nurs* 2006; 10:21-29.
12. Guren MG, Tobiassen LB, Trygg KU, Drevon CA, Dueland S. Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:113-119.
13. Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome —nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001; 17:769-772.
14. Brown JK, Byers T, Doyle C, Coumeya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, McTieman A, Rock CL, Aziz N y cols. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:268-291.
15. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 137-168.
16. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, De Las Penas R, García-Cabrera E, Luz Azuara M, Casado J, Gómez-Candela C. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24:801-814.
17. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol* 2001; 12(Supl. 3): S3-6.
18. World Health Organization Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization). New York, 1946.
19. Kuentner S, Langelotz C, Budach V, Possinger K, Krause B, Sezer O. The comparability of quality of life scores: a multi-trait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *Eur J Cancer* 2002; 38:339-348.
20. Holmes S, Dickerson J. The quality of life: design and evaluation of a self-assessment instrument for use with cancer patients. *International Journal of Nursing Studies* 1987; 24:25-33. *Int J Nurs Stud* 2003; 40: 515-520; discussion 521-513.
21. Movsas B. Quality of life in oncology trials: a clinical guide. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13:235-247.
22. Levine MN, Ganz PA. Beyond the development of quality-of-life instruments: where do we go from here? *J Clin Oncol* 2002; 20:2215-2216.
23. Park SM, Park MH, Won JH, Lee KO, Choe WS, Heo DS, Kim SY, Lee KS, Yun YH. EuroQol and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter prospective study in hospice-palliative care units. *Support Care Cancer* 2006; 14: 329-333.
24. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marqués Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27:659-668.
25. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J y cols. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched

- oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52:1479-1486.
26. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003; 67:213-220.
 27. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1431-1438.
 28. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004; 91:447-452.
 29. Van Bokhorst-de Van der Schuer, M. A, Langendoen, S. I, Vondeling, H, Kuik, D. J, Quak, J. J, Van Leeuwen, P. A. (2000) Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2000; 19:437-444.
 30. Tian J, Chen JS. Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changde County of China. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1582-1586.
 31. Loeser C, Von Herz U, Kuchler T, Rzehak P, Muller MJ. Quality of life and nutritional state in patients on home enteral tube feeding. *Nutrition* 2003; 19:605-611.
 32. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, Chiavenna G, De Cicco M, Donati D, Gilli G, Percolla S, Pironi L. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21:281-288.
 33. Orrevall Y, Tishelman C, Permert J. Home parenteral nutrition: a qualitative interview study of the experiences of advanced cancer patients and their families. *Clin Nutr* 2005; 24:961-970.
 34. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, Lamonica G, Dessi M, Spiga C. y cols. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22:136-145.
 35. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12: 246-252.
 36. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27:302-310.
 37. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 222-230.
 38. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB. y cols. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-376.
 39. Bottomley A, Flechtner H, Efficace F, Vanvoorden V, Coens C, Therasse P, Velikova G, Blazeby J, Greimel E. Health related quality of life outcomes in cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 2005; 41:1697-1709.
 40. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(Supl. 4): S125-133.
 41. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P y cols. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-579.
 42. Lent L, Hahn E, Eremenco S, Webster K, Cella D. Using cross-cultural input to adapt the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) scales. *Acta Oncol* 1999; 38:695-702.
 43. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-483.
 44. Schag CA, Ganz PA, Heinrich RL. Cancer Rehabilitation Evaluation System—short form (CARES-SF). A cancer specific rehabilitation and quality of life instrument. *Cancer* 1991; 68:1406-1413.
 45. Sloan JA, Loprinzi CL, Kuross SA, Miser AW, O'Fallon JR, Mahoney MR, Heid IM, Bretscher ME, Vaught NL. Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3662-3673.
 46. Kopec JA, Willison KD. A comparative review of four preference-weighted measures of health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:317-325.
 47. Mystakidou K, Tsilika E, Kouloulis V, Parpa E, Katsouda E, Kouvaris J, Vlahos L. The "Palliative Care Quality of Life Instrument (PQLI)" in terminal cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:8.
 48. Kemmler G, Holzner B, Kopp M, Dunser M, Margreiter R, Greil R, Sperner-Unterweger B. Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients: the functional assessment of cancer therapy-general and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30. *J Clin Oncol* 1999; 17:2932-2940.
 49. Schag CA, Heinrich RL. Development of a comprehensive quality of life measurement tool: CARES. *Oncology* (Williston Park) 1990; 4:135-138; discussion 147.
 50. Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Supl. 2):S74-83.
 51. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358:1487-1492.
 52. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132:805-814.
 53. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137:174-180.
 54. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:49-51.
 55. Fearon KC, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:807-811.
 56. Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I, Zouhair A, Coti P, Monney M, Monnier P, Mirimanoff RO, Roulet M. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer* 2002; 10:502-504.
 57. Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J, Collins CE. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2005; 17:639-645.
 58. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:389-397.
 59. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:216-222.
 60. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2004; 23:239-247.
 61. Peltz G. Nutrition support in cancer patients: a brief review and suggestion for standard indications criteria. *Nutr J* 2002; 1:1-5.
 62. Metz JM, Claghorn K, Sweeney-Cordis E, Hampshire M. Nutritional Attitudes of Recently Diagnosed Cancer Patients. ASCO Annual Meeting Proceedings. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:8011.
 63. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6:334-343.

64. Ferguson ML, Bauer J, Gallagher B, Capra S, Christie DR, Mason BR. Validation of a malnutrition *screening* tool for patients receiving radiotherapy. *Australas Radiol* 1999; 43:325-327.
65. Davies M. Nutritional *screening* and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9S2:S64-S73.
66. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:8-13.
67. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition *screening* 2002. *Clin Nutr* 2003; 22:415-421.
68. Kyle UG, Kossovski MP, Karsgaard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and *screening* at hospital admission: a population study. *Clinical Nutrition* 2006; 25:409-417.
69. ASPEN Board of directors. Guidelines for the use of parenteral, enteral nutrition in adult and pediatric care. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:9SA-12SA.
70. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12:S15-19.
71. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:779-785.
72. Shirodkar M, Mohandas KM. Subjective global assessment: a simple and reliable *screening* tool for malnutrition among Indians. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24:246-250.
73. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:305-309.
74. Gómez-Candela C, Luengo L, De Cos A, Martínez-Roque V, Iglesias C, Zamora P, González-Barón R. Subjective global assessment in neoplastic patients. *Nutr Hosp* 2003; 18:353-357.
75. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26:24-30.
76. Stratton RJ. Summary of a systematic review on oral nutritional supplement use in the community. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:469-476.
77. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori A, P, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:183-190.
78. Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent M.P, Desport JC, Colomb V, Dieu L, Kere D, Melchior JC, Nitenberg G y cols. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for palliative or terminal nutrition in adults with progressive cancer. *Br J Cancer* 2003; 89 Supl. 1: S107-110.
79. Organization WH. World Health Organization, National Cancer Control Programmes Policies and Managerial Guidelines (ed.2), Geneva, 2002.
80. McKinlay AW. Nutritional support in patients with advanced cancer: permission to fall out? *Proc Nutr Soc* 2004; 63:431-435.
81. Le T, Hopkins L, Kee Fung MF. Quality of life assessment during adjuvant and salvage chemotherapy for advance stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98:39-44.
82. Calman KC, Downie RS. Practical problems in the teaching of ethics to medical students. *J Med Ethics* 1987; 13:153-156.
83. Daputo JJ, Servente L, Francolino C, Hahn EA. Determinants of quality of life in patients with cancer. *Cancer* 2005; 103:1072-1081.
84. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, Van Gemert W, Van Gossom A, Valentini L. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clinical Nutrition* 2006; 25:260-274.
85. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005; 21:1078-1086.
86. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J, Goedhart A, Lundholm K, Nitenberg G, Stratton R. J. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28:5-23.
87. Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy — a pilot study. *Support Care Cancer* 2005; 13:270-274.
88. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90:996-1002.
89. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, Gagnon B, Novotny PJ, Mailliard JA y cols. An eicosapentaenoic acid supplement *versus* megestrol acetate *versus* both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; 22:2469-2476.
90. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ, Murray GD. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006; 24:3401-3407.
91. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KC. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.
92. Yam D, Peled A, Shinitzky M. Suppression of tumor growth and metastasis by dietary fish oil combined with vitamins E and C and cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47:34-40.
93. Tevar R, Jho DH, Babcock T, Helton WS, Espat NJ. Omega-3 fatty acid supplementation reduces tumor growth and vascular endothelial growth factor expression in a model of progressive non-metastasizing malignancy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:285-289.
94. Roynette CE, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C. n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clin Nutr* 2004; 23: 139-151.
95. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Von Meyenfeldt M, Zurcher G y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25:245-259.
96. Schattner M. Enteral nutritional support of the patient with cancer: route and role. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:297-302.
97. Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:541-546.
98. Loser C, Aschl G, Hebuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, Rollins H, Singer P, Skelly RH. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition —percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24:848-861.
99. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534-542.
100. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Akiyama H. Immunonutrition risk factors of respiratory complications after esophagectomy. *Nutrition* 2004; 20: 364-367.
101. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr* 2005; 24:55-65.
102. De Luis DA, Arranz M, Aller R, Izaola O, Cuéllar L, Terroba MC. Immunoenhanced enteral nutrition, effect on inflammatory markers in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:145-147.
103. Wu GH, Liu ZH, Wu ZH, Wu ZG. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2441-2444.

104. Gómez Candela C, Castillo R, De Cos A, Iglesias C, Martín M, Aguado M, Ojeda E. Effects of parenteral glutamine in patients submitted to bone marrow transplantation. *Nutr Hosp* 2006; 21:13-21.
105. Braunschweig C, Liang H, Sheean P. Indications for administration of parenteral nutrition in adults. *Nutr Clin Pract* 2004; 19:255-262.
106. Joque L, Jatoi A. Total parenteral nutrition in cancer patients: why and when? *Nutr Clin Care* 2005; 8:89-92.
107. Hoda D, Jatoi A, Burnes J, Loprinzi C, Kelly D. Should patients with advanced, incurable cancers ever be sent home with total parenteral nutrition? A single institution's 20-year experience. *Cancer* 2005; 103:863-868.
108. Echenique M, Correia MI. Nutrition in advanced digestive cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:577-580.
109. Moreno Villares J, Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, León-Sanz M, De Cos A, Pedron C, NADYA-SENPE. Trends in adult home parenteral nutrition in Spain. 1992-2003. *Nutr Hosp* 2006; 21:617-621.
110. Bozzetti F. The patient with incurable aphagic cancer: to feed or not to feed? *Nutrition* 2001; 17:676-677.
111. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 1984; 2:472-483.
112. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis* 1981; 34:585-597.
113. Axelsson B, Sjoden PO. Assessment of quality of life in palliative care —psychometric properties of a short questionnaire. *Acta Oncol* 1999; 38:229-237.
114. De Haes JC, Van Knippenberg FC, Neijt JP. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 1990; 62:1034-1038.
115. McCorkle R, Young K. Development of a symptom distress scale. *Cancer Nurs* 1978; 1:373-378.
116. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; 35:1095-1108.
117. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34:281-286.
118. Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Mercier JP, Tetu B, Harel F y cols. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:5805-5813.

Original

Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la osteopatía metabólica en el enfermo con nutrición parenteral domiciliaria

P. Gómez Enterría*, L. Laborda González**, C. Martínez Faedo* y grupo de trabajo NADYA -SENPE

*Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. **Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

Resumen

Los pacientes que presentan una insuficiencia intestinal severa sometidos a un programa de nutrición parenteral domiciliaria tienen un riesgo elevado de presentar alteraciones en el metabolismo óseo. Esta disminución de la calidad del hueso tiene un origen multifactorial y puede estar ya presente en el momento de instaurar el soporte nutricional. Es necesario disponer de protocolos que nos permitan realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad osteometabólica e instaurar el tratamiento oportuno con objeto de evitar fracturas y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:351-7)

Palabras clave: *Nutrición parenteral domiciliaria. Osteoporosis.*

Introducción

Iniciada a finales de 1960, la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) es una alternativa terapéutica eficaz y segura para conseguir una recuperación nutricional y social de enfermos que, no pudiendo cubrir sus requerimientos nutricionales a través del tracto gastrointestinal, estaban anteriormente abocados a largas estancias hospitalarias o a muerte por desnutrición. Dependiendo de la patología de base y de la capacidad anatómica y funcional del intestino residual, la dura-

A PROTOCOL FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METABOLIC OSTEOPATHY IN PATIENTS WITH HOME-BASED PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Patients presenting severe intestinal failure submitted to a home-based parenteral nutrition program have increased risk for bone metabolism impairments. This decrease in bone quality has a multifactorial origin and may be already present when implementing nutritional support. There is the need for having available protocols allowing early diagnosis of osteo-metabolic disease and implementing adequate therapy to prevent fractures and improving the quality of life of these patients.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:351-7)

Key words: *Home-based parenteral nutrition. Osteoporosis.*

ción de la NPD puede ser muy prolongada (se han descrito casos de más de 25 años), lo que puede favorecer la aparición de diversos tipos de complicaciones, entre las que se encuentra la enfermedad ósea metabólica (EOM).

Definición

La EOM se podría definir como una condición de fragilidad esquelética debida a una calidad anormal del hueso, pudiendo ser asintomática o cursar con dolores óseos y/o aparición de fracturas, lo que evidentemente tiene un impacto negativo en la rehabilitación de los pacientes con NPD, disminuyendo su calidad de vida.

La EOM puede ser debida tanto a osteomalacia (menor mineralización del hueso, con aumento de la matriz osteoide) como a osteoporosis (disminución de la cantidad total de hueso, manteniendo una proporción normal entre la matriz y el mineral óseos). Puesto

Correspondencia: Ceferino Martínez Faedo.
HUCA. Oviedo.
Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo. Asturias.
E-mail: ceferinofaedo@yahoo.es

Recibido: 15-XI-2006.
Aceptado: 10-I-2007.

que la diferencia entre osteomalacia y osteoporosis solo puede confirmarse mediante biopsia ósea, habitualmente se utilizan para el diagnóstico de las alteraciones de la calidad del hueso técnicas incruentas, siendo la de elección la realización de una densitometría ósea, de preferencia la densitometría dual de rayos X (DXA) central, a nivel de cadera y de vértebras lumbares^{1,2}.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció por consenso unos criterios de definición de osteopenia y osteoporosis (tabla I) basados en los resultados de la DXA y valorando la desviación estándar respecto a la media de adultos jóvenes normales. Aunque esta clasificación tiene limitaciones, ya que fue establecida para mujeres post-menopáusicas de raza blanca, es la utilizada universalmente, a la espera de disponer de datos referentes a otras edades, al sexo masculino y a diferentes razas^{3a}. Recientemente, la sociedad Internacional de Densitometría Clínica ha publicado una adaptación de la clasificación de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres premenopáusicas, varones menores de 50 años y en niños de ambos sexos menores de 20 años. En estos grupos se recomienda utilizar el Z-score en vez del T-score^{3b}.

Epidemiología

No se conoce la incidencia y prevalencia reales de la EOM en pacientes con NPD; dependiendo de las series, se observa una alteración de la densidad ósea en el 40-100% de los casos sin que de manera clara pueda atribuirse este hecho exclusivamente a la NP prolongada^{4,5}.

En un estudio multicéntrico, publicado en 2002, se estudiaron retrospectivamente mediante DXA, 165 pacientes con NPD superior a 6 meses: el 84% tenían un T-score <-1 DS, cumpliendo el 41% de ellos criterios de osteoporosis; referían dolores óseos el 35% (58 pacientes), y el 10% (17 pacientes) tenían fracturas. Es de destacar que 15 de los pacientes con fracturas eran del sexo femenino (14, post-menopáusicas) y que los pacientes con dolores óseos y fracturas eran los que tenían densitometría más alterada⁶.

Otro estudio más reciente, publicado en 2004, estudia la evolución de la densidad ósea en 75 pacientes

Tabla I
Densitometría ósea. Clasificación de la OMS

Normal: entre +2,5 y -1 DS respecto a la población de referencia
Osteopenia: T-score* entre -1 DS y -2,5 DS**
Osteoporosis: T-score ≤ -2,5 DS
Osteoporosis establecida: T-score ≤ -2,5 DS + fractura por fragilidad

* T-score: media de valores en adultos jóvenes.

** DS: desviación estándar.

que recibieron NPD durante una media de 4 años. Se aprecia una disminución estadísticamente significativa de la masa ósea tanto a nivel vertebral como en fémur (pérdida anual del 1%) aunque, comparado con sujetos sanos del mismo sexo y edad esa pérdida de densidad no difiere significativamente. Los pacientes con enfermedad de Crohn ya tenían en el momento de iniciar la NPD una masa ósea menor que la de los que no estaban diagnosticados de esta enfermedad intestinal inflamatoria, lo que sugiere que una parte considerable de la alteración ósea está en relación con el proceso de base⁷.

Patogenia

Aunque se desconoce la patogenia de la EOM, son varios los factores que podrían estar involucrados en su aparición (tabla II).

Entre las causas no relacionadas con la NPD, cabe destacar que predomina claramente en el sexo femenino, especialmente a partir de la menopausia y es más frecuente cuanto más avanzada sea la edad y en aquellos pacientes que presentan historia familiar de osteoporosis. Además de estos factores no modificables, ciertos hábitos de vida se relacionan también con una mayor predisposición a presentar EOM: baja exposición solar, escasa actividad física, consumo excesivo de alcohol y cafeína, hábito tabáquico. Puede existir además una alteración del hueso antes del inicio de la NPD debido a la enfermedad de base que puede producir, entre otras complicaciones, una malabsorción de calcio y de vitamina D, una acidosis metabólica por pérdida de bicarbonatos o una acidosis D-láctica por sobrecrecimiento bacteriano. Asimismo, los procesos inflamatorios recidivantes, a través de la liberación de ci-

Tabla II
EOM. Patogenia

FACTORES NO RELACIONADOS CON LA NPD

- Antecedentes familiares de osteoporosis
- Edad ≥ 65 años.
- Sexo femenino
- Baja exposición solar
- Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, cafeína)
- Síndromes de malabsorción de cualquier etiología
- Alteración ósea preexistente (enfermedad de base, patología asociada)
- Medicación concomitante

FACTORES RELACIONADOS CON LA NPD

- Hipercalcemia
- Relación Ca/P
- Contaminación por Al
- Toxicidad por vitamina D
- Administración cíclica de la NPD
- Déficit de micronutrientes

toquinas, pueden disminuir la actividad de los osteoblastos a la vez que evitan la apoptosis de los osteoclastos^{1,2}. Por último, la administración crónica de fármacos, especialmente los corticoides, contribuye también de manera significativa a la pérdida de hueso^{1,2,8}.

Respecto a los *factores directamente relacionados con la NPD*, la hipercalciuria inducida por la perfusión de nutrientes parece jugar un papel relevante, ya que se ha observado una correlación positiva entre la cantidad de aminoácidos, glucosa, Na y Ca administrados por vía venosa y la eliminación de Ca por la orina. En cambio, esta relación es inversamente proporcional a la cantidad de fosfatos perfundidos, al facilitar éstos la reabsorción tubular del Ca. Por ello se ha recomendado que la relación óptima de Ca/P de la bolsa de nutrición sea de 1:2, habitualmente 15 meq de Ca por 30 mmol de P. La administración cíclica de la NPD también influye en la calciuria, produciéndose durante las horas de perfusión el 80% de la eliminación total de Ca^{1,9}.

Aunque, a diferencia de los hidrolizados de proteína que se utilizaban en los inicios de la NP, las soluciones de aminoácidos actuales no contienen aluminio (Al), la contaminación por este oligoelemento sigue valorándose como causa de aparición de EOM. Se encuentra en pequeñas cantidades en las sales de calcio y de fosfato así como en los preparados de vitaminas y de elementos traza. El mecanismo sería por acumulación del Al tanto en el hueso como en las glándulas paratiroides, inhibiendo en el primer caso la proliferación de los osteoblastos y, en el segundo, disminuyendo la secreción de PTH¹⁰⁻¹².

Se han descrito casos de EOM que cursan con valores plasmáticos disminuidos tanto de 1-25 OH vitamina D como de PTH, atribuyéndose la afectación ósea a una toxicidad producida por la vitamina D que se administra en las soluciones de NP. Al suspenderla se objetivó un aumento significativo de la densidad ósea en controles posteriores¹³.

Se ha barajado también el posible papel del aporte insuficiente de flúor, cobre, magnesio y boro, sin ser suficientes los datos disponibles hasta la actualidad para confirmar o descartar esta hipótesis¹.

Diagnóstico

Es importante detectar lo más precozmente posible la existencia de EOM y los factores de riesgo que pueden precipitarla (tabla III). Por ello se recomienda que, en el mismo momento de indicar este tipo de soporte nutricional, se realice una valoración clínica y analítica que oriente al respecto (fig. 1).

No se debe olvidar tampoco realizar los estudios necesarios para descartar la presencia de otra patología concurrente que pueda ser la causa de alteración de la calidad del hueso, entre las cuales las más frecuentes son el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo o el síndrome de Cushing.

Tabla III
Detección de EOM en NPD

HISTORIA CLÍNICA

- Historia familiar de osteoporosis
- Historia de dolores óseos o presencia de fracturas espontáneas
- Consumo de alcohol, cafeína. Hábito tabáquico
- Nivel de actividad física
- Nivel de exposición solar
- Tratamiento concomitante (glucocorticoides, antiepilépticos, heparina, otros)

ANALÍTICA

- Determinaciones plasmáticas: Ca, P, Mg, vitamina D, PTH
- Calciuria en orina de 24 h

DENSITOMETRÍA ÓSEA

- DXA basal

Prevención

Las medidas de prevención (tabla IV) van encaminadas a evitar la aparición de osteopenia/osteoporosis y por tanto disminuir el riesgo de fracturas o, si ya existe alteración ósea, evitar su progresión^{14,15}.

Estas medidas contemplan por un lado recomendaciones generales de estilo de vida y que son las mis-

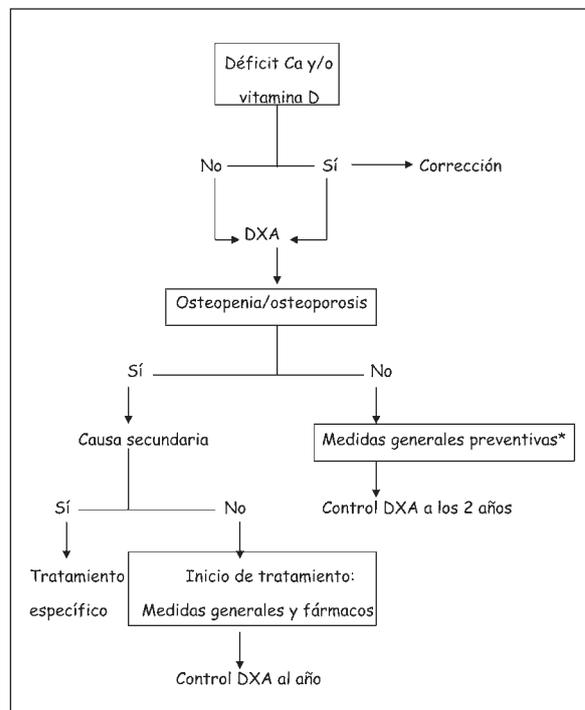


Fig. 1.—Algoritmo diagnóstico y terapéutico de EOM en NPD
* En mujeres post-menopáusicas ≤ 60 años, valorar tratamiento hormonal sustitutivo.

Tabla IV
EOM y NPD. Medidas preventivas

MEDIDAS GENERALES

- Estilo de vida sano

COMPOSICIÓN EQUILIBRADA DE LA NP

- Proteínas: 0,8-1 g/kg/d una vez estabilizado el balance nitrogenado
- Glucosa: evitar administrar más de 4-5 g/kg/d
- Ca: 15 mEq/d
- Fosfato: 30 mmol/d
- Mg: 12-15 mEq/d
- Na, Acetato: según necesidades
- Vitamina D: 200-400 UI/d

mas que se indican para la población en general: abandono de hábitos tóxicos, realizar ejercicio físico de modo habitual, buena exposición solar, dieta equilibrada con consumo de alimentos ricos en Ca. Dado que, por definición, estos pacientes tienen comprometida la función de su tracto digestivo, el aporte de Ca de la dieta suele ser, en la inmensa mayoría de los casos, insuficiente y deberá cubrirse a través de la NP.

Por otro lado y puesto que el aporte parenteral de macro y micronutrientes puede favorecer la aparición de la EOM en estos pacientes, se debe controlar la composición de la bolsa de NP, procurando no facilitar la aparición de hipercalcemia con la administración de cantidades excesivas de proteínas o de glucosa. Para mantener cifras plasmáticas de Ca dentro de la normalidad y calciurias entre 100-300 mg/d es suficiente, en la mayoría de los casos, un aporte de 15 mEq/d en forma de gluconato cálcico, que se debe incrementar si la calciuria es < 100 mg/d. La administración diaria de Mg suele oscilar entre 12-15 mEq, que se aumentará en presencia de diarrea importante, ajustándose la dosis según los valores en sangre y orina; una eliminación urinaria < 50 mg/d sugiere depleción de Mg. Respecto al Na, la cantidad será la adecuada para no exceder las pérdidas totales diarias, ya que un aporte excesivo aumenta la filtración glomerular y por tanto, las pérdidas de Ca. En cuanto a la vitamina D, suelen ser suficientes dosis de 200 a 400 UI/d, de manera que se mantengan niveles plasmáticos superiores a 30 ng/ml¹.

En mujeres post-menopáusicas menores de 60 años, se puede valorar la conveniencia de iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos, ya que su administración ha demostrado prevenir la pérdida de hueso y la reducción de fracturas en mujeres entre 50-60 años. Se debe considerar cada caso individualmente ya que en la actualidad no se aconseja su uso generalizado tras los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI), al objetivarse un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama (a partir de 5 años de tratamiento) y eventos vasculares, tanto cardíacos como cerebrales¹⁶.

Tratamiento

Caso de objetivarse una alteración de la densidad ósea, se debe plantear, además de las medidas generales, iniciar tratamiento farmacológico con la finalidad de evitar la aparición de fracturas y, en aquellos pacientes que ya hubieran presentado alguna, reducir la incidencia de nuevos episodios, independientemente de la densidad ósea que presenten¹⁴⁻¹⁹.

Existen pocos estudios que hagan referencia al tratamiento medicamentoso de la EOM asociada a la NPD, aplicándose por tanto los mismos criterios que se utilizan en la osteoporosis por otras causas, especialmente en mujeres post-menopáusicas (tabla V). Este tratamiento no deberá iniciarse hasta haber corregido los posibles déficits de Ca o vitamina D y haber ajustado la composición de la NP, excepto en el caso de presencia de fracturas, en que será simultáneo. Es necesario, además, descartar previamente otras causas secundarias de osteoporosis.

Los *Bifosfonatos* son, en estos momentos, los fármacos de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis, al haberse demostrado su alto grado de eficacia para disminuir el riesgo de fracturas tanto vertebrales como periféricas, con incremento significativo de la densidad ósea en columna y en cadera. Son inhibidores de la actividad de los osteoclastos, disminuyendo el recambio óseo, con escasa o nula acción sobre la formación del hueso; se acumulan en la matriz ósea, por lo que su efecto persiste después de suspender su administración^{20,21}.

Existen dos grandes grupos, los no aminados (Etidronato y Clodronato) y los que contienen nitrógeno (Alendronato, Risedronato, Pamidronato, Ibandronato y Zoledronato), más potentes que los anteriores (tabla VI).

Tabla V
Tratamiento de la EOM

ESTILO DE VIDA SANO

- Suprimir hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, cafeína)
- Actividad física regular
- Buena exposición a la luz solar

CORRECCIÓN DE DÉFICIT DE CA Y VITAMINA D

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO*

- Bifosfonatos
- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
- Estrógenos en mujeres post-menopáusicas
- Calcitonina
- PTH humana recombinante (Teriparatida)
- Ranelato de Estroncio
- Bloqueadores del RANKL**
- Combinado

*Debe individualizarse, sopesando riesgos/beneficios.

**Ligando del receptor activador del factor nuclear kB. En fase de ensayo.

Tabla VI
Bifosfonatos. Vía de administración y dosis

Bifosfonato	Dosis		Potencia*
	Vía oral	Vía intravenosa	
Alendronato	10 mg/día 70 mg/semana		100-1.000
Risedronato	5 mg/día 35 mg/semana		1.000-10.000
Clodronato		1.500 mg/3 mes	10
Pamidronato		30 mg/3 meses	100
Ibandronato**	2,5 mg/día 150 mg/mes	2 mg/2 meses 3 mg/3 meses	1.000-10.000
Zoledronato		4 mg/año	> 10.000

* En relación al Etidronato, potencia 1²⁰.

** No comercializado en España.

Su administración habitual es por vía oral y, dada su escasa biodisponibilidad, para facilitar su absorción se deben tomar en ayunas, disueltos en al menos 100 ml de agua y esperar 30 minutos antes de ingerir alimentos. Para evitar lesiones esofágicas por un posible reflujo gastroesofágico, el paciente debe permanecer en bipedestación 30 minutos después de la toma del medicamento.

Actualmente existe suficiente evidencia científica que demuestra la misma eficacia terapéutica de los bifosfonatos administrados semanalmente en vez de diariamente, lo que mejora la tolerancia y la adherencia al tratamiento a largo plazo.

Dado que el colectivo de pacientes con NPD tiene una capacidad de absorción disminuida y un mayor riesgo de presentar intolerancia digestiva con los Bifosfonatos, su administración intravenosa puede ser de gran utilidad²². Estudios realizados con Clodronato, Pamidronato, Ibandronato y Zoledronato por vía intravenosa han demostrado un aumento significativo de la densidad ósea, aunque no hay datos suficientes respecto a la prevención de fracturas, dado el escaso número de casos incluidos en la mayoría de las series²³⁻²⁵. Las pautas de administración varían entre dosis mensuales, trimestrales e incluso anuales, como el estudio publicado recientemente con 4 mg de Zoledronato cada 12 meses²⁶.

Solo hemos encontrado un estudio en NPD, en el que se compara la evolución de la densidad ósea y de los marcadores biológicos de resorción del hueso en 10 pacientes con DXA compatible con osteopenia sometidos a NPD durante al menos 1 año. Comparado con placebo, la administración intravenosa de 1.500 mg de Clodronato cada 3 meses durante un año disminuye la resorción ósea medida por los marcadores bio-

químicos sin que se aprecien diferencias significativas de la densidad ósea²⁷.

En el grupo de los *moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE)* el Raloxifeno es el único fármaco aprobado hasta ahora para su uso en el tratamiento de la osteoporosis^{14,15,17}. Se fija de manera selectiva en los receptores de estrógenos, actuando como agonista en el metabolismo lipídico y en el hueso, disminuyendo la resorción ósea y aumentando la densidad ósea. En cambio se comporta como antagonista estrogénico a nivel del útero y del tejido mamario. Se ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, no así de las no vertebrales. Se administra por vía oral, a la dosis diaria de 60 mg, con buena tolerancia digestiva. A la hora de sentar su indicación hay que tener en cuenta que aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso. Actualmente se encuentra en fase de ensayo el Lasofoxifeno, un MSRE de tercera generación que sería eficaz a dosis mucho menores (0,25 mg/d).

El *tratamiento hormonal sustitutivo (THS)* en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis ha demostrado disminuir significativamente el riesgo de fracturas sobre todo a nivel de cadera. Sin embargo y como ya se comentaba en el apartado de Prevención, su uso debe individualizarse teniendo en cuenta los resultados de dos grandes estudios, el ya mencionado WHI¹⁶ y el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)²⁸, ante el riesgo incrementado de cáncer de mama y de enfermedad vascular (coronaria y cerebral). Para evitar la aparición de neoplasias de endometrio se deben asociar progestágenos.

La *Calcitonina* es una hormona polipeptídica que, a dosis farmacológicas, inhibe la actividad osteoclástica y por tanto tiene un efecto antiresortivo. Su eficacia en la prevención de fractura es menor que la de los fármacos anteriores, habiéndose demostrado su efecto sobre fracturas vertebrales pero no de otras localizaciones, por lo que sería una opción terapéutica de segunda línea. En cambio es muy eficaz para aliviar el dolor producido por la osteoporosis. Su administración se realiza por vía nasal siendo la dosis de elección 200 UI/día con pautas variadas (a días alternos o 15 días de cada mes)^{14,15}.

Entre los fármacos osteoformadores cabe destacar la *Teriparatide*, que es el fragmento recombinante 1-34 de la hormona paratiroidea humana. Todavía sin comercializar, los ensayos clínicos realizados han demostrado su eficacia en la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales de mujeres post-menopáusicas con osteoporosis severa y el aumento de masa ósea tanto en mujeres tratadas con altas dosis de corticoides como en varones con osteoporosis. Su administración es subcutánea, con dosis diaria de 20-40 µg²⁹⁻³¹.

Recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, el *Ranelato de Estroncio* parece poseer la misma eficacia que los Bifosfonatos en la prevención de fracturas tanto vertebrales como periféri-

cas, según se deduce de dos estudios publicados en 2004, el Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI)³² y el Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS)³³. Su mecanismo de acción es doble: estimula la replicación de los preosteoblastos (mayor síntesis de matriz ósea) y disminuye la diferenciación y actividad de los osteoclastos (menor resorción ósea). Su administración es por vía oral, a la dosis de 2 g/día; se recomienda ingesta nocturna 2 horas después de la cena. Como efectos secundarios se han descrito náuseas, diarrea y cefalea^{30,32-34}.

Actualmente están en fase de investigación dos nuevos fármacos (la Osteoprotegerina y el Denosumab) cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la unión del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) con dicho receptor (RANK), con lo que se frena la diferenciación y activación de los osteoclastos y por tanto se disminuye la resorción ósea. La Osteoprotegerina es una citoquina perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), mientras que el Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano. De este último fármaco se han publicado recientemente los resultados de un ensayo clínico fase 2 en mujeres postmenopáusicas en el que la administración subcutánea cada tres meses (30 mg) o cada seis meses (60 mg) produce un aumento significativo de la densidad ósea tanto a nivel lumbar como femoral³⁵.

El *tratamiento combinado* (Bifosfonatos y THS, Raloxifeno y Bifosfonatos principalmente) encarece el tratamiento y aumenta el riesgo de efectos secundarios, sin haberse comprobado claramente mejores resultados. Se debe valorar únicamente en pacientes con alto riesgo de fracturas cuando la monoterapia se haya demostrado ineficaz³⁶.

Respecto a la duración que debe tener el tratamiento de la osteoporosis, la tendencia actual recomienda el uso de Bifosfonatos durante 3-4 años, suspendiendo su administración durante 1-2 años y reanudar otro ciclo al cabo de ese tiempo. En los casos en los que se haya indicado THS se aconseja no mantenerlo más de 5 años. El tiempo máximo de tratamiento con Teriparatida no debe sobrepasar los 18 meses. No hemos encontrado datos referentes a la duración del tratamiento con Raloxifeno.

Dado que en la mayoría de las series publicadas el abandono de la medicación es superior al 75%, es importante realizar un seguimiento estrecho con objeto de implementar lo más posible la adherencia al tratamiento y, caso de que aparezcan intolerancias, plantear cambio de fármacos³⁷.

Referencias

- Buchman AL, Moukarzal A: Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000; 19(4):217-31.
- Seidner DI, Licata A: Parenteral nutrition-associated metabolic bone disease: pathophysiology, evaluation and treatment. *N C P* 2000; 15:163-70.
- WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, 1994.
- Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G y cols.: Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal caucasian women: the ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9(1):22-30.
- Haderslev KV, Tjellesen L, Halderslev PH y cols.: Assessment of the longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28:289-9415.
- Cohen-Solal M, Baudoin C, Joly F, Vahed K, Daoust L, Vernejoul MC, Messing B: Osteoporosis in patients on long-term home parenteral nutrition: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1989-94.
- Pironi L, Morselli Labate A, Pertkiewicz M y cols.: Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21:289-96.
- Pironi L, Tjellesen L, Francesco A y cols.: Bone mineral density in patients on home parenteral nutrition: a follow-up study. *Clin Nutr* 2004; 23:1288-302.
- Shaker J, Lukert B: Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:341-53.
- Wood RJ, Bengoa JM, Sitrin MD, Rosemberg IM: Calciuretic effect of cyclic versus continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:614-913.
- Charney P: ASPEN Statement on aluminium parenteral nutrition solutions. *NCP* 2004; 19:416-7.
- Advenier E, Landry C, Colomb V y cols.: Aluminium contamination of parenteral nutrition and aluminium loading in children on long-term parenteral nutrition. *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition* 2003; 36:448-53.
- Gura KM, Puder M: Recent developments in aluminium contamination of products used in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:239-46.
- Seligman JV, Basí SS, Deitel M, Bayley TA, Khanna RK: Metabolic bone disease in a patient on long term total parenteral nutrition: a case report with review of the literature. *JPEN* 1984; 8:722-7.
- Guañabens N: Osteoporosis 2003. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:625-30.
- Orozco P: Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25(5):117-141. http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/docs/osteoporosis25_5.pdf.
- Rossow JE, Anderson GL, Prentice RL y cols.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Sosa M, Hernández D: Tratamiento de la osteoporosis. *Medicine* 2006; 9(60):3880-4.
- Roig Escofet D: Tratamiento de la osteoporosis. Del empirismo a la evidencia. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(1):1-5.
- Epstein S: Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28(2):151-73.
- McCluge MR: Biphosphonates. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:253-71.
- Díaz Curiel M, Santana Zapatero H: Bifosfonatos. *Medicine* 2002; 84(8):4529-34.
- Hernández JL, Riancho JA, González Macías J: Bifosfonatos intravenosos. *Med Clin (Bar)* 2005; 124(9):348-54.
- Miller RG, Chretien KC, Leoni LA y cols.: Comparison of intravenous pamidronate to standard therapy for osteoporosis: use in patients unable to take oral bisphosphonates. *J Clin Rheumatol* 2005 Feb; 11(1):2-7.
- Delmas PD, Adamis S, Strugala C: Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006 Jun; 54(6):1838-46.
- Reginster JY: Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des* 2005; 11(28):3711-28.

26. Reid IR, Brown JP, Burckhart P, Horowitz Z: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9):653-61.
27. Hadersley KV, Tjellesen L, Sorensen HD, Staun M: Effect of cyclical intravenous clodronate therapy on bone mineral density and markers of bone turnover in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:482-812.
28. Grady D, Herrington D, Bittner V y cols.: Cardiovascular disease outcome during 6,8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288:49-57.
29. González Macías J: Tratamiento de la osteoporosis con PTH. En: Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. *Jarpyo Editores* 2004; 211-218.
30. Rubin MR, Bilezikian JF: New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:285-307.
31. Geusens P, Reid D: Newer drug treatments: Their effects on fracture prevention. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 19(6):983-9.
32. Meunier P, Roux C, Seeman E y cols.: The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
33. Reginster JY, Seeman E, Veinejoul MC y cols.: Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis: TROPOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2816-22.
34. O'Donnell S, Craney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2006; Oct 18;(4):CD 005326.
35. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB y cols.: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
36. Torrijos A: Terapia combinada de la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 2004; 3(1):24-30.
37. Emkey RD, Ettinger M: Improving Compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006; 119(4 Supl):S18-24.

Original

Exceso de peso y patologías asociadas en mujeres adultas

G. Oviedo, M. Marcano, A. Morón de Salim y L. Solano

Centro de Investigaciones en Nutrición "Dr. Eleazar Lara Pantin". Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

Resumen

El exceso de peso, representa un problema de salud de importancia en países desarrollados, por ser un factor de riesgo, de alta prevalencia, para enfermedades crónicas no transmisibles del adulto, que afectan a ambos sexos, sobre todo al femenino.

Objetivo: Asociar el grado de exceso de peso con la presencia de comorbilidades en mujeres adultas.

Metodología: 130 mujeres, edad 25 a 70 años, e índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m². Se evaluó peso, talla, circunferencia de brazo, cintura, cadera, pliegues tricípital y subescapular. Se determinó IMC, índice cintura/cadera (IC/C) y área grasa. El exceso de peso fue clasificado según la OMS; se evaluó la presencia de diabetes mellitus (DM); hipertensión arterial (HTA), dislipidemias y artropatías. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 11.0.

Resultados: El 24,6% (n = 32) presentó sobrepeso; 38,5% (n = 50) obesidad I; 23,8% (n = 31) obesidad II; 13,1% (n = 17) obesidad III. El 80,8% presentó alguna comorbilidad; 46,9% (n = 61) dislipidemia; 42,3% (n = 55) HTA; 33,1% (n = 43) artropatías; 16,2% (n = 21) DM. Los grupos con sobrepeso (SP) y obesidad I, presentaron mayor frecuencia de dislipidemia, (56%) y (52%) respectivamente; mientras que en obesidad II (ObII) y obesidad III (ObIII), el 38,7% y 47,1% presentó HTA, respectivamente. Hubo correlación positiva (Spearman) entre DM, HTA y dislipidemia (p < 0,05) al correlacionarlos con la edad; y correlación significativa (Pearson, p < 0,05) entre IC/C y DM.

Conclusión: Se encontró una elevada prevalencia de patologías asociadas en las mujeres evalua-

OVERWEIGHT AND ASSOCIATED PATHOLOGIES IN ADULT WOMEN

Abstract

Overweight and obesity represent an important public health problem in the world, including developed and underdeveloped countries, as contributing factors for non transmissible chronic illnesses in the adult, affecting both sexes, but especially to women.

Objective: To associate excess in weight to the presence of comorbidities in adult women.

Methodology: 130 women, age 25 to 70 years with body mass index (BMI) > 25 kg/m² were assessed. Weight, height, arm, waist and hip circumferences, tricípital and subescapular skinfolds. BMI, waist/hip ratio (W/H ratio) and fatty area were determined. Presence of diabetes mellitus (DM); high blood pressure (HBP), dyslipidemia and arthropathy were assessed. Overweight and obesity were classified according to OMS criteria. Data was analyzed by SPSS version 11.0.

Results: 24,6% of women (n = 32) were overweight; 38,5% (n = 50) were obese I; 23,8% (n = 31) were obese II; and 13,1% (n = 17) had obesity III. Associated pathologies were present in 80,8% of the studied women: 46,9% (n = 61) with dyslipidemia; 42,3% (n = 55) with HBP; 33,1% (n = 43) with arthropathies; and 16,2% (n = 21) with DM. Overweight and obese I women showed a higher prevalence of dyslipidemia (56%) and (52%), respectively; while in Obese II and Obese III, 38,7% and 47,1% presented HBP respectively. There was a positive correlation (Spearman) among DM, HBP and dyslipidemia (p < 0,05) with age; and significant correlation (Pearson, p < 0,05) between W/H ratio and DM.

Correspondencia: Gustavo Oviedo.

Apartado Postal: 3458.

Valencia.

2002-A Venezuela.

2001 Naguanagua. Estado Carabobo (Venezuela).

E-mail: goviedo@uc.edu.ve

marcanom@uc.edu.ve

Recibido: 20-III-2006.

Aceptado: 24-VI-2006.

das, siendo las más frecuentes dislipidemias, HTA y artropatías, con un incremento directamente proporcional a la edad e IC/C.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:358-62)

Palabras clave: *Patologías asociadas. Comorbilidad. Obesidad. Índice de masa corporal. Mujeres.*

Introducción

Sobrepeso es un término utilizado para expresar la acumulación excesiva de grasa corporal y constituye un problema de Salud Pública tanto en países industrializados como subdesarrollados¹. Esta condición puede inducir un deterioro de las funciones corporales, las cuales ocasionan desórdenes de salud que afectan los sistemas cardiovascular, óseo, reproductivo y digestivo^{2,3}.

La obesidad actualmente es reconocida como una enfermedad crónica que tiene un impacto significativo sobre la calidad y la expectativa de vida en el individuo, generando elevados costos para el mantenimiento y la restitución de la salud². Es uno de los síndromes más complejos y crónicos que se manejan actualmente, en el que se conjugan factores de tipo genéticos, sociales, educativos y ambientales³; además representa un riesgo para la salud, debido a su asociación con complicaciones metabólicas, tales como: dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, artropatías y algunas formas de cáncer⁴.

El índice de masa corporal (IMC), es el indicador antropométrico comúnmente usado para clasificar el exceso de peso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto que valores de IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m² deben ser considerados dentro del rango "normal", entre 25,0 a 29,9 kg/m² "no saludable" y definidos como "sobrepeso" y valores superiores a 30 kg/m² se definen como obesidad^{5,6}.

El presente trabajo estudia la relación entre el grado de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) y las patologías asociadas más comunes, que presentan las mujeres que asisten a la consulta de Nutrición Clínica, en el Centro de Investigaciones en Nutrición de la Universidad de Carabobo-Valencia, Venezuela.

Metodología

Se trata de una investigación clínica, de tipo transversal y correlacional, en la cual se evaluó un grupo de 130 mujeres, entre 25 a 70 años de edad (44,4 ± 11,0 años), que asistieron a la Consulta de Nutrición Clínica, en el Centro de Investigaciones en Nutrición, "Dr. Eleazar Lara Pantin", Universidad de Carabobo-Valencia, Venezuela, durante el año 2004.

Se diseñó un instrumento tipo cuestionario para obtener información sobre edad, datos antropométricos y antecedentes clínicos.

Conclusion: There was a high prevalence of associated pathologies in the valued women, being the most frequent dyslipidemia, HBP and arthropathy, which are directly proportional with the age and the IC/C.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:358-62)

Key words: *Associated pathologies. Comorbidity. Obesity. Body mass index. Women.*

El peso y la talla fueron obtenidos empleando una balanza con tallímetro incorporado, marca Health-Meter, calibrada en escalas de kilogramos y centímetros respectivamente, según la metodología establecida por el Programa Biológico Internacional descrito en el Manual de Antropometría de la Fundación para el Crecimiento y Desarrollo⁷. Las medidas de circunferencias fueron obtenidas con una cinta métrica no extensible calibrada en centímetros. La circunferencia media del brazo se realizó en el miembro no dominante, a nivel del punto medio entre los huesos acromión y olécranon; la circunferencia de cintura en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca de cada lado; la de cadera a nivel de la zona más prominente de los glúteos⁷. Para las medidas de los pliegues cutáneos, se utilizó un calibrador marca Lange Skinfold Calliper calibrado en milímetros. El pliegue tricúspital se midió en la parte media posterior del brazo, a nivel del punto antes definido para la circunferencia media del brazo; el subescapular se midió a nivel del ángulo inferior de la escápula del mismo lado del hemicuerpo donde fueron hechas las otras mediciones⁷. Las mediciones se emplearon para la obtención de los indicadores antropométricos: a) IMC o índice de Quetelet mediante la fórmula peso/talla², usado para clasificar el exceso de peso; en sobrepeso (SP) cuando el valor obtenido es $\geq 25 < 30$ kg/m², obesidad I (ObI) $\geq 30 < 35$ kg/m², obesidad II (ObII) $\geq 35 < 40$ kg/m² obesidad III (ObIII) ≥ 40 kg/m² ⁵; b) área grasa (AG), mediante la fórmula de Frisancho⁸; c) Índice cintura/cadera (IC/C), obtenido al dividir la circunferencia de cintura (cm) entre la circunferencia de cadera (cm), índice usado para evaluar el riesgo de las mujeres para enfermedades degenerativas crónicas no-transmisibles del adulto.

Los puntos de corte para definir el nivel de riesgo, toman en cuenta el género y el grupo de edad; siendo para el género femenino "muy alto", cuando el valor de IC/C oscila entre $> 0,82-0,91$, "alto" entre $0,77-0,81$, "moderado" entre $0,76-0,80$, "bajo" entre $0,71-0,76$ en adultas cuyas edades estén 20 a 69 años⁹.

La información fue analizada mediante el programa estadístico SPSS versión 11.0. Se usaron medidas descriptivas tales como frecuencias absolutas y relativas; medidas de tendencia central tales como media y desviación estándar para las variables continuas.

Para verificar la distribución normal de los datos se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba Chi² y el coeficiente V de Cramer, para el estudio de la asociación entre las variables categóricas, tales como el grado de exceso de peso y los grupos de

edades con la presencia de las distintas patologías. Para analizar las correlaciones entre las variables continuas con las con las patologías presentes se realizó la prueba de Spearman. Se aplicó un nivel de confianza de $p < 0,05$.

Resultados

Se evaluaron 130 mujeres con una edad promedio de $44,4 \pm 11,0$ años; encontrándose que el 24,6% ($n = 32$) presentó sobrepeso (SP); 38,5% ($n = 50$) obesidad I (Ob I); 23,8% ($n = 31$) obesidad II (Ob II) y el 13,1% ($n = 17$) obesidad III (Ob III) (tabla I). El 80,8% de la muestra evaluada, presentó alguna patología asociada, siendo más frecuentes en el grupo con SP (90,6%). Hubo asociación positiva entre comorbilidad y edad ($p < 0,05$), indicativo de que a mayor edad mayor posibilidad de presentar patologías asociadas; siendo más acentuado, este hallazgo, en mujeres mayores de 60 años (tabla I).

En la tabla II se muestra la relación entre el exceso de peso y la frecuencia de patologías, siendo la dislipidemia y la HTA las más frecuentes con 46,9% y 42,3%, respectivamente; cabe resaltar que una mujer podía te-

ner más de una patología presente. Se encontró que la dislipidemia estaba presente en más del 50% de las mujeres con SP (56,3%) y obesidad I (52%); mientras que para las mujeres con ObII y ObIII, la HTA fue más frecuente, con 38,7% y 47,1%, respectivamente (tabla II).

Al relacionar el IC/C y las patologías estudiadas (tabla III), se encontró que más del 87% de las mujeres evaluadas tenían un IC/C ubicado en la categoría de "riesgo muy elevado", lo cual es un reflejo del gran riesgo que presenta el individuo con obesidad abdominal de padecer de enfermedades degenerativas crónicas no-trasmisibles. Es de resaltar que el 100% de las mujeres con DM tuvieron un IC/C muy alto.

Al relacionar las variables antropométricas con las comorbilidades presentes, se encontró una correlación positiva ($p < 0,01$) entre el peso, el pliegue tricúspital y el área grasa con la dislipidemia; así como también entre el IC/C y la Diabetes (tabla IV).

Discusión

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado a nivel mundial y particularmente en países occidenta-

Tabla I
Relación entre exceso de peso por IMC y grupos de edad con y sin patologías asociadas

Diagnóstico IMC*	Con comorbilidades		Sin comorbilidades		Total n
	n	%	n	%	
Sobrepeso	29	90,6	03	(9,4)	32
Obesidad I	39	78,0	11	(22,0)	50
Obesidad II	25	80,6	06	(19,4)	31
Obesidad III	12	70,6	05	(29,4)	17
Total	105	80,8	25	(19,2)	130
Grupos de Edad**					
25-39	30	65,2	16	34,8	46
40-49	38	84,4	07	15,6	45
50-59	26	92,9	02	7,1	28
≥ 60	11	100	0	0	11
Total	105	80,8	25	19,2	130

* $\text{Chi}^2 = 3,383$ $p = 0,336$ no significativo

Cramer's V = 0,161 $p = 0,336$

** $\text{Chi}^2 = 12,807$ $p = 0,005$ significativo

Cramer's V = 0,314 $p = 0,005$

Tabla II
Relación de exceso de peso por IMC y tipo de patología asociada*

IMC	Dislipidemia n (%)	HTA n (%)	Artropatía n (%)	Diabetes n (%)
Sobrepeso ($n = 32$)	18 (56,3)	14 (43,8)	10 (31,3)	8 (25)
Obesidad I ($n = 50$)	26 (52)	21 (42)	20 (40)	3 (6,0)
Obesidad II ($n = 31$)	11 (35,5)	12 (38,7)	10 (32,3)	6 (19,4)
Obesidad III ($n = 17$)	6 (35,3)	8 (47,1)	3 (17,6)	4 (23,5)
Total ($n = 130$)	61 (46,9)	55 (42,3)	43 (33,1)	21 (16,2)

* Nota: La persona puede presentar más de una patología asociada.

Tabla III
Relación entre índice cintura/cadera y tipo de patología asociada

Índice c/c	Dislipidemia (%) n	HTA (%) n	Artropatía (%) n	Diabetes (%) n
Moderado	13,1 (08)	12,7 (07)	7 (03)	0 (0)
Alto	86,9 (53)	87,3 (48)	93 (40)	100 (21)
Total	100 (61)	100 (55)	100 (43)	100 (21)

les¹⁰, siendo Estados Unidos el país que refleja incrementos más drásticos, con un 63% de hombres y 55% de mujeres que presentan sobrepeso, lo que representa más de 120 millones de adultos³.

En adultos obesos o con sobrepeso son más frecuentes las complicaciones cardiovasculares y metabólicas¹, de hecho se ha reconocido ampliamente el impacto de la obesidad como factor de riesgo independiente sobre las enfermedades cardiovasculares, en especial la HTA, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca^{3,4}. Esta situación pudiera explicarse con base en que el miocardio de un individuo obeso está sometido a un mayor trabajo, debido a que la excesiva masa de tejido adiposo requiere una mayor vascularización y por consiguiente un mayor volumen de sangre circulante. Esta hipervolemia fisiológica produce un incremento del volumen intravascular, ocasionando un elevado gasto cardíaco, y de persistir, una dilatación de las paredes del miocardio¹¹.

El estudio de Framingham reportó datos que indican el efecto independiente de la obesidad sobre el riesgo de la enfermedad vascular coronaria, encontrando que individuos (hombres y mujeres) con un IMC mayor de 30 kg/m², tenían un RR de 2,04 para esta enfermedad, al compararlos con aquéllos que tenían un IMC menor de 27 kg/m². Por otra parte, el riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV), es particularmente elevado, cuando la obesidad abdominal esta presente. Definiendo como obesidad abdominal, un valor de circunferencia de cintura mayor a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres¹².

Aunque siendo diferente la asociación entre obesidad e HTA en diferentes razas y grupos étnicos, el estudio de Framingham ha sugerido que aproximadamente un 65% de los casos de HTA en mujeres, son directamente atribuibles al sobrepeso y la obesidad³. En el presente trabajo se encontró que el 42,3% de las mujeres evaluadas presentaron esta patología.

La diabetes mellitus tipo 2, es la entidad más importante asociada a la obesidad. En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de México, realizada en 1993¹³, se encontró una relación directa entre la diabetes y el IMC, reportando que a mayor IMC, mayor era el riesgo de sufrir esta enfermedad. En la población mexicana el mejor punto de corte para predecir DM, tomando en cuenta el IMC, fue de 26,3 a 27,4 kg/m² en hombres y 27,7 a 28,9 kg/m² en mujeres, con un valor similar en lo que respecta a la HTA, el cual fue de 26,2 a 27,0 kg/m² y 27,7 a 28,5 kg/m², para hombres y mujeres respectivamente¹³. La frecuencia de DM tipo 2 encontrada en el estudio fue de 16,2%, siendo más acentuada en las mujeres con sobrepeso y obesidad grado III (tabla II).

Estudios prospectivos han mostrado que la obesidad abdominal, representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de DM tipo 2, lo cual podría atribuirse al hecho de que la elevada acumulación de tejido adiposo abdominal, especialmente visceral, está asociada a la resistencia periférica a la insulina, la cual conlleva al hiperinsulinismo e intolerancia a la glucosa^{6,13-15}. Por su parte el estudio de Hoorn, demostró que la relación de circunferencias corporales (Índice Cintura/Ca-

Tabla IV
Valores promedio de las variables en estudio y su correlación con las patologías asociadas (Rho de Spearman)

	X (± DS)	Dislipidemia	HTA	Artropatía	Diabetes
Peso (kg)	83,37 (15,4)	0,237**	0,052	0,032	0,090
IMC (kg/m ²)	34,03 (5,65)	0,145	-0,17	0,88	0,004
Circunferencia Brazo (cm)	35,95 (4,4)	0,108	-0,15	0,28	0,134
Pliegue tricípital (mm)	35,01 (8,31)	0,243**	0,107	0,134	0,165*
Pliegue subescapular (mm)	37,8 (8,8)	0,174*	0,151*	0,119	-0,33
Circunferencia cintura (cm)	100,55 (11,3)	0,186*	-0,82	0,45	-0,78
Índice Cintura/Cadera	0,88 (0,06)	0,072	-0,48	-0,92	0,273**
Área Grasa (percentiles)	84,4 (15,5)	0,262**	0,043	0,041	0,173

* p < 0,05 X = media aritmética (±DS)= desviación estándar.

** p < 0,01

dera e Índice Cintura/Muslo), son mejores predictores a futuro de la DM tipo 2 que el IMC¹⁶.

En la muestra evaluada, se encontró, que todas las mujeres con DM presentaron elevado I C/C con un promedio de 0,922; además se encontró una correlación positiva (Spearman $p < 0,05$), entre tales variables. Resultados que coinciden con un estudio realizado por Guzmán y cols., en pacientes diabéticos, donde se encontró un 60% de obesidad y un 88,4% de elevado I C/C en las mujeres evaluadas¹⁷.

Por otra parte, existen fuertes evidencias de que la ganancia de peso y la obesidad, experimentada por mujeres previo al diagnóstico de DM tipo 2, está asociada con un elevado riesgo a futuro de Enfermedad Vasculare Coronaria, definiéndolo incluso como un potente predictor de esta enfermedad¹⁸.

En la obesidad abdominal, es frecuente encontrar niveles plasmáticos elevados de triglicéridos (Tg), apolipoproteína B, VLDL y reducidos de HDL, anormalidades éstas que pueden ser consecuencia de un efecto metabólico global de la resistencia a la insulina¹⁹. Paradójicamente, también es común que estos pacientes presenten concentraciones de LDL dentro de límites normales o también se pueden observar incrementos en la proporción de partículas aterogénicas, es decir, LDL pequeñas y densas, las cuales no pueden ser cuantificadas cuando se miden los niveles de esta lipoproteína; por consiguiente, la concentración de LDL-C, no refleja adecuadamente la cantidad y calidad de esta lipoproteína en este tipo de obesidad. Sin embargo, se ha demostrado que los Tg elevados, HDL-C bajas y una relación elevada colesterol total/HDL-colesterol, se correlacionan significativamente con el tamaño de las partículas de LDL⁶. Por lo tanto estos pacientes presentan un perfil lipídico muy aterogénico.

Adicionalmente, una elevada relación colesterol total/HDL-colesterol, se traduce como un potente predictor del riesgo de la enfermedad coronaria^{11,20-22}. En esta investigación la dislipidemia fue la patología más frecuente con un 46,9% (tabla II), además se encontró una correlación positiva entre esta, con el peso, el pliegue tricípital y el porcentaje de grasa corporal.

Las alteraciones osteo-articulares se deben a que la Obesidad provoca una sobrecarga mecánica que induce un desgaste articular crónico sobre el arco plantar, las rodillas, cadera y columna, las cuales pueden manifestarse en forma inflamatoria aguda (artritis con derrame articular) o en forma de artrosis¹¹. El estudio de Framingham demostró que la osteoartritis degenerativa, especialmente la gonartrosis, tenía una clara asociación con la obesidad; siendo más frecuente en la articulación de la rodilla que en la cadera o la columna³. El 33,1% de las mujeres evaluadas tenían alguna manifestación osteoarticular, afectando en mayor proporción al grupo con obesidad grado I y grado II (tabla II), sin embargo no hubo ningún tipo de asociación.

De acuerdo con los resultados de la presente investigación, podemos inferir que la alta biodisponibilidad de energía y la vida sedentaria característica de la sociedad

moderna, conducen al exceso de peso. Las consecuencias fisiológicas de esta elevada ganancia de tejido adiposo durante la evolución del individuo, tiene efectos metabólicos que conducen a la aparición de patologías asociadas tales como la HTA, dislipidemia, diabetes y artropatías.

Referencias

1. Foz M. y Formiguera X. 1998. Obesidad. Harcourt Brace de España S.A. Madrid. pp 93-109.
2. Riccardi G, Aggett P, Brighenti F, Delzenne N. Body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. *Eur J Nutr* 2004; 43(Supl. 2):117-11/46.
3. Anderson J, Konz E. Obesity and Disease Management: Effects of Weight Loss on Comorbid Conditions Obesity Research 2001; 9:S326-S334.
4. Wolf AM. Economic Outcomes of the Obese Patient Obesity Research. 2002; 10:58S-62S.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO. 1998.
6. Scarsella C, Després JP. Tratamiento de la obesidad: necesidad de centrar la atención en los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidad abdominal. *Cad Saude Pública* 2003; 19(Supl.1):7-19.
7. López BM, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas, 1991.
8. Frisancho A. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. The University of Michigan Press, 1990.
9. Hernández Y. Manual para simplificar la evaluación antropométrica en adultos. Caracas, 1995.
10. Ikewaki K, Tohyama J. Dyslipidemia in metabolic syndrome. *Nippon Rinsho* 2004; 62 (6):1099-103.
11. López J, González L. Enfermedades asociadas a la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9(2):77-85.
12. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Final Report. NIH Publication N° 02-5215. September 2002.
13. Sánchez-Castillo C, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, Philip TJ. The Encuesta Nacional de Salud (ENSA). 2000 Working Group Anthropometric Cutoff Points for Predicting Chronic Diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obesity Research* 2003; 11:442-451.
14. Hope A, Kumanyika S, Whitt M, Shults J. Obesity-related Comorbidities in Obese African Americans in an Outpatient Weight Loss Program Obesity Research 2005; 13:772-779.
15. Lahsen R, Liberman C. Prevención de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Chil Nutr* 2003; 30(2):80-90.
16. Snijder M, Dekker J, Visser M, Bouter L y cols. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumferences with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1192-7.
17. Guzmán M, Pérez JC, Casanueva MF, Barreto T. Algunos factores clínicos de riesgo cardiovascular en un grupo de diabéticos del municipio Artemisa. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2004; 23(2):98-105.
18. Hu F, Stampfer M, Haffner S, Solomon C, Willett W, Manson J. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diab Care* 2002; 25(7):1129-34.
19. Chan DC, Barrett HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(4):227-46.
20. Despres JP, Pascot A, Lemieux I. Risk factors associated with obesity: a metabolic perspective. *Ann Endocrinol* 2000; 61 (Supl. 6):31-38.
21. Eisenstein E, Shaw L, Nelson C, Anstrom K, Hakim Z, Mark D. Obesity and Long-Term Clinical and Economic Outcomes in Coronary Artery Disease Patients. *Obesity Research* 2002; 10:83-91.
22. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(4):855-67.

Original

Homocisteína, vitaminas relacionadas y estilos de vida en personas de edad avanzada: estudio SÉNECA

G. Varela-Moreiras, J. M.^a Escudero y E. Alonso-Aperte

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad CEU San Pablo. Madrid. España.

Resumen

El estudio SÉNECA es un estudio longitudinal prospectivo, con un seguimiento de diez años, en personas de edad avanzada europeas (19 ciudades, 2.100 hombres y mujeres, nacidos entre 1913 y 1918). Se han evaluado en el presente trabajo la homocisteinemia en los diferentes países participantes, su relación con las vitaminas ácido fólico, B₁₂ y B₆, así como otros factores y estilos de vida que potencialmente pueden modificar la concentración de tHcy: alcohol y tabaco. La homocisteinemia media de todos los centros participantes es de 15,98 µmol/l, aunque con importantes diferencias geográficas: se observa un marcado patrón norte-sur en el que las concentraciones más bajas corresponden a los países mediterráneos, obteniéndose diferencias por encima de 4 µmol/l al comparar con países del centro y norte europeo. Los hombres presentan generalmente valores más elevados de tHcy que las mujeres, aunque esta diferencia no se observa en los países donde la homocisteinemia media es más elevada. Para estudiar el efecto del envejecimiento *per se*, se compararon los resultados de tHcy con los obtenidos diez años antes, encontrándose diferencias significativas para los mismos individuos. Los valores sanguíneos de folato y vitamina B₁₂ también difieren significativamente según los centros, mostrando el mismo patrón norte sur y se correlacionan de forma inversa con los valores de homocisteinemia. Tanto la concentración plasmática de folato como la de vitamina B₁₂, pero no la de vitamina B₆, se comportan como predictores potentes de la tHcy. La ingesta absoluta de alcohol se correlaciona positiva y significativamente con la tHcy: los no bebedores presentan la homocisteinemia más baja mientras

HOMOCYSTEINE RELATED VITAMINS AND LIFESTYLES IN THE ELDERLY PEOPLE: SENECA STUDIO

Abstract

The SENECA study started in 1988 and consisted of a random age- and sex-stratified sample of inhabitants of 19 European towns. A total of 2.100 elderly people were finally able to be included in the study. The present study includes results for total plasma homocysteine (tHcy) and the related vitamins folate, B₁₂ and B₆. Other style factors as alcohol consumption or smoking have been also evaluated. The lowest values for tHcy corresponded to Mediterranean countries (Portugal, Spain, and Greece), compared to central or northern european countries (Netherland or Belgium (differences higher than 4 µmol/l). In addition, an interesting north-south gradient is observed, with the lowest values for tHcy corresponding to Betanzos (Spain), 12.38 µmol/l followed by both centers in Portugal, whereas the highest concentrations are found in Maki (Poland), 21.92 µmol/l and Culemborg (Netherlands), 20.41 µmol/l. The mean tHcy concentration for all the European centers was 15.98 µmol/l. Effect of sex has been also evaluated: those countries with the lowest tHcy concentration (i.e. Spain or Portugal) show significant (p < 0.01) higher tHcy concentration in men vs women, whereas these differences by sex are not observed in countries with the highest tHcy values. The effect of "aging" within the same individuals after ten years of follow up was also evaluated: a significant difference was observed for the same individuals in the 10-years period. Plasma folic acid was compared to tHcy values, resulting also in marked differences between north and southern countries. Plasma vitamin B₁₂ also shows a close pattern. Either plasma folate or vitamin B₁₂ were shown as strong predictors of tHcy. This effect was not observed for plasma vitamin B₆. Total alcohol intake was positively and significantly (p < 0.01) correlated with tHcy ("no" intake corresponded with the lowest tHcy, 14.3 µmol/l vs "high" intake-over 30 g/d-with the highest tHcy, 17 µmol/l). The type of alcoholic bevera-

Correspondencia: Gregorio Varela-Moreiras.
Dpto. de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos.
Facultad de Farmacia.
Universidad CEU San Pablo.
Urb. Montepríncipe. Ctra. Boadilla, km. 5,3.
28668 Boadilla del Monte (Madrid).
E-mail: gvarela@ceu.es
gvarela@fen.org.es

Recibido: 5-II-2007.
Aceptado: 20-II-2007.

que los consumidores habituales de más de 30 g diarios de etanol presentan la homocisteinemia más elevada, encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante, el efecto difiere según el tipo de bebida más frecuente: el consumo de vino y bebidas de alta graduación alcohólica se correlaciona positivamente con los valores de Hcy, mientras que no se observa asociación en el caso de la cerveza. El tabaquismo influye en la tHcy. Así, los fumadores, pero también los ex fumadores, presentan concentraciones más elevadas que los no fumadores.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:363-70)

Palabras clave: *Homocisteína. Edad avanzada. Folatos. Vitamina B₁₂. Vitamina B₆. Alcohol. Tabaco.*

Introducción

En los últimos años se ha prestado una especial y creciente atención a la elevación de los niveles del aminoácido homocisteína (Hcy) en sangre, hiperhomocisteinemia, como uno de los factores de riesgo de enfermedad arterioesclerótica precoz^{1,2}. La hiperhomocisteinemia está en directa asociación con el estatus en ácido fólico, vitamina B₁₂ o cianocobalamina y vitamina B₆ o piridoxina, vitaminas que intervienen como coenzimas o cofactores enzimáticos en el metabolismo de la homocisteína³.

La metionina (Met) es un aminoácido esencial que se encuentra presente en cantidades importantes en los alimentos de origen animal. La Met se transforma en Hcy mediante dos reacciones sucesivas⁴. En la primera, la Met se transforma en S-adenosilmetionina (SAM), la cual se considera como el donante universal de grupos metilo, ya que participa en más de cien reacciones conocidas de metilación: proteínas, fosfolípidos, colina, creatina, ADN/ARN, etc. Una vez que se ha cedido el grupo metilo para estas diferentes reacciones, la SAM se transforma en S-adenosilhomocisteína, que es posteriormente hidrolizada a tHcy y adenosina, siendo esta la única fuente de tHcy en vertebrados. La Hcy no es un aminoácido esencial y no se encuentra presente en la dieta⁵. Debido a que la tHcy es potencialmente tóxica para la célula, existen unos mecanismos precisos para exportar el exceso a sangre. Para ello, una vez formada, puede seguir dos rutas: transulfuración y remetilación. Así, en la transulfuración, la Hcy se transforma en cisteína mediante dos reacciones dependientes de la vitamina B₆. En la ruta de la remetilación, la tHcy se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes: la primera requiere del ácido 5-metiltetrahidrofólico como cosubstrato y de metilcobalamina como coenzima. La segunda, mucho más específica, emplea a la betaína como fuente de grupos metilo^{6,7}.

Las personas mayores son susceptibles a la desnutrición favorecida por una serie de factores: tabaquismo, escaso contacto social, capacidad de masticación disminuida, medicación crónica, pérdida de peso in-

ge was also evaluated: wine and spirits drinkers showed positively significant ($p < 0.005$) correlation whereas beer intake was not significantly associated. Smoking was also analysed: "never" smokers had the lowest tHcy concentration ($13.82 \pm 0.20 \mu\text{mol/l}$) vs "current" smokers ($16.64 \pm 0.35 \mu\text{mol/l}$), a significant difference ($p < 0.05$).

(*Nutr Hosp.* 2007;22:363-70)

Key words: *Homocysteine. Elderly. Foliates. Vitamin B₁₂. Vitamin B₆. Alcohol. Tobacco.*

voluntaria, necesidad de ayuda, alimentación desequilibrada, nivel de instrucción bajo, tener más de 85 años, economía precaria y sedentarismo, entre otros factores^{8,9}. La concentración sanguínea de tHcy parece incrementarse a medida que envejecemos¹⁰⁻¹². Los rangos más habitualmente encontrados en diferentes estudios son los siguientes: recién nacidos e infancia, 3-6 $\mu\text{mol/l}$; adolescentes, 5-8 $\mu\text{mol/l}$; adultos, 5-13 $\mu\text{mol/l}$; personas de edad, >10 $\mu\text{mol/l}$ ^{12,13}. En un estudio muy interesante realizado en Francia, se encontró en población centenaria unas concentraciones plasmáticas de Hcy entre 25 y 27 $\mu\text{mol/l}$ ¹⁴. La concentración de Hcy aumenta progresivamente con la edad en ambos sexos¹⁵. Dicho incremento podría relacionarse con la disminución de las concentraciones de las vitaminas necesarias para el metabolismo de la Hcy¹⁶. De hecho, la elevación de Hcy se puede considerar como un hecho prácticamente universal, debida en gran medida a estados deficitarios en vitaminas¹⁷. Especial relevancia tiene el hecho del interés actual en conocer la influencia que tienen elevaciones moderadas en la concentración de Hcy sobre diferentes situaciones neurodegenerativas, especialmente en aquellas asociadas con una menor capacidad cognitiva. Entre estas últimas, demencia vascular y no vascular, esquizofrenia, depresión, y Alzheimer¹⁸⁻²¹.

También el estilo de vida tiene influencia en la regulación de la Hcy^{13,22}: así, el tabaquismo, la falta de ejercicio, y el consumo elevado de alcohol y de café tienen un efecto moderado, aumentando la concentración de Hcy²²⁻²⁵. Dicho efecto parece potenciarse cuando coincide con un estado deficitario de las vitaminas reguladoras del ciclo metionina/metilación, principalmente ácido fólico y vitamina B₁₂²⁶⁻²⁸. Igualmente, numerosos fármacos pueden potencialmente modificar la concentración de Hcy²⁹.

El SÉNECA (*Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action*) fue el primer estudio realizado en Europa que comparó poblaciones de diferentes países con el fin de evaluar la repercusión de los diferentes patrones alimentarios en el estado nutricional y, especialmente, en el estado de salud de las personas de edad avanzada^{8,9,30}. Nosotros hemos tenido

la oportunidad de determinar la concentración de Hcy en el SÉNECA BASAL y en el SÉNECA FINALE (1989 vs 1999), y para todos los países participantes. Además, se han determinado las concentraciones de ácido fólico y vitamina B₁₂, para así correlacionarlas con la concentración de Hcy. Otros factores que pueden influir en la concentración de Hcy como vitamina B₆, tabaquismo o consumo de alcohol total y tipo de bebida alcohólica, se han evaluado igualmente. Se presentan y discuten los resultados más significativos de este estudio.

Material/pacientes y métodos

Tipo de estudio y muestra

Longitudinal, considerando la edad, cohorte (año de nacimiento) y periodo de realización del estudio, siendo la edad el factor de interés, mientras que la cohorte y el periodo fueron considerados como factores de confusión. En la primera parte del Proyecto SÉNECA (*Survey in Europe on Nutrition in the Elderly: a Concerted Action*), entre 1988 y 1989, participaron 2.100 personas nacidas entre 1913 y 1918 residentes en 19 ciudades de 12 países europeos (SÉNECA BASAL). En 1993 se llevó a cabo el estudio de seguimiento (n = 1193) y en 1988 se finalizó el proyecto, tras diez años de seguimiento de la población (n = 1072), SENECA FINAL. Los centros participantes han sido de Dinamarca, Polonia, Suiza francófona e italiana, Bélgica, Portugal, Norte y Sur de Francia. En España participó Betanzos, una población de Galicia. Todos estos centros cumplían una serie de condiciones, como no ser muy industriales, ni ciudades dormitorio, tener una población entre 10.000 y 20.000 habitantes, así como hábitos dietéticos enraizados. La tabla I refleja algunas características generales y estilos de vida de interés en la población estudiada, en el periodo inicial basal.

Se realizaron varios tipos de pruebas: un cuestionario general que recogía información sobre datos personales (edad y sexo), situación demográfica, situación

socioeconómica y diversos aspectos del estilo de vida como actividad física, tabaquismo, etc., un estudio dietético, y parámetros antropométricos y bioquímicos.

Parámetros bioquímicos

Determinación de homocisteína

La concentración de tHcy en suero se determinó mediante inmunoanálisis de polarización de fluorescencia utilizando un analizador IMx (Abbott División Diagnósticos, España), con un kit específico para la determinación de este aminoácido. El ensayo se basa en la tecnología de inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA), de modo que la homocisteína unida se reduce a homocisteína libre mediante ditioneitol (DTT). El DTT se encuentra mezclado con adenosina en exceso, y esta adenosina se une inmediatamente a la forma libre de la homocisteína convirtiéndose en S-adenosilhomocisteína (SAH) en presencia de SAH hidrolasa bovina.

Determinación de ácido fólico plasmático y vitamina B₁₂

Se realizó mediante inmunoquimioluminiscencia (Abbott División Diagnósticos, España).

Determinación de vitamina B₆ plasmática

Se ha determinado mediante cuantificación del piridoxal fosfato plasmático (PLP), forma circulante principal de la vitamina. Se ha determinado por HPLC, con detección fluorimétrica y derivatización precolumna, mediante kit (Chromsystems, Munich, Alemania).

Estadística

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante paquete estadístico SPSS 11.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). A las variables estudiadas se les aplicó el test de Kolgomorov-Smirnov para normalidad. Los parámetros tHcy, folato plasmático, vitamina B₁₂ plasmática y vitamina B₆ plasmática requirieron una transformación logarítmica para así obtener una distribución de normalidad. Los resultados se muestran como medias geométricas e intervalos de confianza al 95%. Las diferencias entre hombres y mujeres se analizaron mediante test *t* de Student. Se aplicaron coeficientes de correlación Pearson para conocer las asociaciones entre variables continuas. La distribución de frecuencias para la categorización de variables se hizo mediante test no paramétrico χ^2 . Se ha realizado análisis de varianza (ANOVA) para conocer la asociación entre tHcy y el resto de parámetros estudiados. El nivel de significación estadística para los valores P se ha establecido en $p < 0,05$.

Tabla I		
Características generales en el período basal de la población estudiada		
Variables	Mujeres (n = 1093)	Hombres (n = 1007)
Edad (años, media \pm DS)	73 \pm 1,8	73 \pm 1,8
Educación (años, media \pm DS)	7 \pm 3,5	8,5 \pm 4,0
No fumadores o ex fumadores \geq 15 años (%)	88	43
Fumadores o ex fumadores \leq 15 años (%)	12	57
Consumo de alcohol (%)	47	80
Actividad física habitual (%)	67	75
Índice de Masa Corporal (IMC) (%)		
\leq 25 kg/m ²	39	39
\geq 25 kg/m ²	61	61

Resultados

En el Estudio SÉNECA, que incluye sujetos de 80-85 años de edad, los centros donde se han encontrado menores niveles de homocisteína total (tHcy) plasmática media han sido los correspondientes a la población española (Betanzos) y los de población portuguesa de edad (Vila Franca de Xira y Coimbra), ambos en el orden de 10-12 $\mu\text{mol/l}$. En Dinamarca (Roskilde), Francia (Romans), Holanda (Culemborg) y Polonia (Marki), los valores medios de homocisteinemia han sido mucho más elevados e incluso en los dos últimos centros se han detectado cifras superiores a 20 $\mu\text{mol/l}$. La concentración media de tHcy en los países europeos participantes ha sido de 15,98, valor que supera el considerado como de riesgo y asociado con problemas cardiovasculares o enfermedades neurodegenerativas (14,0 $\mu\text{mol/l}$)¹⁵⁻¹⁷.

En la tabla II se observa que la concentración de tHcy aumenta de manera significativa (1,39 $\mu\text{mol/l}$) después de diez años de seguimiento de la población ajustada por sexo. Sin embargo, para las vitaminas reguladoras analizadas (folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆), no se han encontrado diferencias significativas debidas al proceso de envejecimiento de la muestra europea estudiada.

La tabla III analiza el factor sexo en la concentración de homocisteína, y tanto a nivel transversal como longitudinal del estudio. Así, se observa una concentración significativamente mayor de tHcy en hombres que en mujeres, tanto en el periodo basal como en el final, aunque las diferencias tienden a reducirse tras diez años de seguimiento de la población. Las diferencias por sexo en la determinación basal son de 2,2 $\mu\text{mol/l}$ y en la determinación final se cuantifica en 1,7 $\mu\text{mol/l}$.

En relación a las concentraciones plasmáticas de las vitaminas que regulan a la tHcy (tabla IV), al considerar el factor género, se observan mayores concentraciones para el folato y vitamina B₁₂ en hombres vs mujeres en el periodo basal, sin que se aprecien dichas diferencias al final del estudio. Recordemos que la concentración de tHcy se incrementa en las mujeres después de diez años de seguimiento, lo que se explicaría parcialmente por el empeoramiento en el estatus de las vitaminas reguladoras, que se aprecia en las

Tabla II
Comparación de las concentraciones plasmáticas totales de homocisteína (tHcy) en hombres y mujeres en los periodos basal y final del estudio SÉNECA

tHcy	n	Hombres	n	Mujeres	p (sexo)
Basal ($\mu\text{mol/l}$)	661	16,1 (15,6, 16,6)	645	13,9 (13,6, 14,3)	<0,0001
Final ($\mu\text{mol/l}$)	130	16,9 (15,8, 17,9)	172	15,2 (14,2, 16,3)	0,03

Los resultados se expresan como media e intervalos de confianza al 95%.

Tabla III
Concentración plasmática de las vitaminas reguladoras del metabolismo de la homocisteína de la población del estudio SÉNECA. Diferencias entre sexos y por proceso de envejecimiento

		n	Hombres	n	Mujeres	p (sexo)
Folato	Basal ($\mu\text{g/l}$)	372	6,4 (6,1, 6,7)	347	7,2 (6,8, 7,6)	0,0013
	Final ($\mu\text{g/l}$)	132	6,3 (5,7, 6,9)	165	6,8 (6,2, 7,4)	ns
Vitamina B ₁₂	Basal (ng/l)	372	396,4 (373,2, 419,7)	347	517,0 (475,4, 558,6)	<0,0001
	Final (ng/l)	132	417,0 (351,6-482,3)	165	448,7 (382,5, 514,9)	ns
Vitamina B ₆	Basal (nmol/l)	227	39,6 (34,7-44,4)	204	48,7 (40,1, 57,3)	0,0620
	Final (nmol/l)	130	61,3 (49,8, 72,8)	171	52,9 (43,8, 62,1)	ns

Los resultados se expresan como media e intervalos de confianza al 95%.

Tabla IV
Concentración plasmática de homocisteína total (tHcy), folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ en la población participante en el estudio SENECA. Cambios entre los periodos basal y final

	tHcy ($\mu\text{mol/l}$)	Folato ($\mu\text{g/l}$)	Vitamina B ₁₂ (ng/l)	Vitamina B ₆ (nmol/l)
Final - Basal	1,39 (2,14, 0,63)	-0,58 (-1,38, 0,21)	-9,80 (-104,22, 84,61)	14,00 (-1,42, 29,42)
n	146	57	57	57
p (tiempo)	0,0003	ns	ns	ns

Los resultados se expresan como media de las diferencias observadas en el periodo final vs. periodo basal. Se expresan entre paréntesis los intervalos de confianza al 95%.

mujeres del SENECA Final. También hay diferencias geográficas en los niveles de los factores vitamínicos. Así, los centros pertenecientes al sur de Europa tienen concentraciones plasmáticas superiores de vitamina B₁₂ respecto a los del norte y este de Europa. Y el mismo patrón se observa con el ácido fólico, aunque no para la vitamina B₆. En definitiva, los resultados encontrados para el ácido fólico plasmático y la vitamina B₁₂ plasmática muestran un patrón de gradiente nort-sur equivalente al ya descrito para la tHcy, correspondiendo los valores más bajos a Polonia, y los más elevados al sur de Europa, especialmente Portugal. Al mismo tiempo, se observan unas correlaciones inversas y significativas ($p < 0,05$) entre la concentración de tHcy y las vitaminas ácido fólico y vitamina B₁₂.

De acuerdo con los resultados que se presentan en la tabla V, tanto la concentración plasmática de folato como de vitamina B₁₂, se comportan como predictores potentes de la concentración plasmática de homocisteí-

Tabla V
Coeficientes de regresión para la predicción de la homocisteína total en los individuos participantes en el estudio SÉNECA

Variables de predicción	β ($\mu\text{mol/l}$)	p
Folato plasmático ($\mu\text{g/l}$)	-0,3544	< 0,001
vitamina B ₁₂ plasmática (ng/l)	-0,0043	< 0,001
vitamina B ₆ plasmática (nmol/l)		ns

$t\text{Hcy}$ ($\mu\text{mol/l}$) = 19,5315 - 0,3544 Folato ($\mu\text{g/l}$) - 0,0043 Vitamina B₁₂ (ng/l). Se han incluido las tres variables para análisis simple. R² observado (%) = 11,91 (p < 0,00001).

na, no observándose esta capacidad para la vitamina B₆. De hecho, hemos estimado que los cambios a nivel plasmático de folato o vitamina B₁₂ pueden explicar hasta el 12% de la variación observada en la concentración plasmática de tHcy.

La cantidad de alcohol ingerida influye en la concentración de tHcy (tabla VI). Así, ingestas elevadas (> 30 g/día) causan una concentración significativamente superior en comparación a la población de personas de edad avanzada *No bebedoras*. La tabla VII muestra los resultados obtenidos en relación al tipo de bebida alcohólica más frecuentemente consumida y su relación con la concentración de tHcy. Los bebedores habituales de vino y/o destilados presentan una asociación marcada y positiva con la concentración de tHcy, efecto que no se observa en los individuos cuya bebida alcohólica de elección es la cerveza. En el Estudio SÉNECA se ha encontrado una asociación muy marcada entre tabaquismo y homocisteinemia (tabla VIII). Así, las diferencias encontradas en tHcy son muy significativas entre las personas de edad fumadores y los no fumadores (2,83 $\mu\text{mol/l}$, p < 0,05). Es muy relevante también el resultado encontrado para los exfumadores (\leq 15 años antes del periodo basal) vs fumadores: los valores de tHcy son prácticamente iguales en ambos grupos estudiados, manteniéndose además una diferencia significativa en la homocisteinemia entre no fumadores y ex fumadores (13,81 \pm 0,21 $\mu\text{mol/l}$ vs 16,21 \pm 0,28 $\mu\text{mol/l}$, p < 0,05).

Tabla VI
Efecto de la cantidad total de alcohol ingerido sobre la concentración de homocisteína plasmática total (tHcy) en los sujetos participantes del Estudio SÉNECA

g/día	n	Homocisteína total ($\mu\text{mol/l}$)
No	425	14,5 \pm 0,18
Ligero (1-10 g/día)	331	15,0 \pm 0,27
Moderado (11-30 g/día)	304	15,2 \pm 0,33
Elevado (> 30 g/día)	200	17,0 \pm 0,29*

Los resultados se expresan como media \pm error standard * p < 0,05 comparativamente con grupo de no bebedores.

Tabla VII
Efecto del tipo de bebida alcohólica sobre la concentración de homocisteína en sujetos participantes en el Estudio SÉNECA

	r	p
Total alcohol	+ 0,16	< 0,005
Vino	+ 0,15	< 0,005
Destilados	+ 0,07	< 0,05
Cerveza	+ 0,02	ns

Tabla VIII
Efecto del tabaquismo sobre la concentración de homocisteína (tHcy) en sujetos participantes en el Estudio SÉNECA

	n	tHcy ($\mu\text{mol/l}$)
No fumadores	689	13,81 \pm 0,21
Ex fumadores	393	16,21 \pm 0,28 *
Fumadores activos	256	16,64 \pm 0,35 *

Los resultados se expresan como media \pm error standard.

* p < 0,05 comparativamente con grupo de no fumadores.

Discusión

Se ha encontrado un marcado gradiente norte-sur entre los países europeos participantes. En definitiva, si se comparan las poblaciones del Sur Europeo con el Norte o Este de Europa se hallan diferencias en los niveles de tHcy de 8-10 $\mu\text{mol/l}$. En relación con la edad, los determinantes genéticos y nutricionales parecen ser las más importantes causas de hiperhomocisteinemia en el periodo neonatal e infantil, mientras que los determinantes relacionados con el estilo de vida lo serían en la edad adulta². En el anciano, sin embargo, parece producirse una importante interacción de factores nutricionales (p.ej.: deficiencia generalizada en vitamina B₁₂), un estilo de vida sedentario, el deterioro renal, así como la interacción de uno o varios fármacos con vitaminas reguladoras del amino-ácido, siendo especialmente significativas las numerosas interacciones descritas con el ácido fólico^{12,18,27,29}. También es necesario tener en cuenta que la homocisteína es un indicador funcional del estado en ácido fólico y en vitaminas B₁₂ y B₆, por lo que la elevación podría atribuirse a una situación inadecuada en estos nutrientes, fenómeno universal que ocurre a medida que envejecemos^{19,20}.

Las variaciones con respecto al sexo se asocian fundamentalmente a las diferencias hormonales esteroideas¹³. En este sentido, también es importante la observación de la disminución de la tHcy en varones tratados con estrógenos. Es significativo igualmente el hecho de que en la infancia, aún cuando no se

encuentran diferencias significativas por sexo, sí hay diferencias entre menores de 10 años, de 11-15 años y de 16-18. A partir de esta edad, aproximadamente, comienzan a diferenciarse dependiendo del sexo, observándose como hecho universal valores más elevados en varones que en mujeres (entre 1-2 $\mu\text{mol/l}$)^{2,14,31}. Otro factor fisiológico que se ha asociado a las diferencias de acuerdo con el sexo es la masa muscular, en relación a la síntesis creatina-creatinina. Ésta necesita S-adenosilmetionina que, como ya se ha indicado, genera homocisteína en dicha reacción³².

En un estudio pionero llevado a cabo por Selhub y cols.²⁷ en 1993 en población correspondiente al *Framingham Heart Study*, y una vez ajustada para edad, sexo, y otras vitaminas, la homocisteína plasmática mostró una asociación inversa muy marcada con el folato plasmático. Así, los valores normales de Hcy se encontraron a concentraciones superiores a 10 nmol/l de folato, hallazgo que fue confirmado en estudios posteriores¹. Esta concentración de folato para "normalizar" la Hcy está por encima de lo que se consideraba como óptimo para las funciones clásicas del ácido fólico, como la anemia megaloblástica. Un patrón similar, aunque más débil, se encontró al analizar la asociación con los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y vitamina B₆. La concentración plasmática de Hcy también mostraba una asociación inversa con la ingesta de folato y de vitamina B₆, pero no con la ingesta de vitamina B₁₂. La población analizada en este estudio Framingham, tenía un rango de edad de 67 a 95 años, y un 30% presentaron valores elevados de Hcy (> 14 $\mu\text{mol/l}$). Además, se estimó que 2/3 de la hiperhomocisteinemia eran atribuibles a un estatus inadecuado o a una baja ingesta de vitaminas relacionadas²⁷.

En los ancianos, la homocisteína también es un indicador precoz del déficit tisular de vitamina B₁₂ o de folatos intraeritrocitarios^{12,15,19}. Así, en los pacientes con anemia y volumen corpuscular alto, descartadas otras causas como hipotiroidismo, alcoholismo, hepatopatía, y considerando normal la concentración de ácido fólico sérico, podría detectarse una hiperhomocisteinemia, tributaria de tratamiento con ácido fólico. En el anciano probablemente existe una menor ingesta de ácido fólico, una menor absorción intestinal y unas mayores necesidades metabólicas, lo que hace del déficit de folatos un trastorno que puede afectar a más del 30% de los individuos ancianos^{1,18,20}. Es difícil establecer una ingesta recomendada de ácido fólico en función de su capacidad para mantener normalizada la concentración de homocisteína. Actualmente, se consideran de no-riesgo concentraciones plasmáticas de homocisteína por debajo de 15 $\mu\text{mol/l}$ (en el adulto) y pacientes hiperhomocisteinémicos aquellos que la presenten por encima. Sobre la base de lo que se conoce hasta el momento, sería necesaria una ingesta de al menos 350 $\mu\text{g/día}$ de ácido fólico para mantener "normal" o "segura" la concentración plasmática de homocisteína y un suplemento de al menos 650 $\mu\text{g/día}$ para reducir concentraciones elevadas de este factor de

riesgo potencial¹. En un estudio con 368 pacientes entre 65-75 años, se recomienda una ingesta diaria de ácido fólico de 926 μg por día para conseguir que el 95% de la población anciana este libre de déficit de folato¹. Esta cantidad de ácido fólico es muy difícil de conseguir sólo con dieta, por lo que se deberán administrar suplementos farmacológicos y alimentos enriquecidos/fortificados. Por otro lado, también parece necesario descartar de forma sistemática el déficit de cobalaminas, muy frecuente en los ancianos debido a la disminución de su absorción, y administrar suplementos tanto en los que presenten concentraciones disminuidas, como en los que se sospeche un déficit de esta vitamina^{1,3}.

La importancia del valor predictivo es mayor, al haberse demostrado en distintos estudios que existe una asociación entre la homocisteína sérica elevada y el folato bajo en pacientes ancianos con demencia, aunque persiste la duda de si ello es una causa o un efecto^{10,18,20}. Una hipótesis sobre el origen de dicha relación, es que el deterioro de las funciones cognitivas se asocia a dietas más pobres, con ingesta baja de folato y que ello causa elevación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína. En un interesante y novedoso estudio en pacientes con edades comprendidas entre 70-79 años se ha encontrado que los valores elevados de homocisteína se asocian con un riesgo aumentado de declive funcional a los tres años²⁰. Esta asociación no se explicaba por el incremento en la edad de los pacientes, ni por el estado basal funcional, ni las enfermedades cardiovasculares basales o incidentales; tampoco por la albúmina, creatinina, ni los niveles de folatos o vitamina B₁₂.

El estilo de vida influye en la regulación de la Hcy: el tabaquismo, la falta de ejercicio, y el consumo elevado de café o alcohol tienen un efecto aumentando la concentración de tHcy. Dicho efecto parece potenciarse cuando coincide con un bajo consumo de ácido fólico^{2,13,22}.

En relación al consumo de alcohol y tHcy, los resultados obtenidos en los diferentes estudios resultan conflictivos (relación inversa, no existencia, U, asociación positiva), y difíciles de evaluar^{24,25}. Igualmente, en la mayoría de los estudios no se ha considerado el tipo de bebida alcohólica y, cuando se ha hecho, se ha observado que el consumo de cerveza se asocia con menores niveles de homocisteína, atribuyéndose el posible efecto protector al contenido en folatos de la cerveza, y la no presencia de la vitamina reguladora de la tHcy en otras bebidas alcohólicas³³. De hecho, diversos estudios muestran que el consumo de vino y de destilados se correlaciona positivamente con la tHcy, lo que no ocurre en el caso de la cerveza, que se correlaciona de manera inversa tanto en población general^{34,36} y en pacientes diabéticos tipo II³³. Cuando se analizan en su conjunto los estudios sobre consumo de alcohol y homocisteinemia, se observa en la mayoría de los casos una falta de metodología adecuada no habiéndose evaluado factores confundentes como consu-

mo de café, ingesta de proteína, estatus en piridoxina o betaína, o variaciones genéticas en la MTHFR677.

El consumo crónico de alcohol está asociado con profundas alteraciones en la absorción y el metabolismo hepático de algunos nutrientes, en especial de folato. Ya en los años 60 y 70 varios estudios encontraron una concentración baja de folato en el suero de entre el 50 y el 80% de los pacientes alcohólicos de diversas áreas de los Estados Unidos y sugirieron que el déficit de folato puede estar relacionado con el desarrollo de hepatopatía crónica. En el déficit de folato se observa un aumento de la concentración plasmática de homocisteína, una disminución de metionina, y una depleción del contenido hepático de folato. Este trastorno es de graves consecuencias para las células hepáticas, ya que inhibe su proliferación, induce hipometilación y, por tanto, desestabilización del ADN^{15,24,37}.

En el *Estudio Hordaland*²² llevado a cabo en Noruega en personas de edad, se observó de hecho un incremento en 0,8 $\mu\text{mol/l}$ en aquellos que dejaron de fumar en el transcurso de los seis años de seguimiento del estudio. En otros estudios se ha encontrado igualmente que el tabaquismo se asocia con concentraciones elevadas de tHcy, observándose además un marcado efecto dosis-respuesta^{13,26,37}. En conjunto, y de acuerdo con nuestros propios resultados, se puede afirmar que hay mostrada evidencia de los efectos negativos del tabaquismo sobre la tHcy, lo que supondría además un riesgo incrementado de patologías como las enfermedades cardiovasculares o cáncer de mama.

Cuando se analizan en su conjunto nuestros resultados en relación los factores de estilo de vida y tasas de homocistemia, se observa un rango de diferencias entre 0,5 y 3 $\mu\text{mol/l}$: Las diferencias son más pequeñas para actividad física, más altas para café y tabaco, siendo las mayores en el caso del empleo de multivitamínicos o alimentos fortificados con ácido fólico como los cereales de desayuno. La comparación de los extremos para estos factores indica unas diferencias de hasta 4-5 $\mu\text{mol/l}$, lo que sin ningún lugar a dudas tiene una relevancia clínica considerable.

En resumen, los resultados que se describen derivados del principal estudio multicéntrico y con carácter longitudinal realizado en Europa, el Estudio SÉNECA, revelan la importancia del diagnóstico de la condición de homocisteinemia, de las vitaminas reguladoras de su metabolismo y de algunos factores y estilos de vida asociados potencialmente a tHcy en el anciano. En éste se dan una serie de circunstancias que se deben considerar: las concentraciones de homocisteína aumentan con la edad; los posibles déficits nutricionales de vitaminas muy frecuentes en esta franja de edad (menor ingesta, menor absorción intestinal y elevadas necesidades metabólicas); el valor de la homocisteína como indicador precoz del déficit tisular de vitamina B₁₂ o de folatos intraeritrocitarios, aún existiendo valores normales de ambos en sangre; la utili-

dad de la detección de hiperhomocisteinemia en pacientes de edad avanzada con clínica de arteriosclerosis y escasos factores de riesgo vascular; las interacciones con medicamentos que interfieren con las vitaminas reguladoras de tHcy.

A modo de sumario se pueden extraer de nuestro estudio las siguientes principales conclusiones:

- La concentración media para los principales países europeos de tHcy está muy por encima del valor "cut-off" referencia de 14,0 $\mu\text{mol/l}$, habitualmente consensuado para la población adulta.
- Se observa un gradiente norte-sur en la hiperhomocisteinemia de personas de edad europeas. Los niveles más moderados corresponden a países mediterráneos (Portugal, España y Grecia), y los más elevados a Holanda, Bélgica y Polonia: las diferencias encontradas entre zonas geográficas europeas son > 4 $\mu\text{mol/l}$.
- Tras diez años de seguimiento de la población de edad avanzada, la tHcy aumenta significativamente.
- Las vitaminas reguladoras del metabolismo de la tHcy, ácido fólico y vitamina B₁₂ presentan una correlación inversa con el aminoácido. Este efecto no se observa en el caso de la vitamina B₆.
- El consumo de alcohol y la cantidad ingerida se correlaciona positivamente con la concentración de tHcy. Se observa una asociación positiva y significativa en los bebedores frecuentes de destilados y vino con la tHcy, que no se encuentra en el caso de los bebedores frecuentes de cerveza.
- Los fumadores y ex fumadores presentan valores significativamente más elevados de tHcy que los no fumadores.

Agradecimientos

Los autores desean mostrar su agradecimiento al Grupo de Investigadores HALE, coordinado por el Prof. Daan Kromhout (Nutrition and Consumer Safety Division, RIVM, Bilthoven, Holanda), por el apoyo técnico y asesoramiento recibidos.

Este estudio ha sido financiado dentro del Proyecto *HALE Healthy Ageing: Longitudinal study in Europe* (5th Framework programme EU Quality of Life and Management of Living Resources; Key action "The ageing population and their disabilities"). Grant no.: QRLT-2000-00211.

Referencias

1. Varela-Moreiras G: Dieta y homocisteína. En: Blanco F, Chacón P, Deulofeu R, Dulin E, editores. Homocisteína. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular* 2005. pp. 101-111.
2. Vilaseca M: Causas de hiperhomocisteinemia. En: Blanco F, Chacón P, Deulofeu R, Dulin E, editores. Homocisteína. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular* 2005. pp. 29-35.

3. Verhoef P, De Groot L: Dietary determinants of plasma homocysteine concentrations. *Seminar in Vascular Medicine* 2005; 5:110-123.
4. Selhub J: Homocysteine Metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217-246.
5. Finkelstein JD: Homocysteine: a History in Progress. *Nutrition Reviews*; 2000; 58:193-204.
6. Varela Moreiras G: Ácido fólico y vitamina B₁₂. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral/Acción Médica 2005. pp. 731-754.
7. Varela-Moreiras G, Alonso Aperte E: Folatos. En: Deulofeu R, Vilaseca MA, Cruz Pastor M, editores. Vitaminas (Vol 1 Hidrosolubles). Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2005. pp. 125-148.
8. Carvajal A, Varela-Moreiras G, Ruiz-Roso B, Perea I, Moreiras O: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa. Euronut-SENECA. Estudio en España. 3. Estado nutricional: antropometría, hematología, lípidos y vitaminas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; 28:230-42.
9. Beltrán B, Carbajal A, Cuadrado C, Varela-Moreiras G, Ruiz-Roso B, Martín ML y cols.: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Estudio SENECA's FINALE en España. 2. Estilo de vida. Estado de salud y nutricional. Funcionalidad física y mental. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001; 36:82-93.
10. Smith AD: Homocysteine, B vitamins and cognitive deficit in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:787-786.
11. Varela-Moreiras G, Alonso-Aperte E, Escudero JM: Homocysteine and vitamins in european elderly: the SENECA Study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Supl. 1):104.
12. Varela-Moreiras G: Vitaminas, homocisteína y edad avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37(3):12-16.
13. Schneede J, Refsum H, Ueland PM: Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:263-279.
14. Lussier-Cacon S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J, Genest J Jr: Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:587-593.
15. Deulofeu R, Blanco-Vaca F, Vilaseca MA, Pintó X, Formiga F, Mascaró J y cols.: Utilidad clínica de la determinación de homocisteína en diferentes patologías. *Rev Clin Esp*. En prensa 2006.
16. De Meer K, Finglas PM, Molloy A, Pietrzik K, Powers, HJ, Jägerstad M y cols.: Research goals for folate and related B vitamins in Europe. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:287-294.
17. Ortega RM, Mena MC, Faci M, Santana JF, Serra L: Situación en vitaminas de la población española: meta-análisis de los estudios realizados en España en el periodo 1990-1999. En: Libro Blanco. Las Vitaminas en la Alimentación de los Españoles. Estudio eVe. Aranceta J, Serra L, Ortega RM, Entrala A, Gil A, editores. Madrid: Panamericana; 2000. pp. 95-142.
18. Ortega Anta RM: Enfermedades neurodegenerativas y homocisteína. En: Blanco F, Chacon P, Deulofeu R, Dulin E, editores. Homocisteína. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2005. pp. 91-96.
19. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J y cols.: Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50:3-32.
20. Troen A, Rosenberg I: Homocysteine and cognitive function. *Seminars in Vascular Medicine* 2005; 5:209-214.
21. Clarke R, Smith D, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM: Folate, vitamin B₁₂, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1449-55.
22. Vollset SE, Refsum H, Ueland PM: Population determinants of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:499-500.
23. Varela-Moreiras G: Folate deficiency: from the basic to clinic. En: Vaquero P, Carvajal A, García Arias T, Sánchez-Muñiz FJ, editores. Bioavailability of Micronutrients and Minor Dietary Compounds. Metabolic and Technological Aspects. Kerala, India: Research Signpost; 2003. pp. 69-81.
24. Sakuta H, Suzuki T: Alcohol consumption and plasma homocysteine. *Alcohol* 2005; 37:73-77.
25. Belich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann HJ, Degner DJ, Sparling W y cols.: Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradictory to the "French Paradox"? *Alcohol* 2001; 36:189-192.
26. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, Frost C, Scherliker P, Refsum H y cols.: Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998; 44:102-107.
27. Selhub J, Jacques P, Wilson P: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693-2698.
28. Ubbink JB, Vermaak WJH, Van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC: Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994; 124:927-1933.
29. Varela-Moreiras G: Nutritional regulation of Homocysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother* 2001; 55:448-53.
30. De Groot CPGM, Van Steveren WA, Dirren H, Hautvast JGAJ: SENECA Nutrition and the elderly in Europe. Follow-up study and longitudinal análisis. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50 (Supl. 2).
31. Faure-Delanef L, Quére I, Chasse JF, Guaressimenko O, Lesaulnier M, Bellet H y cols.: Methylentetrahydrofolate reductase thermolabile variant and human longevity. *Am J Hum Genet* 1997; 60:999-1001.
32. Bostom AG, Gohh RY, Tsai MY, Hopkins-García BJ, Nadeau MR, Bianchi LA, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J: Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. *Ann Int Med* 1997; 12:1089-1092.
33. De Luis DA, Fernández N, Aller R, De Luis J, Aranz M, Izaola O: Relation between total homocysteine levels and beer intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2003; 47:119-123.
34. Mayer O Jr, Simon J, Rosolova H: A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:605-609.
35. Mennen LI, De Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Zarebska M, Bertrais S y cols.: Relationship between homocysteine concentrations and the consumption of different types of alcoholic beverages: the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:334-338.
36. Van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF: Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet* 2000; 355:1522.
37. Blom HK: Diseases and drugs associated with hiperhomocysteinemia. En: Carmel R, Jacobsen DW, editores. Homocysteine in Health and Disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. pp. 331-340.

Alimentos Funcionales

Influencia del consumo moderado de cerveza sobre la toxicocinética del aluminio: estudio agudo

A. Peña, I. Meseguer y M. J. González-Muñoz*

Departamento de Nutrición, Bromatología y Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: El aluminio constituye uno de los factores de riesgo descritos para la enfermedad de Alzheimer y otros desórdenes neurodegenerativos, debido a su acción oxidativa sobre el cerebro. Según distintas investigaciones, parece ser que el silicio es capaz de interferir en la cinética de este metal. De ahí que, en el presente trabajo se pretenda estudiar el efecto del consumo de la cerveza, como fuente de ácido silícico, sobre la biodisponibilidad del aluminio, así como su posible relación en la prevención de la neurotoxicidad de este metal.

Material y métodos: Para ello se ha analizado la influencia de la cerveza en la cinética de absorción y eliminación del aluminio administrado a ratones machos, en un tratamiento agudo de 3 días de duración. Se utilizaron dos tipos de cerveza: con y sin alcohol, y a dos dosis diferentes, una equivalente a un consumo moderado-bajo en el hombre (0,5 L/día; 27,5 g alcohol/día), y otra a moderado-alto (1 L/día; 55 g alcohol/día). El aluminio se determinó por espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente y el silicio mediante espectrometría de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente.

Resultados: La suplementación con cerveza, especialmente la cerveza con alcohol y a dosis moderada alta, parece tener influencia sobre la toxicocinética del aluminio, debido a su contenido en silicio: éste podría limitar la absorción del aluminio en el tracto gastrointestinal, incrementando su excreción por vía fecal. Además, se apunta una posible interacción de ambos elementos a nivel de distribución y de excreción vía renal.

Conclusiones: El consumo moderado de cerveza podría ejercer un papel protector frente al efecto tóxico del aluminio, metal considerado como uno de los factores ambientales determinantes de la enfermedad de Alzheimer.

(Nutr Hosp. 2007;22:371-6)

Palabras clave: Cerveza. Silicio. Aluminio. Toxicocinética. Estudio agudo.

Correspondencia: María José González Muñoz.
Departamento de Nutrición, Bromatología y Toxicología.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Alcalá (Madrid).
E-mail: mariajose.gonzalez@uah.es

Recibido: 10-X-2005.

Aceptado: 29-III-2006.

INFLUENCE OF MODERATE BEER CONSUMPTION ON ALUMINIUM TOXICOKINETICS: ACUTE STUDY

Abstract

Objective: Aluminium has lately been implicated as one of the possible causal factors contributing to Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders due to this metal is conducive to oxidative stress in the brain. According to different researches, it has been suggested that silicon may interfere in the toxicokinetic of this metal. The present study has examined the effect of beer consumption as a source of silicon on the bioavailability of aluminium and the possible role of beer consumption in averting aluminium's neurotoxicity.

Material and methods: In a three-day study, male rats were subjected to acute exposure to aluminium while being given two types of beer, i.e., alcoholic and non-alcoholic beer, to drink at two intake levels, one equivalent to moderate to low consumption in humans (0.5 l/d; 27.5 g alcohol/d) and another equivalent to moderate to high consumption in humans (1 l/d; 55 g alcohol/day). Aluminium and silicon were determined by ICP-MS and ICP-OES, respectively.

Results: The results obtained seem indicate that at moderately high levels of alcoholic beer intake the silicon present in the beer was able to reduce aluminium uptake in the digestive tract, increasing its excretion by faecal route. In addition, a possible interaction of both elements at level of distribution and renal excretion is suggested.

Conclusion: In consequence, moderate beer consumption, possibly affording a protective factor for the toxic effect of aluminium, one of the environmental factors for Alzheimer's disease.

(Nutr Hosp. 2007;22:371-6)

Key words: Beer. Silicon. Aluminium. Toxicokinetic. Acute study.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que constituye la causa más común de demencia entre la población de edad avanzada, siendo la cuarta causa de muerte en países desarrollados^{1,2}. Se espera que en el año 2047 la prevalencia de esta enfermedad se cuadruplica en el mundo^{3,4}.

Aunque la etiopatogénesis de la EA es desconocida, los factores ambientales, sumados a la predisposición genética, parecen participar en el desarrollo de esta enfermedad. El aluminio (Al) puede ser uno de éstos factores^{5,6}, ya que este metal favorece el estrés oxidativo en el cerebro, y éste se considera el factor de riesgo mayoritario para EA y otros desórdenes neurodegenerativos⁷.

La toxicidad en el ser humano del Al está bien establecida^{5,8}, siendo muy tóxico incluso a bajos niveles de exposición⁹. El órgano diana es el cerebro, por lo que es fundamentalmente neurotóxico, aunque afecta también al hueso y a los eritrocitos^{10,11}.

Debido a que la cinética de absorción a nivel gastrointestinal del Al en individuos sanos es lenta, y que la cinética de eliminación a través de la orina, vía de excreción fundamental^{11,12}, es rápida, los efectos adversos que sobre la salud tienen niveles normales de exposición van a ser mínimos, aunque inevitables^{13,14}.

Por otra parte, se ha sugerido que el ácido silícico o silicio (Si), limitaría la biodisponibilidad del Al, al prevenir su absorción a nivel gastrointestinal¹⁵, y limitar su reabsorción a nivel renal¹⁶.

El Si biodisponible, es decir, en forma de ácido silícico u orto-silícico, se encuentra fundamentalmente en alimentos ricos en fibra y cereales con cáscara, siendo la cerveza una de las fuentes más importantes en la dieta de este elemento¹⁷⁻¹⁹.

En el presente trabajo se pretende estudiar el efecto del consumo de la cerveza, como fuente de Si, sobre la biodisponibilidad del Al, así como su posible relación en la prevención de la neurotoxicidad de este metal.

Para ello, se ha realizado un estudio de intoxicación aguda con Al de tres días de duración, evaluando el posible efecto protector de la cerveza.

En esta primera etapa se ha analizado la influencia de la cerveza en la cinética de absorción y eliminación del aluminio en ratones machos, utilizando dos tipos de cerveza: con y sin alcohol; y a dos dosis diferentes, una equivalente a un consumo moderado-bajo en el hombre (0,5 L/día), y otra a moderado-alto (1 L/día).

Materiales y métodos

Materiales

Animales y protocolo experimental

El estudio fue llevado a cabo con ratones de la cepa NMRI, en el Centro de Experimentación Animal de la Universidad de Alcalá de Henares.

Se utilizaron ratones machos de seis semanas de vida, distribuidos en diferentes grupos de forma aleatoria. Las condiciones de estabulación son las estándar en experimentación animal: temperatura ambiente de 21 °C ± 1 °C, humedad relativa del 55% ± 10%, y con un ciclo diario de doce horas de luz (8:00-20:00) y doce horas de oscuridad; y con acceso libre al agua y a la comida.

Se establecieron once grupos de animales, de 12 ratones cada uno, a los que se les administró el tratamiento y/o intoxicación aguda durante tres días mediante una cánula esofágica. El tercer día, se introdujeron en jaulas metabólicas para la recogida de heces y orinas (24 horas). Después se sacrificaron por exanguinación mediante pinchazo intracardíaco, previamente narcotizados con halotano. Tanto el mantenimiento como el sacrificio de los animales se llevó a cabo según la Directiva 86/609/EEC del 24 de noviembre de 1986²⁰.

Los diferentes grupos de animales, establecidos en función del tratamiento recibido, han sido los siguientes:

- Grupo “control negativo”: Agua desionizada.
- Grupo “control positivo”: Aluminio, en forma de nitrato de aluminio [Al(NO₃)₃·9H₂O], a una concentración de 450 mg/kg/día en agua desionizada.
- Grupo “cerveza dosis moderada-alta”: 0,5 mL/día de cerveza con o sin alcohol, equivalente a 1 L/día en humano, previamente desgasificada.
- Grupo “cerveza dosis moderada-baja”: 0,25 mL/día de cerveza con o sin alcohol, equivalente a 0,5 L/día en humano, previamente desgasificada.
- Grupo “aluminio y cerveza dosis moderada-alta”: 0,5 mL/día de cerveza con o sin alcohol desgasificada y 450 mg/kg/día de nitrato de aluminio.
- Grupo “aluminio y cerveza dosis moderada-baja”: 0,25 mL/día de cerveza con o sin alcohol desgasificada y 450 mg/kg/día de nitrato de aluminio.
- Grupo “aluminio y ácido silícico”: 50 mg/L de ácido silícico, Si(OH)₄, a razón de 0,5 mL/día y 450 mg/kg/día de nitrato de aluminio.

Cerveza

Las muestras de cerveza embotelladas utilizadas, cerveza con alcohol (5,5% Vol.) y sin alcohol (< 1% Vol.), han sido suministradas por la compañía cervecera Mahou, S. A.

MÉTODOS

Metodología para el análisis de elementos

El contenido de Al se determinó mediante espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) y, el contenido en Si, por espectrometría de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES), previa mineralización por vía húmeda de

la materia orgánica, según el protocolo propuesto por Llobet y cols.²¹.

Tratamiento estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron mediante el programa estadístico Statgraphics 5.0. Los datos fueron sometidos a un análisis de la varianza de una vía (one-way ANOVA), y las diferencias entre las diferentes medias fueron evaluadas con los tests de comparaciones múltiples de LSD, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados y discusión

Determinación de aluminio y silicio en muestras de cerveza

Los niveles de Al y Si encontrados en las cervezas empleadas en el estudio se recogen en la tabla I. El contenido en Al determinado fue muy similar tanto para la cerveza con como para la sin alcohol (0,40 y 0,39 µg/g, respectivamente).

Estos resultados se encuentran dentro del rango aportado por López y cols.²² de 0,037-0,795 µg Al/mL, y son concordantes con los obtenidos por otros autores para cervezas embotelladas: 0,49 ± 0,11 µg Al/mL²³ y 0,56 ± 0,1 µg Al/mL²⁴.

Según la Agencia para las Sustancias Tóxicas y el Registro de la Enfermedad, ATSDR, de los EE.UU., el mínimo nivel de riesgo (MRL) para el Al es de 2,0 mg/kg/día²⁵. Por tanto, el consumo diario de 1 L de cerveza para un individuo de 70 kg aportaría el 0,29% de este MRL, no representando riesgo alguno para la salud.

En relación al contenido en Si, la concentración media de la cerveza con alcohol ha sido de 24,56 ± 2,45 µg/g y 18,21 ± 2,48 µg/g en la de sin alcohol, valores que resultaron ser significativamente diferentes ($p < 0,001$).

Aunque ambas concentraciones son inferiores a los datos previamente publicados por Granero y cols.²³ y Sendra y Carbonell²⁶ (36,8 y 36,0 µg/mL respectivamente), se encuentra dentro del rango de valores aportados por Sripanyakorn y cols.¹⁹, 10,1-35,0 mg Si/mL para cervezas embotelladas.

Tabla I
Concentración de Al y Si en las muestras de cerveza (µg/g)

Elemento	Cerveza con (x ± DE)	Cerveza sin (x ± DE)
Aluminio	0,40 ± 0,12 ^a	0,39 ± 0,04 ^a
Silicio	24,56 ± 2,45 ^a	18,21 ± 2,48 ^b

Los valores de la misma fila con diferente letra son significativamente diferentes.

Efecto de la administración de cerveza y silicio sobre la toxicocinética del aluminio

Niveles de Al en heces

La suplementación de cerveza parece influir sobre la toxicocinética del Al presente en la dieta. Así, al comparar los animales control negativo con los que han recibido los diferentes tipos y dosis de cerveza, puede observarse un incremento en los niveles fecales de Al, si bien las diferencias encontradas no han resultado ser significativas (tabla II). Por otra parte, los ratones que han recibido cerveza con alcohol, a ambas dosis, excretan más Al (276,98 y 201,66 µg/g) que los suplementados con cerveza sin alcohol (198,27 y 145,41 µg/g).

Estos efectos podrían ser atribuidos al Si contenido en esta bebida, ya que este elemento es capaz de limitar la absorción del Al dietético en el tracto gastrointestinal, incrementando su excreción por vía fecal²⁷. De los dos tipos de cerveza estudiados, la que parece ejercer un efecto más acentuado es la cerveza con alcohol, a la dosis moderada-alta, aunque sin alcanzar significancia. Hay que indicar que la cerveza con alcohol presenta niveles de Si ligeramente superiores a la sin alcohol (tabla I), por lo que hipotéticamente este resultado sería esperado.

Cuando los animales son intoxicados con Al y tratados con ácido silícico, los niveles fecales de Al aumentan de forma significativa ($p < 0,001$) respecto a los ratones intoxicados control positivo (2.878,94 vs 1.633,94 µg/g). Ello indicaría una posible interacción del Si con el Al, dificultando la absorción de este último a nivel gastrointestinal.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores^{27,28}. El posible mecanismo de esta interacción sería la formación de especies de aluminosili-

Tabla II
Concentración de Al y Si en muestras de heces (µg/g)

Grupo	Aluminio (x ± DE)	Silicio (x ± DE)
Control Negativo	13,46 ± 35,00 ^a	nd
Control Positivo	1.633,94 ± 591,13 ^b	nd
Cerveza con alcohol dosis moderada-alta	276,98 ± 90,63 ^a	nd
Cerveza con alcohol dosis moderada-baja	201,66 ± 26,13 ^a	nd
Cerveza sin alcohol dosis moderada-alta	198,27 ± 68,25 ^a	nd
Cerveza sin alcohol dosis moderada-baja	145,41 ± 22,15 ^a	nd
Aluminio y Cerveza con alcohol dosis moderada-alta	2.195,52 ± 561,56 ^c	nd
Aluminio y Cerveza con alcohol dosis moderada-baja	1.889,73 ± 935,32 ^{bc}	nd
Aluminio y Cerveza sin alcohol dosis moderada-alta	1.918,17 ± 701,52 ^{bc}	nd
Aluminio y Cerveza sin alcohol dosis moderada-baja	1.757,74 ± 236,16 ^{bc}	nd
Aluminio y Ácido silícico	2.878,94 ± 1.109,35 ^d	nd

Resultados expresados en cantidades absolutas. Los valores de la misma columna con diferente letra son significativamente diferentes.
nd: No detectado.

catos, como los hidroxido-aluminosilicatos (HAS)^{9,15}. Estos compuestos son una fase crítica secundaria mineral del ciclo biogeoquímico del Al, y se ha sugerido que se forman a pH fisiológico de 4,5 aproximadamente⁹.

Un efecto similar se observa cuando el ácido silícico es administrado a través de la cerveza en los animales intoxicados con Al. Así, todos los grupos tratados con cerveza presentaron niveles fecales de Al superiores a los ratones intoxicados control positivo, aunque sólo se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$) para el grupo de los ratones tratados con cerveza con alcohol, a dosis moderada-alta. Por tanto, el Si contenido en la cerveza parece ejercer una interacción en el mismo sentido que la observada tras la administración de ácido silícico.

Asimismo, la posible interacción de Al y Si a nivel gastrointestinal parece ser dependiente de la dosis de Si presente en el lumen, ya que la cerveza con alcohol es la que contiene mayor concentración de ácido silícico, como se ha comentado anteriormente. De hecho, Birchall y cols.²⁹, sugieren que la interacción Al/Si tiene lugar cuando las concentraciones de ácido silícico alcanzan un umbral determinado.

A la vista de estos resultados podríamos sugerir que la cerveza podría ejercer un papel protector frente a la intoxicación por Al a través de la dieta, al dificultar la absorción de éste en el tracto gastrointestinal.

Niveles de Si en heces

El Si contenido en la cerveza, ácido silícico en forma monomérica o ácido ortosilícico^{18,30}, es rápidamente absorbido y excretado a través de la orina^{12,19}, de ahí que no se hayan detectado niveles de Si en las heces de los animales estudiados (tabla II). Estudios de cinética realizados con ácido silícico en humanos, muestran también que la cinética de absorción/excreción es rápida para este elemento¹⁴.

Niveles de Al en orina

A pesar de que el Al es poco biodisponible, una pequeña, pero suficiente cantidad, se absorbe en el tracto gastrointestinal^{28,31}, de ahí que la excreción de Al en orina sea significativamente mayor ($p < 0,001$) en el grupo de ratones intoxicados con este metal, respecto al control negativo (1,03 vs 0,73 $\mu\text{g/g}$) (tabla III).

Los niveles urinarios de Al de los ratones suplementados con los diferentes tipos de cerveza han resultado ser inferiores a los del grupo control negativo. Esto podría atribuirse a que la absorción a nivel gastrointestinal del Al dietético estaría dificultada en estos grupos, como se ha comentado anteriormente.

Por otro lado, se puede observar que los niveles urinarios de Al de estos grupos son mayores conforme los niveles de Si aportados aumentan. Es decir, los grupos a los que se les aportaron mayores niveles de Si, que fueron los suplementados con cerveza con y

Tabla III
Concentración de Al y Si en muestras de orina ($\mu\text{g/g}$)

Grupo	Aluminio ($x \pm DE$)	Silicio ($x \pm DE$)
Control Negativo	0,73 \pm 0,09 ^a	19,74 \pm 4,50 ^a
Control Positivo	1,03 \pm 0,36 ^b	15,20 \pm 3,43 ^{bc}
Cerveza con alcohol dosis moderada-alta	0,67 \pm 0,14 ^{bc}	16,86 \pm 4,52 ^a
Cerveza con alcohol dosis moderada-baja	0,44 \pm 0,12 ^d	9,44 \pm 3,72 ^{de}
Cerveza sin alcohol dosis moderada-alta	0,49 \pm 0,17 ^{cd}	12,96 \pm 4,40 ^{cd}
Cerveza sin alcohol dosis moderada-baja	0,47 \pm 0,15 ^{cd}	4,32 \pm 2,63 ^f
Aluminio y Cerveza con alcohol dosis moderada-alta	0,62 \pm 0,17 ^{bc}	12,82 \pm 1,61 ^{cd}
Aluminio y Cerveza con alcohol dosis moderada-baja	0,51 \pm 0,14 ^{cd}	4,72 \pm 3,10 ^f
Aluminio y Cerveza sin alcohol dosis moderada-alta	0,61 \pm 0,16 ^{cd}	13,20 \pm 4,24 ^{cd}
Aluminio y Cerveza sin alcohol dosis moderada-baja	0,48 \pm 0,23 ^{cd}	5,28 \pm 3,20 ^f
Aluminio y Ácido silícico	0,75 \pm 0,18 ^a	14,75 \pm 2,05 ^{bc}

Resultados corregidos con niveles de creatinina. Los valores de la misma columna con diferente letra son significativamente diferentes.
nd: No detectado.

sin alcohol a dosis moderada-alta, excretan más Al por orina (0,67 y 0,49 $\mu\text{g/g}$), que los suplementados con menos Si, cerveza con y sin alcohol a dosis moderada-baja (0,44 y 0,47 $\mu\text{g/g}$).

Este hecho indicaría que el ácido silícico también podría actuar sobre el Al a nivel renal, impidiendo la reabsorción del Al, lo cual facilitaría su excreción por orina²⁷, siendo en nuestro caso dosis-dependiente. Bellia y cols.²⁷ sugieren que existirá una interacción en el túbulo contorneado proximal de las nefronas entre el Si y Al, lo que permitiría su co-deposición. Sin embargo, para Reffitt y cols.¹⁶ esta hipótesis no está clara.

Respecto a los grupos de ratones que fueron intoxicados con Al, la suplementación con Si en forma de ácido silícico o a través de la cerveza, también produce una disminución ($p < 0,001$) de los niveles de Al en orina al compararlos con los animales control positivo. Además, se observa de igual modo que, en función de la dosis administrada de Si, los niveles urinarios de Al mantienen también un comportamiento dosis-dependiente.

Así, el grupo tratado con ácido silícico y Al y, por tanto, el que recibió la mayor concentración de Si, presentó niveles de Al urinario superiores a todos los grupos de ratones suplementados con cerveza y Al, siendo significativa la diferencia ($p < 0,001$) con los suplementados con menores concentraciones de Si (cerveza con y sin alcohol a dosis moderada-baja).

Estos resultados podrían avalar la hipótesis del posible efecto protector del ácido ortosilícico sobre el Al, que funcionaría, por tanto, a nivel gastrointestinal, dificultando la absorción del Al^{15,27,28} y a nivel renal, posiblemente disminuyendo la reabsorción del Al²⁷, de forma dosis-dependiente.

Niveles de Si en orina

Al comparar los niveles urinarios de Si del grupo control positivo con los del control negativo (15,20 vs 19,74 $\mu\text{g/g}$) se observa una disminución significativa ($p < 0,001$) de los niveles de éste en los ratones intoxicados con Al (tabla III). Ello reforzaría la hipótesis de una interacción de ambos elementos a nivel del tracto gastrointestinal.

Este efecto también puede observarse al comparar los niveles urinarios de Si de los grupos control suplementados con cerveza con alcohol a ambas dosis (16,86 y 9,44 $\mu\text{g/g}$) con los correspondientes intoxicados con Al (12,82 y 4,72 $\mu\text{g/g}$), siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$). Sin embargo, no ocurre lo mismo en los animales tratados con cerveza sin alcohol, cuyos niveles de Si fueron similares a los de los respectivos controles. La presencia de alcohol parece ser el factor discriminante. Así, Reffitt y cols.¹⁶ apuntan la posibilidad de que el alcohol ejerce un efecto sinérgico con el Si en la excreción urinaria de Al, por lo que, al eliminarse conjuntamente¹⁴, el sinergismo sería recíproco.

Por otra parte, los niveles urinarios de Si de los animales control suplementados con cerveza resultaron ser menores a los del control negativo. Reffitt y cols.¹⁶ atribuyen este hecho a la existencia de algún componente de la cerveza que, de alguna manera, favorezca la distribución del Si en el organismo.

Niveles de Al en Sangre

No se encontraron diferencias significativas al comparar los niveles sanguíneos de Al de los ratones control positivo con los de los ratones control negativo (1,09 vs 0,95 $\mu\text{g/g}$) (tabla IV). Este dato sería indicativo de la escasa absorción del Al, y de su rápida

distribución una vez que ha penetrado en el organismo^{11,12,32}.

Los niveles sanguíneos de Al de los grupos suplementados con los diferentes tipos de cerveza fueron menores en todos los casos que los del control negativo, siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$) en los que se les administró la dosis de cerveza moderada-baja. Este hecho pondría también de manifiesto la interacción del ácido silícico contenido en la cerveza sobre la absorción del Al dietético, como se ha comentado anteriormente.

Respecto a los diferentes grupos de ratones intoxicados con Al, se observa también que los niveles de Al en sangre son menores en todos los grupos que han tenido un aporte de ácido silícico, respecto al control positivo, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$) en todos los grupos tratados con cerveza.

Al comparar estos últimos resultados, se observa de nuevo, que existiría una relación entre los niveles sanguíneos de Al y la concentración de Si administrada. Es decir, a mayor concentración de Si aportado, mayor presencia de Al en sangre. Así, entre todos los grupos tratados con Si y Al, los animales que presentaron mayores niveles de Al plasmáticos son aquellos suplementados con ácido silícico (0,90 $\mu\text{g/g}$), luego los tratados con cerveza con alcohol a dosis moderada-alta (0,73 $\mu\text{g/g}$), y así sucesivamente, conforme el aporte de Si disminuye.

Esto podría ser debido posiblemente a que el ácido silícico aportado favorece de alguna forma la presencia del Al en sangre, para su posterior excreción a través de la orina, hecho que se observaría en los niveles urinarios de aluminio, que aumentarían con la dosis aportada de Si (tabla III), y/o a que el Si dificultaría de algún modo la distribución tisular del Al, aumentando, por tanto, la presencia de éste en sangre²⁷ aunque en este punto existen discrepancias, ya que otros investigadores ofrecen resultados contrarios¹⁶.

Niveles de Si en Sangre

Hay que indicar que los niveles de Si en sangre no se han detectado, debido, posiblemente, a la cinética de absorción/eliminación rápida del ácido silícico¹⁴. Esto sería debido al elevado aclaramiento renal de este elemento mineral, lo que sugiere que el Si presente en suero es filtrable por el riñón existiendo una baja reabsorción en la nefrona¹⁶.

Conclusiones

El ácido silícico aportado en la dieta tras un tratamiento agudo, parece interaccionar con el Al a tres niveles: a) disminuyendo su biodisponibilidad a nivel del tracto gastrointestinal, dificultando su absorción y facilitando su excreción fecal, posiblemente por la formación de HAS; b) limitando su reabsorción en los túbulos renales, y por tanto, facilitando su excreción urinaria, y c) reduciendo la cinética de distribución ti-

Tabla IV
Concentración de Al y Si en muestras de sangre ($\mu\text{g/g}$)

Grupo	Aluminio ($x \pm DE$)	Silicio ($x \pm DE$)
Control Negativo	0,95 \pm 0,43 ^{ab}	nd
Control Positivo	1,09 \pm 0,28 ^a	nd
Cerveza con alcohol dosis moderada-alta	0,83 \pm 0,33 ^{bc}	nd
Cerveza con alcohol dosis moderada-baja	0,62 \pm 0,26 ^{abc}	nd
Cerveza sin alcohol dosis moderada-alta	0,78 \pm 0,21 ^{bcd}	nd
Cerveza sin alcohol dosis moderada-baja	0,48 \pm 0,24 ^e	nd
Aluminio y Cerveza con alcohol dosis moderada-alta	0,73 \pm 0,10 ^{bcd}	nd
Aluminio y Cerveza con alcohol dosis moderada-baja	0,61 \pm 0,17 ^{cde}	nd
Aluminio y Cerveza sin alcohol dosis moderada-alta	0,72 \pm 0,22 ^{bcd}	nd
Aluminio y Cerveza sin alcohol dosis moderada-baja	0,56 \pm 0,23 ^{de}	nd
Aluminio y Ácido silícico	0,90 \pm 0,29 ^{ab}	nd

Los valores de la misma columna con diferente letra son significativamente diferentes.
nd: No detectado.

sular rápida de este mineral una vez en el interior del organismo.

La cerveza, debido a su contenido en Si, podría ejercer un papel protector frente a la toxicocinética del Al, siendo la cerveza con alcohol y a una dosis moderada-alta, la que parece disminuir la biodisponibilidad del Al de forma más eficaz.

Por tanto, un aporte moderado de cerveza podría ser considerado en los hábitos dietéticos de la población como un posible factor protector frente a la neurotoxicidad del Al. Sin embargo, es necesaria la realización de un estudio crónico, más exhaustivo, con el fin de confirmar estos efectos.

Agradecimientos

Financiado en parte por el Centro de Información Cerveza y Salud.

Referencias

1. Guimerà A, Gironès X, Cruz-Sánchez FF: Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol* 2002; 35:21-48.
2. Smorgon C, Mari E, Atti AR, Dalla Nora E, Zamboni PF, Calzoni F, Passaro A, Fellin R: Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; Supl. 9:393-402.
3. Luchsinger JA, Mayeux R: Dietary factors and Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 3:579-587.
4. Mattson MP: Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430:631-639.
5. Domingo JL: El aluminio como posible factor etiopatogénico en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Toxicol* 2000; 17:3-11.
6. Rondeau V: A review of epidemiologic studies on aluminium and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Reviews Environ Health* 2002; 17:107-121.
7. Matsuzaki S, Manabe T, Katayama T, Nishikawa A, Yanagita T, Okuda H, Yasuda Y, Miyata S, Meshitsuka S, Tohyama M: Metals accelerate production of the aberrant splicing isoform of the presenilin-2. *J Neurochem* 2004; 88:1345-1451.
8. Becaria A, Campbell A, Bondy SC: Aluminium as a toxicant. *Toxicol Ind Health* 2002; 18:309-320.
9. Perry CC y Keeling-Tucker T: Aspects of the bioinorganic chemistry of silicon in conjunction with the biometals calcium, iron and aluminium. *J Inorg Biochem* 1998; 69:181-191.
10. Jarava C, Armas JR, Palma A: Aluminio y enfermedad ósea urémica. Utilidad diagnóstica del aluminio sérico y del test de la deferoxamina (DFO). *Nefrología* 2001; 21:174-181.
11. Pérez-Granados AM, Vaquero MP: Silicon, aluminium, arsenic and lithium: essentiality and human health implications. *J Nutrition Health Aging* 2002; 2:154-162.
12. Yokel RA: The toxicology of aluminium in the brain: a review. *Neurotoxicology* 2000; 21:813-828.
13. Baydar T, Papp A, Aydin A, Nagymajtenyi L, Schulz H, Isimer A, Sahin G: Accumulation of aluminium in rat brain: does it lead to behavioral and electrophysiological changes? *Biol Trace Elem Res* 2003; 92:231-244.
14. Popplewell JF, King SJ, Day JP, Ackrill P, Fifield LK, Cresswell RG, di Tada ML, Liu K: Kinetics of uptake and elimination of silicic acid by a human subject: a novel application of ^{32}Si and accelerator mass spectrometry. *J Inorg Biochem* 1998; 69:177-180.
15. Parry R, Plowman D, Trevor Delves H, Roberts NB, Birchall JD, Bellia JP, Davenport A, Ahmad R, Fahal I, Altmann P: Silicon and aluminium interactions in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1759-1762.
16. Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RP, Powell JJ, Hampson GN: Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in men and effects on aluminium excretion. *Inorg Biochem* 1999; 76:141-7.
17. Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB: Beer: a dietary source of silicon. *Lancet* 1994; 343:235.
18. Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, Elliott H, Kiel DP, Thompson RP, Powell JJ: Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:887-893.
19. Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Elliott H, Walker C, Mehta P, Shoukru S, Thompson RP, Powell JJ: The silicon content of beer and its bioavailability in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2004; 91:403-409.
20. Directiva 86/609/EEC del Consejo, 24 de noviembre de 1986. Relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros respecto a la protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos (NºL358, ISSN 0378-6978).
21. Llobet JM, Granero S, Torres A, Schuhmacher M, Domingo JL: Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to metals in Tarragona, Spain III. Blood levels. *Trace Elem Electr* 1998; 15:76-80.
22. López FF, Cabrera C, Lorenzo ML, López MC: Aluminium levels in wine, beer and other alcoholic beverages consumed in Spain. *Sci Total Environ* 1998; 220:1-9.
23. Granero S, Vicente M, Aguilar V, Martínez-Para MC, Domingo JL: Effects of beer as a source of dietary silicon on aluminium absorption and retention in mice. *Trace Elem Electrol* 2004; 21:28-32.
24. Viñas P, Aguinaga N, López-García I, Hernández-Córdoba M: Determination of cadmium, aluminium, and copper in beer and products used in its manufacture by electrothermal atomic absorption spectrometry. *J AOAC International* 2002; 87:736-743.
25. Agency for Toxic Substances and Disease Control (ATSDR): Minimal Risk Levels (MRLs) for hazardous substances. Disponible en internet: www.atsdr.cdc.gov/mrls.html. 2001.
26. Sendra JM y Carbonell JV: Evaluación de las propiedades nutritivas, funcionales y sanitarias de la cerveza, en comparación con otras bebidas. Ed. Centro Información Cerveza y Salud. 1999.
27. Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB: The role of silicic acid in the renal excretion of aluminium. *Annals Clin Lab Sci* 1996; 26: 227-233.
28. Gräske A, Thuvander A, Johannisson A, Gadhasson I, Schütz A, Festin R, Wicklund GA: Influence of aluminium on the immune system, an experimental study on volunteers. *Biometals*, 2000; 13:123-133.
29. Birchall JD y Chappell JS: Aluminium, water chemistry and Alzheimer's disease. *Lancet* 1989; 1:953.
30. Jugdaohsingh R, Reffitt DM, Oldham C, Day JP, Fifield LK, Thompson RP, Powell JJ: Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminium absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:944-949.
31. Drüeke TB: Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:13-16.
32. Van Landeghem GF, De Broe ME, D'Haese PC: Al and Si: their speciation, distribution, and toxicity. *Clin Biochem* 1998; 31:385-397.

Evaluación del estado nutricional de pacientes en un hospital con lepra en Argentina

M. Canicoba, N. Feldman, S. Lipovetzky y O. Moyano

Hospital Nacional Baldomero Sommer. Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Introducción: En la República Argentina la Lepra es un problema de salud pública regional. Se observa un continuo descenso de la tasa de prevalencia en los últimos 10 años. El hospital Nac. Dr. Baldomero Sommer brinda asistencia integral al enfermo de Lepra en las modalidades de atención de los pacientes en pabellones y salas de internación en casas que habitan enfermos auto-válidos y sus familiares, donde se les provee asistencia alimentaria.

Objetivos: Evaluar el estado nutricional de pacientes que residen en el hospital. Analizar el aporte calórico-proteico brindado por la Institución.

Material y métodos: Estudio Transversal y Descriptivo. Se realizó una Evaluación Nutricional a los pacientes que residen en los 4 barrios que se encuentran en el hospital. Se obtuvo información disponible en las historias clínicas sobre Parámetros Bioquímicos y de las patologías asociadas prevalentes.

Resultados: Se evaluaron 219 pacientes, de un total de 246, edad promedio 56,4 años, 62,2% Hombres y 37,8% Mujeres. La Obesidad resultó el trastorno nutricional de mayor prevalencia (74,3%). Desnutrición 3,6%, Eunu-tridos 23,7%. No concurren a la evaluación 10,9% de los pacientes y 2,8% no tenían laboratorio actualizado (+ de 2 años). El promedio Albúmina fue 4,2 g/dl, 28,45% no tenían registrado valor de Albúmina. Los valores de Hto, Urea determinaron un adecuado aporte proteico. Dentro del diagnóstico nutricional se tuvo en consideración la búsqueda de patologías prevalentes como Diabetes que estuvo presente en el 9,7% de los pacientes, Dislipidemia = 32,8%, IRC = 9,3%, HTA = 33,6%.

Correspondencia: M. Canicoba.
Hospital Nacional Baldomero Sommer.
Buenos Aires (Argentina).
E-mail: marisacanicoba@hotmail.com

Recibido: 14-III-2006.
Aceptado: 6-VII-2006.

NUTRITIONAL STATUS ASSESSMENT IN LEPROUS HOSPITALIZED PATIENTS IN ARGENTINA

Abstract

Introduction: Leprosy is a regional problem of public health in the Argentine Republic. It has seen a continuous decrease of the prevalence in the last 10 years, with value is about 0.17/10000 citizen and the detection rate is constant about 0.10/10000 citizen. Even the death rate is low, its importance is given for the physicals, socials, permanent and the progressive disabilities that its produce if there no early diagnostic and a regular and complete treatment. The Dr. Baldomero Sommer National Hospital, that give a complete assistance to the leprosy patients either to the pavilion patients or the ill patients that help oneself and live in houses with their families and where it is given food assistance to promote and increase their quality of life.

Objectives: Evaluate The nutritional state of the ill patients that help oneself and live in houses with their families. Analyze the caloric and proteic brought by the institution.

Material and methods: It is a transversal and descriptive study. We made a nutritional evaluation of the patients that live in each of the 4 suburb of the hospital, whom has been previously appointed by the coordinator of the zone, with the purpose of identify the nutritional state of each one of the patients, quantify the nutritional risk, and indicate, adequate and monitor the nutritional support. The diagnostic was realized by the dietician through: anthropometric parameters (weight, height and body mass index), biochemical parameters, according to the clinical history: albumin, cholesterol, urea, hematocrit and associated illness.

Results: We evaluated 219 patients of 246, with a middle age of 56.4 years, 62.2% males and 37.8% females. We detected that obesity was the nutritional disorder with mayor prevalence in these population (74.3%) and with mayor incidence in the moderate obesity in males and mayor incidence in severe obesity in females.

The prevalence of malnourishment was 3.6% and well-nourished was 23.7%, 27 of the patients (10.9%) did not go to the nutritional evaluation.

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de Obesidad Moderada-Severa en la población estudiada que no es coincidente con la literatura actual y pone de manifiesto la necesidad de adecuar a la brevedad el aporte calórico-proteico. Impulsar medidas preventivas a través de Programas de Educación con el propósito de mejorar el estado nutricional de la población en riesgo, mejorar la calidad de vida, reducir los factores de riesgo cardiovascular, utilizando un modelo de intervención que incluya estrategias para el seguimiento de una dieta saludable y el aumento de la actividad física.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:377-81)

Palabras clave: *Estado nutricional. Lepra.*

The 2.8% of the patients did not have an actual laboratory for more than 2 years.

In the clinical histories, we found that the dosage of albumin in an average of 4.2 g/dl, and the 2.8% of the patients did not have any value of albumin. The values of hematocrit and urea determinate an adequate brought of proteins in the evaluated population.

Inside the nutritional diagnostic we considerate the search of diabetes (present ion the 9.7% of the patients), dislipemia (present ion the 32.8% of the patients, taken a level of 200 mg / dl of cholesterol), chronic renal deficiency (present in the 9.3% of the patients), and arterial hypertension (present in the 33.6% of the patients).

Conclusions: Exist a high prevalence of moderate-severe obesity in the studied population that have no coincidence with the universal literature. These data shows the necessity to adequate the caloric and proteic brought to the patients.

The majority of the patients presented Dislipemia and or diabetes and or arterial hypertension.

Promote the development of educational programs to better the nutritional state of the risk population, better the quality of life and reduce cardiovascular risks, using an international model that include strategies for the following of a health diet and an increase of physical activity.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:377-81)

Key words: *Leprosy. Evaluate the nutritional state.*

Introducción

La Lepra (enfermedad de Hansen) es una infección crónica, conocida desde los tiempos bíblicos. El principal reservorio y fuente de infección es el enfermo de Lepra sin tratamiento. La Lepra, de difícil transmisión, no es hereditaria, lo que se puede heredar es la susceptibilidad a padecerla, y tiene un largo período de incubación, lo cual dificulta determinar el momento y el lugar donde se contrajo la enfermedad. De las enfermedades infectocontagiosas, es la menos contagiosa. Si bien la magnitud de la epidemia es moderada y la morbilidad por Lepra es baja comparada con las de otras enfermedades transmisibles, su importancia como problema de salud pública está dada por las discapacidades físicas y sociales, permanentes y progresivas que produce de no mediar un diagnóstico precoz y un tratamiento regular y completo. El desarrollo de la multidrogaterapia (MDT) para el tratamiento de la Lepra en los años 80 constituyó un importante hito para el control de la enfermedad, y fue utilizada a nivel mundial en la década de los 90. La reducción de la prevalencia observada con el uso de la MDT durante los primeros años de su utilización motivó a que, se adoptara la Resolución de eliminar la Lepra como problema de salud pública para el año 2000, lo que signifi-

ficaba registrar una prevalencia menor que un caso por cada 10.000 hab.

La Lepra sigue afectando a un gran número de personas, en 1997 había 1.5 millones de casos en el mundo siendo más frecuente en Asia, África, América Latina y las Islas del Pacífico. La infección puede comenzar a cualquier edad, pero más frecuentemente entre 20 y 30 años. A pesar que la meta de eliminación fue alcanzada a nivel mundial para el final del año 2000, algunos países no lograron alcanzarla. Por ésta razón en 1999 se prolongó la fecha para alcanzar la meta al año 2005¹.

En la República Argentina la Lepra es un problema de salud pública regional. Se observa un continuo descenso de la tasa de prevalencia en los últimos 15 años (fig. 1), cuyo valor es 0,17 /10.000 hab. y la tasa de detección se mantiene constante 0,10/10.000 hab¹. El área endémica de Lepra en Argentina se caracteriza por su moderada magnitud y focalización en ciertas áreas geográficas que integran el área endémica son: Buenos Aires, Chaco, Córdoba, Entre Ríos, Formosa, Jujuy, Misiones, Salta, Sgo. Del Estero, Santa Fé y Tucumán. Las áreas de mayor endemidad corresponden a las provincias del NEA². Cabe destacar que las jurisdicciones de la ciudad de Buenos Aires y conurbano bonaerense, esta área concentra una importante cantidad de

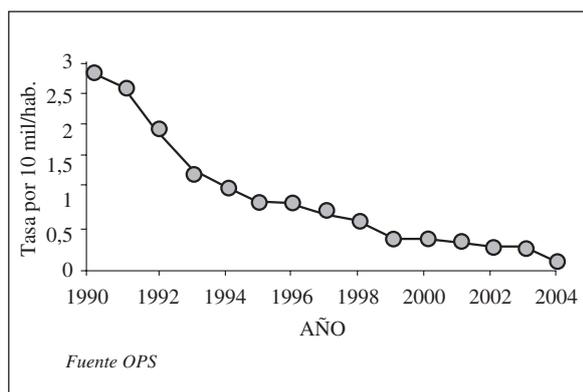


Fig. 1.—Prevalencia de Lepra. Argentina.

casos, ya que se suman a los autóctonos, los procedentes de las provincias endémicas del interior como resultado del dinamismo de las migraciones internas.

El Hospital Dr. Baldomero Sommer es un Hospital Nacional ubicado en el partido de Gral. Rodríguez en la Provincia de Buenos Aires. Hasta el momento de su fundación la atención de enfermos de Lepra se realizaba aislando al paciente de la sociedad con un régimen de internación prolongada en hospitales concebidos para cumplir esa misión. A su alrededor y próximos a sus doscientas hectáreas de terreno se encuentran algunos asentamientos urbanos precarios con poblaciones semipermanentes de características rurales de entre 1.200 y 1.500 personas. Desde su creación hasta la actualidad habita una población de 600 pacientes-residentes permanentes que habitan en viviendas en los denominados barrios acompañados de sus familias. Fue a partir de mediados de la década del 60 que con la aparición de nuevas terapias se modificó las modalidades asistenciales posibilitando el alta médica de la enfermedad y minimizando las posibilidades de contagio luego de un año de tratamiento.

Las nuevas estrategias de atención primaria de la salud fueron determinantes para modificar la atención de estos pacientes. Se incluyó entre las acciones de salud a la detección precoz de Lepra en convivientes del enfermo. De esta manera se incorporó otra población más de enfermos asintomáticos que requerían rehabilitación precoz para evitar lesiones o invalidez posterior.

En la actualidad el Hospital incluye asistencia integral al enfermo de Lepra en las modalidades de internación como en casas donde habitan enfermos autoválidos y sus familiares distribuidos en 4 barrios (Padre Arnau, San Martín, Sommer y Madre de la Cruz) que se ubican dentro del hospital y pabellones.

El servicio de Alimentación tiene la responsabilidad del cuidado dietético y nutricional del enfermo, brindando asistencia alimentaria en crudo y en cocido a los pacientes que se encuentran internados en los pabellones y a los que residen en los barrios. La asistencia en crudo se brinda a través de un coordinador (carrero) que es quién realiza la distribución de alimentos.

Objetivos

Los objetivos del presente estudio han sido: 1) Evaluar el estado nutricional de pacientes para asegurar una adecuada alimentación. 2) Analizar el aporte calórico-proteico brindado por la Institución.

Material y métodos

Estudio de tipo Descriptivo, Transversal realizado en el Hospital B. Sommer.

Población estudiada

Se evaluaron los pacientes internados en los barrios con Lepra de Hansen que se encuentran dentro de la Institución.

Diseño del estudio

Se realizó la evaluación nutricional en las salas que se encuentran en cada uno de los barrios, previa citación a través del coordinador de la zona, con la finalidad de determinar valoración estado nutricional de cada uno de los pacientes, éste diagnóstico fue realizado por la nutricionista a través de una planilla que contenía los siguientes datos: Edad, Sexo, diagnóstico clínico, barrio donde reside actualmente el paciente, Parámetros Antropométricos, peso, talla y a partir de estos datos se determinó el Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de Quetelet que fue calculado según la siguiente fórmula $IMC = \text{peso (kg)}/\text{talla}^2 \text{ (m)}$ según clasificación OMS.

Se obtuvo información disponible en las Historias Clínicas sobre Parámetros Bioquímicos = Urea Hto, Colesterol tomando como valor límite de 200 mg/dl, Albúmina que se expresará en g/dl y datos sobre las patologías asociadas prevalentes.

Análisis estadístico

El análisis de la información se realizó a través de medidas de tendencia central y dispersión correspondientes (media, mediana) y medidas de frecuencia (en forma porcentual).

Aspecto ético

En la información brindada a los pacientes se enfatizará que el objetivo del estudio es obtener información para brindar una mejor alimentación a la población asistida por el hospital. Se garantizará el secreto estadístico y la confidencialidad exigidos por la ley.

Resultados

Se evaluaron 219 pacientes, de un total de 246, edad promedio 56,4 años, 62,2% Hombres (ran-

go 29 a 91), las tres cuartas partes de ellos tienen 50 o + años. Las mujeres representan el 37,8%, con un rango de 27 a 93 años. La Obesidad resultó el trastorno nutricional (74,3%), observándose Obesidad Moderada en Hombres y Obesidad Severa en Mujeres. La prevalencia Desnutrición fue 3,6%, Eunu-tridos 23,7% (tabla I) (fig. 2). No concurrieron a la evaluación nutricional 27 pacientes (10,9%) y 2,8% no tenían laboratorio actualizado (+ de 2 años). En las Historias Clínicas se encontraron resultados del dosaje de Albúmina cuyo promedio fue 4,2 g/dl, y el 28,45% no tenían registrado ningún valor. Los valores de Hto, Urea determinaron un adecuado aporte proteico por parte de la población estudiada.

Dentro del diagnóstico nutricional se tuvo en consideración la búsqueda de patologías prevalentes como *Diabetes* que estuvo presente en el 9,7% de los pacientes, *Dislipidemia* = 32,8%, *IRC* = 9,3%, *HTA* 33,6% (tabla II) (fig. 3).

El aporte calórico brindado por la Institución supera las 3.000 calorías por paciente, en un 30% superior al requerimiento medio de la población. El consumo de proteínas es alto (más de 100 g de proteínas diarios por paciente). El suministro de alimento brindado, además de ser suficiente, se caracteriza por un alto consumo de carnes rojas, no hay menús que contengan pescado.

A modo de orientación acerca del perfil socioeco-nómico de estos pacientes, se resaltan ocupaciones co-

mo enfermero y mucamo, que son practicadas en la propia Institución donde residen.

Discusión

La Obesidad es una enfermedad crónica que influye negativamente sobre la salud y la calidad de vida de las personas que la padecen debido a las múltiples consecuencias físicas, médicas, psicológicas, sociales y económicas que provoca. En los países desarrollados, la obesidad aumentó de forma alarmante y es considerada por la OMS como la epidemia del siglo XXI. Existe en esta población estudiada una alta prevalencia de *Obesidad Moderada-Severa*. La mayoría de los pacientes presentaron *Dislipidemia* y/o *Diabetes* y/o *HTA*.

Es necesario impulsar el desarrollo de Programas de Educación para la salud con el propósito de mejorar el estado nutricional de la población en riesgo, mejorar la calidad de vida y reducir los factores de riesgos cardiovasculares, promover cambios significativos en los patrones de consumo de alimentos, con el propósito de mejorar el estado nutricional de la comunidad en riesgo, comprometiendo a los miembros de la comunidad y a los beneficiarios potenciales, también la participación activa en la evaluación y análisis sobre las causas y consecuencias de los problemas estratégicos para el seguimiento de una dieta saludable, descenso de peso y la reducción de los fac-

Tabla I
Evaluación nutricional según parámetros antropométricos

Barrios	Eunu-trido	Desnutrición Leve	Obesidad Leve	Obesidad Moderada	Obesidad Severa	N.º Total Pacientes
Sommer	9	0	6	13	2	30
P. Arnau	13	2	17	31	1	64
M. Cruz	23	2	24	40	5	94
S. Martín	7	0	12	12	0	31
Total	52	4	59	96	8	219
	23,7%	3,6%	26,9%	43,8%	3,6%	100%

Tabla II
Prevalencia de patologías

Barrios	Diabetes	Dislipidemia	IRC	HTA	HD
Sommer	4	13	4	7	0
P. Arnau	7	16	5	26	0
M. Cruz	12	39	13	39	2
S. Martín	1	13	1	11	0
Total	24	81	23	83	2
	9,7%	32,8%	9,3%	33,6%	0,8%

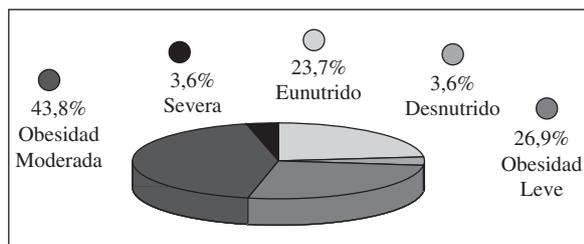


Fig. 2.—Evaluación nutrición según parámetros antropométricos.

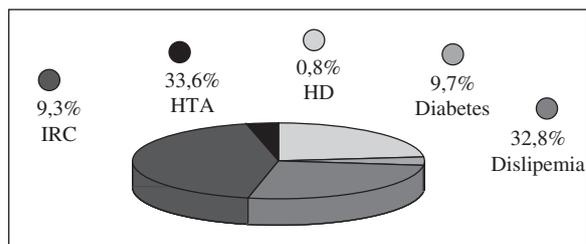


Fig. 3.—Prevalencia de patologías.

tores de riesgo cardiovasculares, utilizando un modelo de intervención con asistencia continuada y acciones preventivas que reduzcan la exposición de la población a los factores de riesgo asociados con las enfermedades.

Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de adecuar el aporte calórico-proteico recibido por los pacientes, tomando como base las Recomendaciones Nutricionales (RDA) del National Research Council y las de FAO/ OMS. Falta información sobre cuáles son los menús que preparan los pacientes con los alimentos que reciben en crudo, impulsar en la población la incorporación de determinados alimentos, por ejemplo pescado, evaluando al menos una vez al año el grado de aceptabilidad, con el propósito de mejorar la calidad de la alimentación brindada por la Institución. La encuesta de satisfacción del usuario, es una herramienta útil para evaluar los dos aspectos señalados anteriormente y complementa los sistemas tradicionales.

Evaluar a los 6 meses el impacto de las medidas de intervención alimentaria y determinar si disminuyó la Obesidad, HTA y Colesterol en ésta población.

Es conocido en este grupo de pacientes la alta prevalencia de HTA, según los resultados obtenidos hay un subregistro, motivo por el cual se sugiere diseñar una planilla de Evaluación Nutricional, que figure en la historia clínica de cada paciente, con la finalidad de obtener todos los datos antropométricos-bioquímicos y enfermedades asociadas, y el seguimiento adecuado del paciente.

Conclusiones

El desafío futuro es encontrar nuevas formas de recrear la participación comunitaria individual, familiar y colectiva en la promoción y el cuidado de la salud para optimizar la alimentación y nutrición que se otorga en el establecimiento, a fin de contribuir eficientemente en el mantenimiento y/o recuperación de la salud a la población asistida.

Referencias

1. OPS: Boletín Epidemiológico, vol. 23, n. ° 2, junio 2002, pp. 1-3.
2. Lepra al día. Eliminación de la Lepra de las Américas. N° 10. Diciembre 2002. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud.
3. Portela M, Río M, Slobodianik N: Aplicación de la Bioquímica a la evaluación del estado Nutricional, 1997. López Libreros editores.
4. FAO/OMS/ONU de Expertos: Necesidades de energía y proteínas. Informe de una reunión consultiva conjunta, OMS, Ginebra, 1985,77-122
5. Valero M, Díez N: Son las herramientas recomendadas por la ASPEN y la ESPEN equiparables en la valoración del estado nutricional? *NutrHosp* 2005; XX(4):259-267.
6. Salas-Salvado J: Nutrición y dietética clínica. Capítulo 1 y 7. Editorial Masson. 2000.
7. Baker JP, Detsky AS y cols.: Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and elective measurements. *N Engl J Med* 1982; 306:969-973.
8. Herman FR, Safran C: Serum Albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med* 1992; 152:125-130.
9. Portela M, Ríos M, Slobodianik N: Aplicación de la bioquímica a la evaluación del estado nutricional. López Libreros 1997. Capítulo 1, 23, 46.
10. De Girolami D: Fundamentos de la Valoración Nutricional y composición corporal. Editorial El Ateneo 2003, Capítulo 8, 9, 103.

Caso clínico

Enteritis grave por radiación: ¿es la nutrición parenteral domiciliaria la mejor solución?

J. M. Moreno Villares*, M. A. Valero Zanuy*, S. Prieto Rodríguez**, J. F. Pérez Regadera***, F. Cruz Vigo**** y M. León Sanz*

*Unidad de Nutrición Clínica. **Servicio de Medicina Interna. ***Servicio de Oncología Radioterapéutica. ****Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La enteritis por radiación es una complicación frecuente de la radioterapia aplicada sobre las regiones abdominal y pélvica en el tratamiento de tumores urológicos, ginecológicos o gastrointestinales.

Existe una toxicidad directa, inmediata, causada por la irradiación sobre las células en crecimiento de la mucosa y que lleva a una pérdida de la superficie mucosa con alteración de la permeabilidad intestinal, de la motilidad y malabsorción, cuya manifestación clínica más característica es la diarrea. Suele prolongarse hasta dos o tres semanas después de terminado el tratamiento aunque, ocasionalmente, su duración es mayor¹.

La enteritis rádica crónica se presenta meses después del final del tratamiento y tiene un curso progresivo. Desde el punto de vista histológico encontramos proliferación de colágeno en la submucosa, presencia de fibroblastos atípicos y afectación vascular manifestada como una vasculitis obliterante. Clínicamente se puede presentar como diarrea, malabsorción, cuadros suboclusivos, fístulas, perforaciones y sangrados digestivos, aunque los cuadros suboclusivos son la forma más característica².

Se desconoce la incidencia de enteritis graves en pacientes irradiados en pelvis y/o abdomen. El uso de dosis superiores a 50 Gy, la presencia de diabetes, hipertensión, vasculitis o malnutrición aumentan el riesgo de su aparición.

No existe un tratamiento específico, por lo que las medidas terapéuticas son sólo sintomáticas. Sólo la cirugía y la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) se consideran tratamientos de eficacia probada. En las formas graves en las que la afectación es difusa la ci-

rugía puede tener una elevada morbilidad y mortalidad. Quedaría reservada para los casos con estenosis localizadas, fístulas entéricas, perforaciones o sangrados, optando por el tratamiento conservador en el resto de situaciones.

Comunicamos el caso de una paciente afecta de un adenocarcinoma de endometrio que presentó una enteritis crónica grave tras tratamiento con radioterapia, que recibió NPD durante 18 meses, con frecuentes complicaciones infecciosas, motivo por el cual se optó por una resección quirúrgica y con una excelente evolución posterior.

Caso clínico

Mujer de 50 años que presentó sangrado postmenopáusico de un año de evolución siendo diagnosticada por legrado de adenocarcinoma velloglandular bien diferenciado con extensa diferenciación escamosa y carcinoma epidermoide. Se intervino quirúrgicamente realizando histerectomía y doble anexectomía, linfadenectomía pélvica y lavado peritoneal. En la pieza quirúrgica se observó infiltración de todo el espesor miometrial, la serosa uterina, el epitelio y el estroma cervical, la mucosa de la Trompa de Falopio derecha y los vasos linfáticos del cuerpo uterino (estadio IIIa G-III). Se decidió tratar con radioquimioterapia concurrente. Se administraron 46 Gy con fraccionamiento clásico (5 x 200 cGy) junto con cinco ciclos de Cisplatino (40 mg/semanales). Tras finalizar ambos tratamientos la enferma recibió radioterapia endocavitaria mediante la colocación de molde de Chassagne con tres fuentes radioactivas de Cesio-137 de baja tasa de dosis. Recibió además tratamiento oral con Tegafur.

Tres meses después de terminado el tratamiento ingresó por un cuadro de suboclusión intestinal que se manejó de forma conservadora. Presentó varios episodios similares con posterioridad y una pérdida de aproximadamente 30 kg de peso. Fue valorada por la Unidad de Nutrición Clínica que recomendó una dieta pobre en grasas y residuos y suplementos hipercalóri-

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital 12 de Octubre.
28041 Madrid.
E-mail: jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 25-IX-2006.
Aceptado: 20-XI-2006.

cos por vía oral, sin respuesta. Ingresó para rehabilitación intestinal con un peso de 26 kg y una talla de 148 cm. IMC: 11,9 kg/m². El estudio realizado durante el ingreso permitió descartar recidiva tumoral encontrando en el tránsito digestivo superior una marcada dilatación de duodeno y porción proximal de yeyuno que llega a medir como diámetro máximo 10 cm en yeyuno proximal (figs. 1 y 2). Tránsito intestinal muy prolongado que llega a demorarse alrededor de 48 horas desde que se administró el contraste hasta que alcanzó ciego y colon ascendente. En una ecografía abdominal se observa dilatación masiva de asas de intestino delgado que ocupan todo el abdomen. Discreto engrosamiento de la pared de las asas. Se realizó un test de hidrógeno espirado con lactosa que demostró malabsorción de la misma. Una colonoscopia realizada en ese momento mostró signos de colitis distal que histológicamente correspondían a colitis crónica compatible con cambios postradioterapia. Se colocó una sonda nasogástrica para nutrición enteral continua con incapacidad para progresar por encima de 30 ml/hora de una fórmula polimérica normocalórica, y sin respuesta a la adición de procinéticos. Por este motivo se colocó un catéter venoso central tunelizado y se incluyó en el programa de NPD de nuestro centro. Su NP inicial consistía en 1.250 ml de volumen y 1.440 kcal, infundida a lo largo de 10 horas, 7 días a la semana. La evolución inicial fue buena con progresiva recuperación del peso y buena tolerancia a la NPD. Sin embargo, a los 2 meses del alta presentó un primer ingreso por una bacteriemia asociada a catéter. En los



Fig. 1.—Tránsito digestivo. Gran dilatación de las asas de intestino delgado.



Fig. 2.—Tránsito digestivo. Gran dilatación de las asas de intestino delgado. Se aprecia zona estenótica anterior al paso de ciego.

siguientes 14 meses fue ingresada en 2 ocasiones por episodios de deshidratación con afectación de la función renal (insuficiencia renal prerrenal) secundarias a pérdidas aumentadas por vómitos y en 9 por infecciones por diversos gérmenes Gram positivos, Gram negativos y hongos que obligaron a recambiar el catéter en 3 ocasiones. En todos los ingresos se hizo revisión de las pautas de manejo del catéter venoso central y de la NPD sin poder constatar que hubiera quebrantamiento del protocolo. A la vista de la mala evolución clínica y a la remisión completa de la enfermedad tumoral se decidió plantear una solución quirúrgica alternativa. Se realizó un nuevo tránsito digestivo con hallazgos similares al realizado dos años antes y un enema opaco en el que se encontró una disminución de calibre en la porción más distal de sigma, aunque permite el paso de papilla sin ninguna dificultad: no hay áreas de estenosis.

En la laparotomía media supra e infraumbilical se encontró una gran dilatación de duodeno y de delgado hasta llegar a un grupo de asas yeyunoileales adheridas entre sí y a la pelvis con un colon de calibre normal. Se procedió a liberar las asas afectadas y resecar 20 cm de yeyunofleon incluyendo el segmento patológico, con una anastomosis laterolateral. El informe anatomopatológico de la pieza: “intestino con atrofia parcial de vellosidades y fibrosis subserosa con adherencias, propio de cambios postradioterapia”. La paciente tuvo una excelente recuperación, con tolerancia alimentaria y tránsito intestinal normal. A los seis meses de la cirugía la paciente lleva una vida normal, es

capaz de tolerar una dieta variada con restricción de la lactosa y había recuperado el peso anterior al tratamiento con radioterapia.

Discusión

La enteritis postirradiación (EPR) es una de las complicaciones más temidas de la radioterapia abdominal y pélvica. Hasta la fecha los únicos tratamientos disponibles son tratamientos de soporte, fundamentalmente la cirugía y la NPD en los casos más graves. A la espera de que los nuevos avances en el conocimiento de su patogénesis permitan disponer de nuevas opciones de tratamiento (como puede ser el caso del IFN-gamma u otros fármacos inhibidores del TGF-beta 1³ o inhibidores de la Rho quinasa⁴) es difícil determinar qué pacientes se beneficiarán de una forma u otra de tratamiento.

La EPR es la tercera indicación en frecuencia (16,3%) entre los pacientes con NPD en los últimos datos publicados del registro español NADYA-SENPE⁵; este porcentaje ha permanecido constante en los últimos diez años (registro NADYA-SENPE, datos no publicados). En una revisión reciente, Gavazzi y cols., presentan una supervivencia del 90% a los cinco años en pacientes con EPR y obstrucción intestinal, tratados de forma conservadora con NPD, frente al 68,4% en el grupo tratado inicialmente con cirugía⁶. Cuando se consideran otras situaciones clínicas además de la obstrucción intestinal, la supervivencia a los 5 años es algo inferior (64% en la serie de la Clínica Mayo)⁷. Hay que hacer notar que 13 de los pacientes de la serie de Gavazzi que inicialmente recibieron como tratamiento NPD requirieron una cirugía posterior. En todo caso, todos los pacientes que recibieron NPD alcanzaron autonomía digestiva. Esto no ocurrió en los tratados inicialmente con cirugía. Los autores postulan que un periodo inicial de reposo intestinal junto con NPD son factores indispensables para conseguir buenos resultados en términos de supervivencia y de autonomía digestiva, por lo que sugieren un manejo inicial conservador como la mejor opción terapéutica. En la misma línea argumental se enmarca el caso clínico publicado por Fernández Bustos y Pita en esta misma revista. La paciente requirió cirugía de resección en dos ocasiones pero tras un periodo de NPD exclusiva (3 meses) pudo iniciarse una alimentación enteral gradual (dieta elemental con glutamina 4 meses y paso posterior a una dieta polimérica estándar) y conseguir autonomía digestiva⁸.

Onodera y cols., sin embargo, señalan que los datos negativos asociados a la cirugía son reflejo de las series de los años 1980s, y que llevaron a realizar técnicas de by-pass y colostomía para minimizar la morbimortalidad⁹. En su centro realizaron resección del segmento afecto y reconstrucción fisiológica del tracto digestivo en 37 pacientes con EPR, con una morbilidad global del 21.7%¹⁰. La supervivencia en su serie alcanzó el 85%, 79% y 69% a los 1, 3 y 5 años tras la

cirugía. Los autores sugieren que una resección generosa del segmento afecto seguida de una anastomosis cuidadosa de los bordes libre de enfermedad proporciona buenos resultados y mejora la calidad de vida.

En el caso presentado, pese a que la NPD consiguió una recuperación nutricional en un corto periodo de tiempo, la presencia de síntomas digestivos (vómitos con deshidratación) y, sobre todo, la elevada frecuencia de complicaciones infecciosas asociadas a catéter hicieron valorar el tratamiento quirúrgico. La resección del segmento afecto y la continuidad del tracto digestivo le permitieron alcanzar autonomía digestiva en un corto periodo de tiempo.

A la luz del caso comentado consideramos que, por una parte es necesario utilizar métodos más precisos (capsuloendoscopia, cápsula de Given[®])¹¹ que los métodos radiológicos convencionales para detectar zonas estenóticas en pacientes con EPR y, por otra, que la situación de fracaso intestinal que se presenta en algunos pacientes con EPR crónica no tiene carácter permanente y deben realizarse periódicamente nuevas valoraciones de la estructura y función del tracto intestinal.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Miguel Rasero del Servicio de Radiología del Hospital 12 de Octubre las imágenes que aparecen en el artículo.

Referencias

1. Sher ME, Bauer J: Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:121-8.
2. Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL y cols.: Operative and long-term results after surgery from chronic radiation enteritis. *Am J Surgery* 2001; 182:237-42.
3. Nguyen NP, Antoine JE, Dutta S, Karlsson U, Sallah S: Current concepts in radiation enteritis and implications for future clinical trials. *Cancer* 2002; 95:1151-63.
4. Bourcier C, Haydont V, Millita F, Francois A, Holler V, Lasser P, Bourhis J, Mathe D, Vozenin-Brottons MC: Inhibition of Rho kinase modulates radiation induced fibrogenic phenotype in intestinal smooth muscle cells through alteration of the cytoskeleton and connective tissue growth factor expression. *Gut* 2005; 54:336-43.
5. Moreno JM, Planas M, De Cos AI, Virgili N, Gómez-Enterría P y cols.: Registro nacional de la nutrición parenteral domiciliaria del año 2003. *Nutr Hosp* 2006; 21:127-31.
6. Gavazzi C, Bhoori S, LoVullo S, Cozzi G, Mariani L: Role of home parenteral nutrition in chronic radiation enteritis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:374-9.
7. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG: Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:662-6.
8. Fernández Bustos A, Pita Merce AM: Tratamiento dietético-nutricional en la enteritis rádica crónica. A propósito de un caso clínico complejo. *Nutr Hosp* 2003; 18:226-31.
9. Smith DH, DeCosse JJ: Radiation damage to the small intestine. *World J Surg* 1986; 10:189-94.
10. Onodera H, Nagayama S, Mori A, Fujimoto A, Tachibana T, Yonenaga Y: Reappraisal of surgical treatment for radiation enteritis. *World J Surg* 2005; 29:459-63.
11. Spada C, Spera G, Riccioni M, Binacone L, Petruzzello L, Tringali A y cols.: A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency Capsule. *Endoscopy* 2005; 37:793-800.

Carta al director

Situación actual de la nutrición clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León

M.^a V. Calvo Hernández. BCNSP* y F. Domínguez Moronta**

*Servicio de Farmacia. **Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca.

Sr. Director.

Hemos leído el trabajo original "Situación actual de la nutrición clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León"¹, agradeciendo el interés por dicha actividad en nuestra Comunidad. Sin embargo, deseamos hacer algunas consideraciones en relación a este estudio.

De la encuesta deducimos que los autores se refieren a la nutrición artificial, en cuyo caso la existencia de bromatólogo no es muy relevante. En esta acepción tiene cabida un licenciado en veterinaria, en farmacia, en ciencia y tecnología de alimentos o un diplomado en nutrición y dietética, todos ellos con conocimientos en nutrición y bromatología. Sorprende la no inclusión de un farmacéutico que, por su formación universitaria y la formación teórico-práctica adquirida durante la especialización, es un profesional perfectamente capacitado para su participación en la nutrición clínica². El marco legal define perfectamente sus competencias dentro de la asistencia sanitaria^{3,4}.

La tendencia internacional en la organización de la nutrición clínica se centra en los equipos multidisciplinares, integrados por médicos, farmacéuticos, y profesionales de enfermería y dietética⁵⁻⁷, con resultados clínicos y económicos positivos⁸. La Resolución del Consejo de Europa de 12 de noviembre de 2003 también incide en el carácter multidisciplinar del equipo que proporciona atención nutricional. En nuestro país, el Real Decreto 1277/2003, sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, y la Sentencia del Tribunal Supremo del 5 de julio 2005, establecen así mismo el carácter multidisciplinar de las Unidades de Nutrición. Consecuentemente, este estudio realizado desde la única perspectiva de los servicios de Endocrinología y Nutrición conlleva un sesgo de selección importante.

Correspondencia: M.^a Victoria Calvo Hernández.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo San Vicente, 57-172.
37007 Salamanca.
E-mail: toyi@usal.es

Recibido: 15-II-2007.
Aceptado: 5-III-2007.

Conceptualmente, el estilo científico en la comunicación escrita debe presentar un punto de vista tal que no deje translucir predilecciones personales o emocionales⁹, no sucediendo así en este trabajo. La experiencia de los endocrinólogos en la actividad asistencial de la nutrición clínica puede ser similar a la de otros profesionales que, atendiendo a las necesidades reales surgidas en la práctica clínica diaria, se vieron involucrados con anterioridad. En nuestra Comunidad, hace más de una década que demostramos la efectividad y eficiencia de un equipo de soporte nutricional con participación de distintos profesionales sanitarios^{10,11}. En consecuencia, los resultados de este estudio pueden no ser representativos de la realidad asistencial.

En cuanto a la cualificación, haciendo referencia a las directrices internacionales, la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral exige un nivel de competencia determinado, entre otros, por la certificación como Physician Nutrition Specialist (PNS) o Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP) en el caso de los facultativos médicos y farmacéuticos, respectivamente^{12,13}. No es casualidad que en Castilla y León contemos con dos farmacéuticos acreditados como BCNSP por el Board of Pharmaceutical Specialities.

Es cierto que las Administraciones Sanitarias deben realizar esfuerzos para poder seguir las recomendaciones del Consejo de Europa o las especificaciones del Real Decreto 1277/2003, pero indudablemente ello debe llevarse a cabo con criterios de eficiencia, para lo cual no sería sensato ignorar los recursos ya existentes en aras de nuevos modelos cuya efectividad aún desconocemos.

Referencias

1. De Luis DA, Ballesteros M, Cano I, Fernández M, Izaola O y cols.: Situación actual de la nutrición clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León. *Nutr Hosp* 2006; 21:357-361.
2. Calvo MV, Cardona D: Atención farmacéutica en pacientes que requieren soporte nutricional. *Farm Hosp* 2006; 30:53-58.
3. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.
4. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.
5. Nutrition support in adults. National Institute for Clinical Excellence (NICE). August 2005.

6. National Collaborating Centre for Acute Care. London. February 2006. Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition.
7. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral an enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26 Supl. 1: 1SA-138-SA.
8. Dodds ES, Murray JD, Trexler KM, Grant JP: Metabolic occurrences in total parenteral nutrition patients managed by a nutrition support team. *Nutrition in Clinical Practice* 2001; 16:78-94.
9. Burgos Rodríguez R. Editor. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. 3ª edición. Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública, 1998.
10. Calvo, MV, Pérez Encinas M, Nieto F, Domínguez Moronta, F, Muñoz A: Coste-efectividad de la nutrición enteral individualizada por un equipo de soporte nutricional en pacientes laringectomizados por neoplasia. *Nutr Hosp* 1991; VI:87-93.
11. Calvo MV, González MP, Alaguero M, Pérez-Simón JA: Intensive monitoring program for oral food intake in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: a cost-benefit analysis. *Nutrition* 2002; 18:769-71.
12. Standards of practice for nutrition support physicians. *Nutrition in Clinical Practice* 2003; 18:270-275.
13. Standards of practice for nutrition support pharmacists. *Nutrition in Clinical Practice* 1999; 14:275-281.

Réplica de los autores

D. A. de Luis, M.^a Ballesteros, I. Cano, M. Fernández, O. Izaola, G. de la Lama, A. López Guzmán, A. Maldonado, M.^a A. Martín, C. Muñoz y E. Ruiz

Grupo de Nutrición. Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.

Sr. Director de *Nutrición Hospitalaria*:

Hemos leído con mucha atención el comentario de la Dra. MV Calvo y cols., a nuestro trabajo original publicado el año pasado "Situación actual de la nutrición clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León"¹.

Una lectura constructiva de nuestro trabajo muestra como el objetivo no es ningún tipo de corporativismo, sino fomentar el interés por la Nutrición Clínica en los hospitales de nuestra Comunidad y reclamar de las Autoridades Sanitarias más medios para realizar esta actividad clínica tan importante como es el tratamiento nutricional de un paciente ingresado, lamentamos que no sea interpretado de este modo. Por ello en el artículo reflejábamos literalmente en la discusión "En nuestro caso seguiremos las recomendaciones de la SEEN al ser contestadas las encuestas por endocrinólogos, aunque entendemos que sería correcta cualquier otra aproximación desde otra especialidad y/o Sociedad científica"².

Como el fin último de nuestra actuación como *médicos* es el bienestar y cuidado de nuestros pacientes, animamos a todos los colectivos implicados en la asistencia nutricional de los pacientes ingresados a que realicen trabajos colaborativos³⁻⁵, con el fin de conocer la situación de sus colectivos profesionales en las diferentes Comunidades Autónomas y poder reclamar más medios y formación para esta importante tarea.

Nuestro grupo de médicos especialistas en endocrinología y nutrición, también hace tiempo que viene demostrando la utilidad del soporte nutricional⁶, así como la importancia del trabajo multidisciplinar en esta área de trabajo⁷. No obstante, seguimos trabajando con extraordinario entusiasmo en este campo, habiendo demostrado recientemente³ una tasa de desnutrición del 23,9% de los pacientes ingresados en

Servicios de Medicina Interna de Hospitales de Castilla y León, y un 50,2% de pacientes en riesgo nutricional. No cabe duda que cualquier esfuerzo, de cualquier colectivo, será bien recibido a la hora de mejorar esta situación.

Por otra parte desconocemos la validez en la Unión Europea de los títulos americanos referidos en su carta, sin embargo teniendo en cuenta que nuestro país esta integrado en la Comunidad Europea, creo que deberíamos mirar al futuro. Nuestra integración en el Espacio Europeo de Educación Superior⁸, nos permitirá tener unos títulos universitarios igual de válidos y universales que cualquier otro procedente de EE.UU.

Referencias

1. De Luis DA, Ballesteros M, Cano I, Fernández M, Izaola O y cols.: Situación actual de la nutrición clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León. *Nutr Hosp* 2006; 21:357-361.
2. Monereo S, Barceló B, López J, Marco Mur A, Marañes JP, Pallardo LF: Cartera de servicios de endocrinología y nutrición. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46:180-202.
3. De Luis DA, López Guzmán A: Nutritional Status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y León, Spain. A multi center study. *Eur J Int Med* 2006; 7:556-560.
4. Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez-de-la-Cámara A, Pascual O, Gárate I, Montero R, Campiña S and the DRECE study group. Dietary habits and cardiovascular risk in the spanish population: the DRECE study. *Ann Nutr Metab* 2000; 44 (3):108-114.
5. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Terroba MC, Cabezas G, Cuellar LA: Experience of 6 years with HEN in an area of Spain. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:553-557.
6. De Luis DA, Aller R, Cabezas G, Terroba C, Cuellar L: Estado nutricional en pacientes con tumores de cuello. *Nutrición Clínica y Dietética* 2000; (2):21-26.
7. De Luis DA, Aller R, Cabezas G, Terroba C, Cuellar L: Encuesta sobre soporte nutricional en un grupo multidisciplinar. *Nutrición Clínica y Dietética* 2000; (19):11-19.
8. Propuesta "La organización de las enseñanzas universitarias en España" 27 nov 2006. Ministerio de Educación y Ciencia.

Carta al director

Comentarios al documento de la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea “Estudio de la evolución económica y técnica del mercado de las publicaciones científicas en Europa”

D. A. de Luis, M. González Sagrado y M. L. de Andrés Loste*

Unidad de Apoyo a la Investigación HURH. Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. *Biblioteca. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

Estimado Director:

Teniendo en cuenta la vocación de la revista *Nutrición Hospitalaria* en la difusión del conocimiento científico¹, en la defensa del Castellano² (cita idioma esp), así como en del acceso libre a las publicaciones científicas (www.senpe.org). Creemos oportuno, aprovechando la reciente incorporación de *Nutrición Hospitalaria* en el Science Citation Index Expanded (Scisearch), hacer mención al documento aprobado por la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea.

La divulgación y el acceso a los resultados de las investigaciones es un pilar en el desarrollo del conocimiento científico. En la actualidad se han detectado barreras en la dinámica de divulgación del conocimiento a través de las publicaciones científicas. La Dirección General de Investigación de la Comisión Europea ha intentado identificar medidas a nivel Europeo que podrían ayudar en la divulgación, almacenamiento e intercambio de publicaciones científicas “Study on the economic and technical evolution of the scientific publication markets in Europe”³. El objetivo de este documento es iniciar políticas positivas para mejorar la situación teniendo en cuenta todos los actores implicados.

El documento enumera una serie de recomendaciones para alcanzar estos objetivos, las cinco primeras en relación con el acceso a las publicaciones, tres en relación con la prevención de la creación de barreras y frente a la excesiva concentración y las dos últimas recomendaciones refuerzan la idea de posteriores estu-

dios en este área. A continuación pasamos a resumir las líneas generales de este documento:

– Recomendación A1, garantizar el acceso a los resultados científicos rápidamente tras su publicación.

– Recomendación A2, es necesario permitir la competencia entre diferentes “modelos de negocio”, en el escenario de la educación y la investigación, como pueden ser el pago por lectura, el pago por autor, etc.⁴.

– Recomendación A3, aumentar la calidad en las publicaciones científicas, no sólo basándose en índices de citación sino también en la calidad de la discriminación (copyrights, servicios de resúmenes, relación de la publicación con otras referencias, etc.).

– Recomendación A4, garantizar un acceso perpetuo a publicaciones almacenadas en archivos digitales⁵.

– Recomendación A5, fomentar herramientas para mejorar la visibilidad, accesibilidad y divulgación de las publicaciones, promocionando protocolos estándares de comunicación (OpenURL) o estándares que permiten manipular datos desde plataformas diferentes (OAI-PMH).

– Recomendación B1, promover estrategias para mantener precios competitivos, basándose en evitar que los precios del acceso electrónico no dependan del número de suscripciones escritas previas, sino de relacionarse con indicadores transparentes como son el número de facultativos, estudiantes, etc., que consultan la revista.

– Recomendación B2, vigilar futuras nuevas fusiones. El mercado de la publicación científica se ha concentrado durante estos últimos años, parte del incremento de los precios se deben a las fusiones de grandes firmas que llegan a controlar hasta un 30% del mercado⁶.

– Recomendación B3, promover el desarrollo de publicaciones electrónicas, eliminando las tasas desfavorables que existen en estos momentos sobre este tipo de publicaciones.

Correspondencia: Daniel A. de Luis Román.

Los Perales, 16.
47130 Simancas.
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 12-II-2007.
Aceptado: 28-II-2007.

– Recomendación C1, creación de un Comité especial de seguimiento compuesto por investigadores, bibliotecarios, editoriales, etc.

– Recomendación C2, este primer documento abre las puertas a posteriores estudios para completar este trabajo. Las tres grandes áreas de trabajo serían: la evolución y desarrollo de los derechos de autor (implicaciones legales de la presencia de la información en páginas web), estudio de nuevas formas de divulgación de la información y en tercer lugar del desarrollo tecnológico⁷. Incidiendo en este análisis merece mencionar la Declaración de Montevideo (noviembre 2006) donde los países iberoamericanos propugnan la creación de un Espacio Iberoamericano del Conocimiento, que mejor herramienta que revistas de calidad en castellano y con divulgación electrónica libre como *Nutrición Hospitalaria*.

En resumen, este documento incide en el futuro de la divulgación de las publicaciones científicas en un mercado libre como el de la Unión Europea, pero con sus ventajas y desventajas dependiendo del interés del actor analizado.

Referencias

1. Culebras JM, Gil A, García de Lorenzo A, Angarita C, Atalh E, Carrasco F, Falçao Mc, Crivelli A, Faintuch J, Klaasen J, Kliger G, Mendoza L, Sotomayor J, Vannucchi H, Velasquez Alva C, Waitzberg D: Declaración de Montevideo: compromiso de las Asociaciones de las Revistas Científicas que conforman la Federación Latino-Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (FELANPE) y la Sociedad Latino-Americana de Nutrición (SLAN). *Nutr Hosp* 2006; 21(1):2.
2. Consejo Editorial Iberoamericano. El idioma español en la Ciencia. *Nutr Hosp* 2006; 21(1):1.
3. Study on the economic and technical evolution of the scientific publication markets in Europe. <http://ec.europa.eu/research/science-society/pdf/scientific-publication-study>.
4. Bergstrom TC. Free labor for costly Journals? *J of Economic perspectives* 2001; 15:183-198.
5. Chressanthi GA: The determinants of library subscription prices of the top ranked economic journals: an econometric Analysis. *The Journal of Economic Education* 1994; 25:367-382.
6. Dirkmaat J: Comments on pricing and the cost of electronic journals. *J of Economic Perspectives* 2002; 16:227-30.
7. Guedon JC: The green and gold road to Open Access: the case for mixing and matching. *Serial Review* 2004; 30:315-27.

Ibero-Latin-American Section
31st ASPEN Clinical Congress
American Society of Parenteral and Enteral Nutrition
Phoenix, Arizona, EE.UU.
January 28 - 31, 2007



Sección Ibero-Latino-Americana
XXXI Congreso de ASPEN
Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral
Phoenix, Arizona, EE.UU.
Enero 28 - 31 de 2007

Lista de los resúmenes presentados en la reunión de ILAS-ASPEN el día 28 de enero de 2007 durante el Congreso de ASPEN (Clinical Nutrition Week 2007) en Phoenix, AZ, USA.

El primer puesto fue otorgado al Trabajo No. 1 de Ana María Menéndez.

TRABAJO 1

RELACIÓN ENTRE LAS CANTIDADES DE COBRE Y ZINC ADMINISTRADAS A PACIENTES CRÍTICOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL Y LOS NIVELES DE COBRE Y ZINC EN PLASMA Y ERITROCITOS

Menéndez AM¹, Weisstaub A², Montemerlo H¹, Alloatti S², Guidoni ME¹, Russi F¹, De Portela ML^{1,2}.

¹Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición, Buenos Aires, Argentina. ²Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Junín 956, 2 p, (1113) Buenos Aires, Argentina. aname@datamar.com.ar

Objetivos:

Durante la nutrición parenteral (NPT) se deben evitar tanto las complicaciones por deficiencia de cobre (Cu) y de zinc (Zn) como los efectos adversos del exceso. Por ello se estudió, en pacientes graves que requirieron NPT, la relación entre las cantidades de Cu y de Zn presentes en las fórmulas, la evolución clínica y los cambios en los niveles plasmáticos de Zn, los niveles séricos de Cu y los niveles eritrocitarios de Cu y de Zn.

Pacientes y metodología:

Se estudiaron 29 pacientes críticos, adultos, sometidos a cirugía mayor abdominal, que requirieron TPN. Se determinó, al comienzo (To) y al final (Tf) del tratamiento (5-14 días): Cu y Zn en las fórmulas parenterales administradas (TPN) y en eritrocitos (GR), Zn en plasma (ZnPI) y Cu en suero (CuS) (Espectrometría de Absorción Atómica).

Resultados:

Los valores de Cu y Zn en las fórmulas fueron, promedio ± DE (µg/mL): Cu: 0,94 ± 0,66 (rango: 0,1 a 3,1); Zn 4,2 ± 1,7 (rango: 1,8 a 9,3).

Los parámetros bioquímicos a To y Tf fueron (promedio ± DE, y rangos, entre paréntesis):

	Cu S (µg /dl)	Cu GR (µg /dl)	ZnPI (µg /dl)	Zn GR (µg /dl)
To	124 ± 35 (62-211)	72 ± 39 (4-183)	80 ± 45 (29-205)	220 ± 100 (70-530)
Tf	128 ± 41 (60-238)	70 ± 41 (9-156)	122 ± 55 (37-229)	210 ± 90 (70-440)

A To, Cu S se encontró en el rango normal (45-157 µg /dl) en 25 pacientes y elevado en 4 y CuGR se encontró en el rango normal (30-110 µg/dl) en 18 pacientes, con valores bajos en 4 y elevados en 6. CuS correlacionó significativamente con CuGR, tanto a To (p = 0,0005) como a Tf (0,008). Las variaciones de Cu GR expresadas en forma porcentual en relación a To evidenciaron una curva exponencial con un punto de corte para un nivel de Cu en la NPT de 1,2 µg/mL.

Con relación al Zn; a To: Zn PL se encontró dentro del rango de normalidad en 18 pacientes, bajo en 2 y con valores altos en 9. Zn GR se encontró dentro del rango normal en 9 pacientes, bajo en 3 y alto en 16. ZnPI no correlacionó con Zn GR a To ni a Tf. Los cambios en los niveles de Zn GR y de los niveles de Zn/Hb (expresados como porcentaje del valor a To) fueron siempre positivos cuando los valores de TPN fueron mayores a 7 µg/mL.

Conclusiones:

Estos resultados evidencian: 1) que las determinaciones de Cu y Zn en GR durante el seguimiento de los pacientes críticos serían de utilidad para controlar los niveles de Cu y de Zn en la TPN y evitar los excesos; 2) niveles de Cu en la NPT superiores a 1,2 µg/mL no serían aconsejables. 3) los niveles de Zn en TPN deberían ser menores a 7 µg/mL.

TRABAJO 2

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE INTESTINO CORTO (SIC) ADAPTADOS

Fabeiro M, Dalieri M, Martínez M, Prozzi M, Barcellandi P, Ghener P, Fernández A.

Hospital Niños "Sor María Ludovica", calle 14-1631, La Plata, Argentina. colo-fer@netverk.com.ar

Objetivo:

Describir la evolución a largo plazo de pacientes pediátricos portadores de síndrome de intestino corto (SIC) adaptados.

Pacientes y métodos:

Sobre un total de 118 pacientes con SIC, se seleccionaron según los siguientes criterios de inclusión: 1) SIC adaptado (sin dependencia de Nutrición Parenteral NP) secundario a resección quirúrgica amplia a masiva y 2) seguimiento nutricional de al menos 10 años. Se realizó un análisis retrospectivo registrando: edad, diagnóstico, longitud del intestino remanente, presencia de válvula ileocecal (VIC) y colon; duración del soporte parenteral (NP) y enteral (NE); Antropometría: talla/edad (T/E) e índice de masa corporal (IMC) al último control. Se utilizaron tablas del NCHS. Los resultados se expresaron en score Z (Z). Se evaluó desarrollo (Tanner). Se registraron complicaciones presentadas en período de autonomía digestiva. La escolaridad se evaluó como parámetro de inserción social.

Resultados:

Se incluyeron 12 niños: 62% masculino, diagnósticos: atresia intestinal n = 4 (34%), enteritis necrotizante n = 2 (17%), vólvulo = 3 (25%), gastrosquisis n = 1 (8%), invaginación n = 1 (8%), enteritis del lactante: 1 (8%).

El 58% sufrió una resección neonatal y el 42%: a x 1,6 años (DE 2,7)

La longitud X del intestino remanente: 41 cm (DE 17,4 cm), 7 pacientes (58%) conservaron el colon íntegro y 7 (58%) la válvula ileocecal.

Todos recibieron NP inicial con una x de 2,75 años(a) (DE: 1,5). El 75% requirió NE (x de duración de 3,7a. DE 2,9). El 41% continúa con éste tipo de soporte. La X de edad al último control es de 14 a. (DE 2,6). El estado nutricional actual muestra una x Z T/E: -1,5 (DE 1,2) y x Z IMC: -0,8 (DE 0,6). El 33% del grupo es prepuberal. En cuanto a las complicaciones: el 17% desarrolló anemia megaloblástica, 18% presentó acidosis D láctica, 18% sufrió hipocalcemia e hipomagnesemia y en 1/12 (niña) se diagnosticó raquitismo. Todos los pacientes están escolarizados o completaron la educación obligatoria.

Conclusión:

Los pacientes con SIC por resecciones amplias a masivas requieren monitoreo nutricional a largo plazo a pesar de adquirir la autonomía digestiva por la posibilidad de complicaciones y compromiso del crecimiento y desarrollo.

TRABAJO 3

DESARROLLO DE UN PROGRAMA DE SOPORTE NUTRICIONAL, REHABILITACIÓN Y TRASPLANTE INTESTINAL: RESULTADOS INICIALES

Gondolesi G, Fernández A, Martínez M, Fabeiro M, Ruf A, Rumbo C.

Unidad de Soporte Nutricional, Rehabilitación y Trasplante de Intestino. Fundación Favaloro, Avenida. Belgrano 1782, Buenos Aires, Argentina. colo-fer@netverk.com.ar

Objetivo:

Analizar los resultados iniciales obtenidos a partir de la implementación de un Programa de Soporte Nutricional, Rehabilitación y Trasplante de Intestino.

Pacientes y métodos:

Se realizó un estudio de cohorte, descriptivo y prospectivo evaluando los resultados obtenidos en los primeros cinco meses de implementación del Programa el que incluye: médicos cirujanos, especialistas en soporte nutricional, gastroenterólogos, psiquiatra, trabajadora social. Los pacientes fueron agrupados en aquellos que requirieron adecuación del soporte nutricional (SN), rehabilitación quirúrgica (RQ) o trasplante Intestinal (Tx).

Resultados:

Fueron evaluados 116 pacientes (pediátricos y adultos) en consulta ambulatoria. 26 pacientes presentaban Insuficiencia Intestinal (II) dependientes de Soporte Nutricional (6 complicaciones quirúrgicas, 5 secundaria a isquemia intestinal, 4 Pseudobstrucción Crónica Intestinal, 3 Enf. de Hirschprung, 3 gastrosquisis, 5 otras).

Dentro del grupo de pacientes con II 10 fueron evaluados para Tx Intestinal (8 aislado y 2 multiviscerales), cinco fueron trasplantados: tres adultos con un tiempo x de Nutrición Parenteral (NP) de 13,3 años, y dos niños con un tiempo x de NP de 15 meses. Tres de ellos lograron abandonar la NP luego de x 2,5 meses post-Tx.

Ocho pacientes dependientes de NP fueron evaluados adecuándose el soporte nutricional no presentando criterios para Tx Intestinal.

Siete pacientes fueron ingresados para rehabilitación quirúrgica y nutricional. Tres fueron intervenidos y dos pudieron suspender la NP.

Conclusiones:

El trabajo interdisciplinario dentro de un Programa que incluya aspectos clínicos del Soporte Nutricional y quirúrgicos (rehabilitación quirúrgica y Trasplante Intestinal) ha dado respuesta terapéutica a pacientes con Insuficiencia Intestinal Prolongada logrando en un grupo de ellos su independencia de la Nutrición Parenteral.

TRABAJO 4

PERMANENCIA MENSUAL COLECTIVA DE CATETERES VENOSOS CENTRALES:
ACCESO CENTRAL Y PERIFÉRICO

Luisa Guerrero*, RN MS, Mario Ferreyra**, MD, PhD.

*Enfermera Unidad de Soporte Nutricional (USNA) Hospital Rebagliati. **Cirujano Jefe USNA Hospital Rebagliati, Lima, Perú.
maeufem@terra.com.pe

Objetivo:

los accesos de vía central a la vena cava superior para nutrición parenteral total (NPT) pueden ser centrales tunelizados (CVCT) o periféricos (PICC). Los periféricos implican menor riesgo en su colocación pero una semejante potencial larga permanencia a los accesos centrales. Deseábamos estudiar el comportamiento de ambas técnicas en una Unidad de Soporte Nutricional de referencia nacional.

Material y métodos:

Durante 24 meses de 2004 y 2005 se estudiaron 384 catéteres venosos centrales de los cuales 156 fueron PICC y 228 fueron CVCT. Los PICC fueron colocados por la enfermera especializada y los CVCT por los cirujanos de la misma unidad, ambos tipos de catéteres fueron cuidados por el mismo personal de enfermería.

Resultados:

En los primeros 12 meses (2004) las permanencias colectivas mensuales * fueron: $80,58 \pm 56,19$ (media \pm DS) y $304,91 \pm 255,99$ días para PICC y CVCT respectivamente. Los segundos 12 meses (2005) las permanencias fueron: $190,00 \pm 138,54$ y $230 \pm 206,53$ días para PICC y CVCT respectivamente. Hubieron episodios de bacteriemia en número de 27 para PICC y 32 para CVCT durante los 24 meses, no evidenciándose claras diferencias. No se presentaron cuadros de septicemia. (&: días de permanencia de un grupo de catéteres colocados en un determinado mes).

Conclusión:

Ambas técnicas en nuestra institución proveen seguridad equivalente para la administración de NPT. Recomendamos impartir en la formación de enfermería y médica la técnica y disciplina asociadas a la colocación y cuidado de ambos dispositivos.

TRABAJO 5

GLUTAMINA EN ENFERMOS CON SEPSIS POR QUEMADURAS

Samuel Fuentes Del Toro, MD.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ABC Medical Center, Grupo Ángeles México City, Mexico. ssxenfyuentes@att.net.mx

Objetivo:

Evaluar el beneficio de glutamina (Glut) enteral en enfermos con quemaduras severas y sepsis.

Materiales y métodos:

27 enfermos con quemaduras severas y sepsis. Parámetros: ácido láctico, proteína C, procalcitonina, albúmina S. Prealbúmina S. Balance de N_2 medidos al ingreso y cada semana, registro de mortalidad. Manejo: hidratación con cristaloides, de acuerdo al requerimiento: apoyo mecánico ventilatorio, sustancias vasoactivas, NPT hipocalórica. Grupo 1 con glutamina enteral 0,5 g/kg/día. Grupo 2 sin glutamina.

Resultados:

Grupo 1 mostró menos mortalidad, mayor remisión de la respuesta positiva semicuantitativa a procalcitonina y mayor y más temprana recuperación en los niveles de prealbúmina S con diferencia al grupo testigo (Grupo 2) estadísticamente significativos.

Conclusiones:

Quemaduras de más del 30% de SC son la causa más severa de hipercatabolismo y sepsis. La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial en hipercatabolismo con potente acción antioxidante, con alta capacidad para regular permeabilidad de mucosa intestinal y bloquear translocación bacteriana, que incrementa el transporte de N_2 para inducir balance positivo. Estos efectos explican una mejor evolución en los enfermos del grupo 1, destacando de los parámetros estudiados la disminución de los niveles de procalcitonina como guía de remisión de infección bacteriana sistémica y sepsis, que fueron determinantes para una menor mortalidad estadísticamente significativa comparada con el grupo testigo.

Crítica de libros

Nutrición parenteral domiciliaria

Home parenteral nutrition

Federico Bozzetti, Michael Staun, André van Gossum
352 páginas
Editorial: Cabi publishers
Año de edición: 2006
ISBN-10: 1-84593-156-4

El libro pretende cubrir todos los aspectos de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) sobre la base, por una parte, de la mejor evidencia científica disponible y, por otra, de la experiencia de contrastados expertos en la materia. Como señalan los editores en su introducción, el objetivo del libro es compartir los conocimientos y la experiencia de los investigadores clínicos con todos los equipos clínicos responsables de pacientes con nutrición parenteral domiciliaria.

El libro consta de seis grandes apartados que, a su vez se dividen en un número variable de capítulos. La primera parte proporciona una visión panorámica de la historia y el desarrollo de la NPD así como de su extensión en diferentes áreas del mundo, mostrando las diferencias en la práctica en estos entornos distintos. La segunda parte tiene un carácter marcadamente clínico, donde se hace referencia a las distintas situaciones clínicas en las que se indica NPD, desde el síndrome de intestino corto hasta el paciente anciano o el paciente con cáncer. En la parte III los autores revisan las complicaciones más frecuentes en pacientes con NPD prolongada. Además se proporcionan recomendaciones para prevenir o tratar esas complicaciones. La parte IV está dedicada a los aspectos prácticos de la NPD, desde los requerimientos, los diferentes substratos, el acceso venoso, los programas de aprendizaje o la monitorización. Ex-

pertos procedentes del campo de la Farmacia, la Dietética o la Enfermería contribuyen a dar esa visión multiprofesional en la que se basan los programas de NPD. Se dedica un apartado entero —el V— a la NPD en niños, señalando sobre todo las características que los diferencian del paciente adulto. Cierra la obra un apartado dedicado a una pléyade de temas que abarca desde la calidad de vida de la paciente con NPD, aspectos éticos y legales al uso de tratamientos innovadores como el uso de factores de crecimiento o el propio trasplante intestinal.

El diseño de cada capítulo, encabezado por un elenco de ideas clave (*key points*) y culminado por un breve resumen es ágil, encaminado a la resolución de los problemas clínicos y consideramos que hará fácil su lectura. Está cuidadosamente editado a dos colores y con cubierta dura. Su precio es asequible (alrededor de 100 euros).

Este primer libro editado dedicado exclusivamente a la práctica de la NPD debe formar parte obligada de la biblioteca de centros en los que se atiende, o vaya a hacerse en el futuro, pacientes con nutrición parenteral domiciliaria.

José Manuel Moreno Villares
Pediatra. Unidad de Nutrición Clínica
Hospital Universitario 12 de Octubre

