

Revisión

Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos

S. Bengmark¹ y A. Gil²

¹Departamentos de Hepatología y Cirugía. Universidad de Lund, Suecia y Universidad de Londre. Gran Bretaña.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada. España.

Resumen

Las enfermedades crónicas (EC) representan la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. El aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas está asociado a cambios en los hábitos de vida, incluidos el aumento del consumo de los alimentos procesados. En estos se desarrollan compuestos avanzados de la glicación (AGE) y de la lipoxidación (ALE) como consecuencia de la reactividad de hidratos de carbono, proteínas, lípidos y otros componentes. El objetivo de la presente revisión es ofrecer una perspectiva de cómo estos compuestos afectan la fisiología y el desarrollo de las EC. La ingesta continuada de AGE y ALE contribuye al acúmulo corporal de estos productos e influye negativamente el sistema inmunológico innato, la respuesta inflamatoria y la resistencia a la enfermedad a través de la interacción con los denominados receptores de AGE (RAGE), los cuales actúan como interruptores master en el desarrollo de las EC. Las moléculas de vida larga tales como el colágeno y la mielina y los tejidos de recambio pequeño como el conectivo, óseo y neural son las principales dianas de los AGE y ALE, originando compuestos insolubles que alteran la función celular. Se han establecido asociaciones entre los AGE y ALE con enfermedades alérgicas y autoinmunes, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, cataratas, aterosclerosis, cáncer, diabetes mellitus de tipo 2, así como varias alteraciones endocrinas, gastrointestinales, esquelético-musculares y urogenitales. El control de todas estas enfermedades pasa por el establecimiento de medidas dietéticas que contribuyan a limitar la ingesta de AGE y ALE derivada de los alimentos procesados, así como evitar la aparición de dichos compuestos a través de la mejora de los procesos tecnológicos aplicados en alimentación.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:625-40)

Palabras clave: Alimentos. Glicación. Lipoxidación. Antioxidantes. Probióticos. Enfermedades crónicas. Enfermedades agudas.

Correspondencia: A. Gil Hernández.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II.
Facultad de Farmacia.
Campus de Cartuja.
18071 Granada.
E-mail: agil@ugr.es

Recibido: 13-V-2007.

Aceptado: 28-V-2007.

ADVANCED GLYCATION AND LIPOXIDATION END PRODUCTS - AMPLIFIERS OF INFLAMMATION: THE ROLE OF FOOD

Abstract

Chronic diseases (CD) represent the main cause of mortality in developed countries. The increase in the prevalence of CD is associated with changes in lifestyle habits, including those related to the consumption of processed foodstuffs. In these foods advanced glycation end products (AGE) and advanced lipoperoxidation products (ALE) are formed as a consequence of the reactivity of proteins, carbohydrates, lipid and other components. The aim of the present review is to offer a perspective of how AGE and ALE affect the physiology and development of CD. Continuous intake of AGE and ALE contributes to the excessive accumulation of these products into body tissues, which in turn negatively influence the innate immune system, inflammatory responses, and resistance to diseases. This is achieved by direct interaction of AGE and ALE with specific cell AGE receptors (RAGE) that have a key role as master switches regulating the development of CD. Long-life molecules, namely collagen and myelin, and low-turnover tissues, e.g. connective, bone and neural tissues, are the main targets of AGE and ALE. In these tissues, AGE and ALE lead to the synthesis of insoluble compounds that severely alter cellular functionality. It has been reported associations of AGE and ALE with allergic and autoimmune diseases, Alzheimer disease and other degenerative disorders, cataracts, atherosclerosis, cancer, and diabetes mellitus type 2, as well as a number of endocrine, gastrointestinal, skeleton-muscle, and urogenital alterations. Controlling all those pathologies would need further dietary recommendations aiming to limit the intake of processed foods rich in AGE and ALE, as well as to reduce the formation of those products by improving technological processes applicable to foods.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:625-40)

Key words: Foods. Glycation. Lipoxydation. Antioxidantes. Probiotics. Chronic diseases. Acute diseases.

Abreviaturas

AGE: Productos avanzados de la glicación; ALE: Productos avanzados de la lipoxidación; EC: Enfermedades crónicas; LAB: Bacterias del ácido láctico; PUFAs: Ácidos grasos poliinsaturados; RAGE: Receptor de los productos avanzados de la glicación; SM: Síndrome metabólico.

Epidemia de las enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas (ECs) constituyen actualmente la causa fundamental de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud estima que el 46% de las enfermedades y el 56% de la mortalidad global se deben a las ECs; 35 millones de personas mueren cada año de EC y el número se incrementa de forma constante¹. El mayor aumento de las ECs en los años recientes se ha observado en el Tercer Mundo donde actualmente hay más casos de diabetes de tipo 2 en China (22 millones) que en los EE.UU. (17 millones) y el incremento continúa en ambos países como en el resto del mundo. Y el cuadro es similar para la mayoría de las ECs. Parece como si el mundo Occidental exportase las ECs conjuntamente con nuestro estilo de vida y con nuestro enorme plus de productos agrícolas caros: productos lácteos, especialmente leche en polvo y mantequilla, y granos, especialmente trigo. Asimismo, parece que se le presta poca consideración al hecho de que una amplia proporción de individuos en el Tercer Mundo son intolerantes a la lactosa y al gluten y pocos reciben los efectos beneficiosos de la producción local de alimentos promotores de la salud tales como frutas frescas y verduras, ricas en nutrientes, antioxidantes y bacterias del ácido láctico (BAL).

El incremento de las ECs parece haber comenzado en tiempos de la revolución industrial, principalmente a principios y mediados del siglo XIX. Existen evidencias circunstanciales que apoyan una asociación de las ECs con los cambios en los estilos de vida tales como menos actividad física, actividad mental incrementada, pero también estrés físico y transición desde el consumo de alimentos naturales no procesados a alimentos procesados ricos en calorías y a los alimentos modificados. El consumo de alimentos durante los últimos 150-200 años se caracteriza por una reducción significativa en la ingesta de fibras de plantas, antioxidantes procedentes de plantas y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de la serie n-3, más de la ingesta doble de la ingesta de ácidos grasos saturados y ácidos grasos *trans* (desde aproximadamente el 20% hasta mayor del 40% de la ingesta energética diaria) y más de 100 veces de incremento en el consumo de alimentos de alto índice glicémico (GI): productos azucarados y con elevado contenido en almidones- el consumo anual de azúcares refinados ha aumentado desde alrededor de 450 g por persona y año en 1850 a aproximadamente 4 kg por persona y año en el año 2000.

Tabla I

Citokinas y tipos celulares asociados con los productos avanzados de glicosidación (AGE) o la activación de sus receptores (RAGE)

Factor	Tipo celular
VCAM-1	Células endoteliales
ICAM-1	Células endoteliales
Selectina-E	Células endoteliales
PDGF	Células pancreáticas cancerosas
eNOS	Células endoteliales
Factor tisular	Células endoteliales
TGF-β	Células mesangiales, proximales tubulares, musculares lisas vasculares y macrófagos
TNF-α	Células endoteliales, mesangiales y macrófagos
IGF-1	Células mesangiales
MCP-1	Células mesangiales y endoteliales
CTGF	Células endoteliales
IL-6	Células endoteliales
PAI-1	Células endoteliales, mesangiales y podocitos
RAGE	Células endoteliales, mesangiales y podocitos
VEGF	Células musculares lisas vasculares
ANT II- celular dependiente	Células mesangiales
Expresión de colágeno IV	Células mesangiales
Fibronectina	Fibroblastos y células mesangiales
Progresión del ciclo celular	

VCAM: Molécula de adhesión celular vascular; ICAM: Molécula de adhesión celular de tipo inmunoglobulina; PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas; eNOS: Sintasa de ácido nítrico endotelial; TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; IGF-1: Factor de crecimiento análogo a la insulina 1; MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1; CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo; PAI-1: Factor inhibidor del activador del plasminógeno-1; VEGF: Factor de crecimiento vascular; ANT: Angiotensina.

Alteraciones de las funciones de la inmunidad innata

Un aspecto en común a la mayor parte de los ingredientes alimenticios mencionados anteriormente es que afectan la función del sistema inmunológico innato, la respuesta inflamatoria y la resistencia de los individuos a la enfermedad. Mientras que las fibras de plantas, antioxidantes y hasta cierto punto también los PUFAs aumentan la resistencia a la enfermedad, los ácidos grasos saturados y *trans*, azúcares y almidones, péptidos tales como el gluten, y muchos compuestos químicos y farmacéuticos que incluyen los antibióticos, suprimen la resistencia a la enfermedad. En consecuencia, gran parte de los pacientes con EC sufren un incremento de la respuesta de fase aguda (APR) y de la crónica (CPR), inflamación aumentada/súper-inflama-

ción y síndrome metabólico (MS)². Observaciones importantes son el hecho de que la grasa saturada, así como los ácidos grasos *trans*, inducen alteraciones significativas en la respuesta inmune³, inhiben las funciones de los macrófagos⁴, estimulan la respuesta relativa de las células Th2 a Th1 e incrementan el riesgo de sufrir EC como la diabetes, ciertos cánceres y artritis reumatoide⁴. No se ha prestado la suficiente atención al hecho de que algunos agentes químicos, incluyendo el suministro de medicamentos tales como antibióticos, suprimen la función de los macrófagos, como se ha demostrado mediante estudios de quimioluminiscencia, para los antibióticos, la motilidad quimiotáctica, la capacidad citostática y bactericida y la proliferación de los linfocitos^{5,6}.

Glicación avanzada y lipoxidación

Hace más de 100 años que Mallard describió la vía no enzimática para la glicación de las proteínas y sugirió que estas proteínas modificadas químicamente podrían desempeñar un papel en la patogénesis de las ECs, particularmente la diabetes. Sin embargo, ha sido únicamente en las dos últimas décadas, y principalmente en los últimos cinco años, cuando este concepto ha recibido una atención más amplia. Además, el interés ha aumentado en los años recientes con el conocimiento del papel de la hemoglobina glicosilada, HbA_{1c}^{8,9} en la diabetes y en varias enfermedades asociadas a la vejez, y particularmente la identificación de algunos receptores corporales, entre los cuales los receptores de productos avanzados de la glicación (RAGEs) son los más conocidos y estudiados^{10,11}. Actualmente se pueden encontrar más de 5.000 artículos en relación a los productos avanzados de la glicosilación en PubMed, además de más de 13.500 acerca de la HbA_{1c}.

Receptores de productos finales avanzados de la glicación (RAGE). Un interruptor master

El SM en todas sus manifestaciones bioquímicas se asocia de manera importante con el desarrollo de las ECs. Estudios recientes sugieren que la inflamación de bajo grado desempeña un papel importante en el desarrollo y en el mantenimiento del SM¹², y en la patogénesis de las ECs. Aspectos en común a las diferentes ECs son además del estado subinflamatorio, un elevado estrés oxidativo y una expresión de genes inducida por el mismo¹²⁻¹⁵. Existen numerosas evidencias de que los RAGE y otros receptores para los AGEs, y también para los productos finales de la lipoxidación (ALEs), desempeñan un papel central en la génesis de estos cambios. Los RAGE son un miembro de la superfamilia de las moléculas de superficie celular de tipo inmunoglobulina que convierten la activación celular a largo plazo en una enfermedad celular o disfunción

sostenida¹⁶. Los RAGE parecen funcionar como un interruptor master, convirtiendo las señales proinflamatorias en señales duraderas, a menudo la disfunción celular permanente¹⁷. Esto ocurre ya que los RAGE inducen una activación sostenida del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B y suprimen una serie de funciones autorreguladoras endógenas¹⁸. Reduciendo el ambiente inflamatorio a través de la disminución en la acumulación en los tejidos de AGEs y de ALEs se ha demostrado que se reduce o elimina la inflamación exagerada y la disfunción celular y mejora la recuperación de la enfermedad^{16,19}.

Acumulación a largo plazo de AGEs y ALEs

Como ha señalado Vlassara¹⁹, los procesos industriales que tienen como objeto hacer los alimentos más seguros, más aromáticos y con más color, tales como el calentamiento, la irradiación y la ionización, todos ellos en combinación con la sobrenutrición, contribuyen de manera significativa a la producción y a la exposición y acumulación en el cuerpo de AGEs y ALEs. Vlassara y su grupo han demostrado en estudios realizados en humanos una correlación significativa entre los AGEs ingeridos, los AGEs en la circulación y la inducción de varios marcadores de inflamación^{20,21}. Asimismo, ellos demostraron en estudios animales que la restricción dietética de AGEs tiene efectos protectores contra la función inmune alterada en varias ECs y en complicaciones de las ECs, particularmente la vasculopatía inducida por diabetes²², nefropatía²³ y curación de las heridas alterada²⁴. Y aún de forma más interesante, estos animales estaban prácticamente libres de patología a pesar de la presencia permanente de la enfermedad subyacente¹⁹. Además, la restricción dietética de AGEs parecía que en los animales era tan efectiva para extender la esperanza de vida como la restricción calórica²⁵. Estas observaciones se han confirmado parcialmente en humanos con enfermedades como la diabetes, enfermedad vascular y enfermedad renal; todas ellas respondían con una considerable reducción en los marcadores de inflamación y disfunción vascular cuando se suministraba una dieta baja en AGE^{20,26}.

Los AGEs constituyen un grupo complejo, heterogéneo de compuestos formados principalmente por reacciones no enzimáticas entre azúcares reductores con aminoácidos, ácidos nucleicos, péptidos y proteínas, los cuales producen compuestos primarios llamados productos de Amadori, en los que posteriormente a través de la denominada reacción de Maillard se producen reacciones complejas tales como ciclación, deshidratación, oxidación, condensación, entrecruzado y polimerización para formar productos químicos irreversibles denominados productos de Maillard o AGEs/ALEs. En particular, los grupos carbonilos reactivos tales como el glioxal y el metilglioxal se ha encontrado que modifican rápidamente las cadenas laterales reactivas de las proteínas. El grupo ϵ -amino de la lisina y el grupo gua-

midino de la arginina se identifican como los objetivos preferentes para los dicarbonilos altamente reactivos, lo cual hace que los alimentos ricos en lisina y arginina sean las dianas especiales para estos procesos.

Las concentraciones elevadas intracelulares y extracelulares de los hidratos de carbono reactivos tales como la glucosa, pero aún más la altamente reactiva fructosa, son importantes desencadenantes de la glicosilación aumentada y de la formación de glioxal, metilglioxal y 3-desoxiglucosano, los cuales glicosilan a las proteínas y tarde o temprano forman compuestos AGEs y ALEs que se acumulan de manera intracelular y extracelular.

La formación de AGE visceral eleva significativamente los niveles de AGE en suero y la activación por caspasa-3 y la fragmentación del ADN citoplasmático en órganos tales como el corazón, hígado y riñones se observan regularmente en animales con dislipidemia debido a dietas con contenido graso elevado (32-42% de grasa)²⁷; todo ello en línea con observaciones de hace más de 50 años que indican que una dieta rica en grasa aumenta la proporción de enfermedades tales como el infarto de miocardio, los infartos renales y la formación de trombos²⁸.

La formación de glioxal y metilglioxal constituye un estado intermedio en la reacción de Maillard, mientras que el pentóxido, un producto de glicosilación estudiado a menudo y denominado "producto entrecruzado fluorescente", se forma en un estadio posterior de la reacción, cuando se vuelve estable e irreversible. Se han identificado muchos AGEs en los tejidos pero la mayoría de los estudios se han realizado sólo con unos pocos: además de la HbA_{1c}, los AGEs principalmente estudiados son el pentóxido, la N^ε-carboximetil lisina (CML) y la N^ε-carboximetil lisina (CEL). Sin embargo, se están identificando nuevos AGEs en una proporción de 2 ó 3 por año²⁹. Más aún, existe evidencia de que los lípidos contribuyen a la modificación química de los tejidos y el desarrollo de enfermedades de igual forma que lo hacen los hidratos de carbono³⁰. Los lípidos de los productos lácteos y de la carne cuando se calientan contribuyen como sustratos a la producción y acumulación de ALEs en los tejidos. Un AGE típico como la CML parece que se forma a partir de fuentes lipídicas y de hidratos de carbono³¹. Ejemplos de AGEs específicos son el pentóxido los productos entrecruzados fluorescentes, las vesperlisinas y las 3DG-imidazolininas mientras que el malondialdehído (MDA) la acroleína, aductos de la lisina, histidina y cisteína son ejemplos específicos de ALEs³¹. En los tejidos y la circulación de pacientes con EC se observa una amplia variedad de diferentes AGEs/ALEs y algo que tienen en común la mayoría, si no todas las ECs, es que los niveles están significativamente aumentados en comparación con los individuos sanos. Con independencia de las fuentes que originan los AGEs y los ALEs, cuando se acumulan en los tejidos inducen una inflamación e infección aumentada^{32,33}, defensa antioxidante reducida³⁴ y debilitación del sistema

inmunológico³⁵, así como alteración de los mecanismos de reparación del ADN³⁶ y la acumulación de toxinas en los tejidos³² y, más importante, aceleran la proporción de desarrollo de varias ECs. Estas diferencias son importantes: las proteínas glicosiladas se sugiere que producen alrededor de 50 veces más radicales libres que las proteínas no glicosiladas³⁷. Las concentraciones plasmáticas de los CML y CEL libres están, por ejemplo, aumentadas alrededor de 8 y 22 veces, respectivamente, en los pacientes con hemodiálisis³⁸.

Los tejidos y moléculas de larga vida son dianas especiales

La modificación en la acumulación de AGEs/ALEs en los tejidos ocurre predominantemente en las moléculas de larga vida tales como el colágeno, la mielina neural y las cristalinas de la lente ocular, dando lugar a compuestos insolubles indigestibles y disfuncionales que se acumulan con el tiempo. El entrecruzamiento del colágeno glicosilado conduce al descenso de la elasticidad de los tejidos ricos en colágeno, lo que explica que exista un incremento dependiente de la edad, particularmente en las enfermedades crónicas, en las uniones de las articulaciones, en los músculos esqueléticos y en los cristalinos, pero también en el sistema cardiovascular con incremento de la presión sistólica y descenso de la presión diastólica³⁹. Los AGEs/ALEs ejercen efectos muy importantes sobre las células endoteliales y los pericitos: estimulan el crecimiento, interactúan con los receptores RAGE de la superficie celular y activan la vía del NF-κB, inducen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhiben la producción de prostaciclina PGI₂ y estimulan la síntesis de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) por las células endoteliales y otros tipos celulares. La figura 1 resume los acontecimientos celulares documentados y los asociados con la activación de AGE y RAGE.

De especial interés es que estos procesos parecen ser todos ellos sensibles, no sólo a la proporción de oxidantes/antioxidantes, sino también a un amplio número de hormonas, especialmente hormonas del crecimiento y sexuales. El 17β-estradiol se ha demostrado que induce significativamente la expresión del mRNA de los RAGE y los niveles de proteína en las células endoteliales del sistema humano microvascular⁴⁰, lo cual puede explicar la observación común que la retinopatía y vasculopatía diabética a menudo están exacerbadas en el embarazo. El 17β-estradiol en concentraciones observadas durante el embarazo (~10 nM) estimula significativamente la regulación de la angiogénesis dependiente de VEGF⁴¹. También se ha observado que los efectos inducidos por las células endoteliales por el 17β-estradiol y el ARN de los RAGE son totalmente abolidos por el suministro de antiestrógenos tales como el 4-hidroxi-tamoxifeno⁴¹. Este hecho puede explicar

por qué el consumo de leche bovina comercial, conocida por ser rica no solamente en AGEs/ALEs sino también en estrógenos que incluyen el 17 β -estradiol se asocia a menudo con diferentes ECs tales como la alergia⁴², enfermedad coronaria^{43,44} y diabetes⁴⁵⁻⁴⁷, enfermedad de Parkinson⁴⁸, y varios cánceres tales como mama^{49,50}, próstata^{51,52}, testicular⁵¹, y hasta cierto punto los tumores de ovario^{53,54}. El hiperparatiroidismo secundario, debido a un escaso suministro de vitamina D, especialmente en altitudes elevadas, donde también la incidencia de ECs y la proporción de complicaciones en ECs son significativamente mayores durante el invierno, parecen también desempeñar un papel significativo^{55,56}. La hormona paratiroidea se sabe que induce la IL-6 y los niveles séricos de IL-6 se ha demostrado que aumentan significativamente en los pacientes hipertiroides (16 veces) y en los pacientes con sobrepeso⁵⁵.

Papel de deposición tisular de AGE/ALE en las ECs comunes

La deposición en los tejidos sensibles de proteínas anormales como la proteína amiloide es un hecho común en varias ECs. Estos productos son AGEs/ALEs cuyo grado de deposición puede ser medido fácilmente en órganos tales como la piel, sangre y los cristalinos, a través de la estimación del grado de fluorescencia⁵⁷. El contenido de AGEs/ALEs parece que aumenta siempre con la edad, también en los individuos sanos pero este aumento es considerablemente más pronunciado en los sujetos que tienen o que adquirirán, varias enfermedades crónicas. Se reconoce cada vez más que la activación de los RAGE desempeña un papel fundamental en la patogénesis de varias ECs. La deposición aumentada de AGEs/ALEs en los tejidos está fuertemente asociada al SM y también a la expresión disminuida de leptina en los adipocitos⁵⁸⁻⁶⁰.

A continuación se indican algunas ECs y su asociación con los cambios inducidos por los AGE/ALE:

Enfermedades alérgicas y autoinmunes. El procesado térmico, el curado y el tostado de alimentos introducen cambios importantes en la alergenidad de los alimentos probablemente a través de la formación de neoantígenos. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios que aclaren la situación ya que también se ha descrito alergenidad reducida⁶¹⁻⁶². No obstante, se ha observado que los alimentos calentados tales como la leche, los cacahuets y la soja influyen significativamente sobre los niveles de AGEs y la capacidad de unión a la IgE^{63,64}. En niños se han observado niveles elevados de AGEs en orina, tales como pentoxidina en conexión con la exacerbación de la dermatitis atópica⁶⁵.

Enfermedad de Alzheimer (EA) y otras enfermedades neurodegenerativas. Existen similitudes entre la

EA y la diabetes tipo 2 (T2DM) en el sentido de que el Alzheimer se ha denominado la diabetes del cerebro. La incidencia de EA ha aumentado de 2 a 5 veces en relación a la T2DM. Un hecho en común de ambas enfermedades es la acumulación de depósitos de amiloide, un proceso que progresa durante el transcurso de la enfermedad. Los AGEs/ALEs en la EA son identificados inmunohistoquímicamente tanto en las placas seniles, en las proteínas tau y en las proteínas amiloides β y en los acúmulos neurofibrilares^{67,68}. También se ha descrito un aumento de tres veces en el contenido de AGE en cerebros de enfermos con EA en comparación con los controles de edad pareada⁶⁹, apoyando un papel de los AGEs en la patogénesis de esta enfermedad. Los bulbos olfatorios, dianas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, también aumentan significativamente su contenido en AGEs y en marcadores del daño oxidativo⁶⁹. Además, se han descrito incrementos en la proteína RAGE y en el porcentaje de microglía que expresan RAGE en paralelo con la gravedad de la enfermedad⁷⁰. Entre los cambios observados están, además de la amiloidosis, la perturbación de las propiedades neuronales y las funciones, amplificación de la respuesta inflamatoria glial, estrés oxidativo aumentado, disfunción vascular aumentada, incremento en la proteína β amiloide en la barrera hematoencefálica e inducción de autoanticuerpos⁷⁰. Otros estudios sugieren, aunque esto está menos estudiado, que los AGEs/ALEs están también implicados en la patogénesis de otras enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson (EP)^{71,72}, esclerosis lateral amiotrófica (ELA)⁷³⁻⁷⁵, enfermedad de Huntington⁷⁶, infarto cerebral⁷⁷, polineuropatía amiloidótica familiar⁷⁸ y, de forma más interesante, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob⁷⁹. La acumulación temprana de los AGEs se ha observado también en el síndrome de Down y el tratamiento temprano antiglicación sugiere que reduce las alteraciones cognitivas⁸⁰. Se ha sugerido recientemente que la encefalopatía espongiiforme bovina, una enfermedad con similitudes significativas en relación a la enfermedad de Alzheimer, se asocia con glicación y lipoxidación aumentada⁸¹. Los AGEs, las fibrillas amiloides y los priones parecen todos tener el mismo objetivo: los RAGE y la activación de la vía NF- κ B⁸¹. Frey sugiere, pero no hay estudios controlados hasta ahora, que la glicación tendría la capacidad de activar las proteínas priónicas. Está claro que los alimentos de las vacas lecheras han cambiado en las últimas décadas de forma significativa ya que se introducen alimentos occidentales fundamentalmente a partir de forrajes que contienen muchos más hidratos de carbono que son rápidamente absorbidos y ricos en almidones —maíz, granos de cebada, melazas y dextrosa—, alimentos que también conducen a la aparición de resistencia a la insulina en la mayoría de las vacas y si a éstas se les permite vivir durante mucho tiempo manifiestan diabetes. La resistencia a la insulina se ha observado así mismo en vacas alimentadas intensivamente con leche y con lactosa⁸².

Aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. El estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la glicosilación proteica se han asociado repetidamente con aterosclerosis extensivas. Un estudio reciente ha descrito aumentos significativos en los compuestos químicos CML y CFL y en los AGEs fluorescentes en 42 pacientes con aterosclerosis cuando se les comparó con sujetos controles ($p < 0,001$)⁸³. Niveles aumentados de malondialdehído, peróxidos lipídicos y pentosidina también se han descrito recientemente en un estudio de 225 pacientes sometidos a hemodiálisis y estos productos se correlacionaban de manera positiva y significativa con la puntuación de calcificación arterial coronaria (CACS)⁸⁴. El desarrollo aumentado de la aterosclerosis y la deposición de AGE/ALEs en las paredes arteriales, en paralelo al aumento significativo de la oxidación lipídica se observó cuando se alimentaron conejos con una dieta que contenía un 1% de colesterol o un 1% de colesterol más 10% de fructosa en el agua de bebida, y especialmente en el grupo suplementado con fructosa⁸⁵.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) sufren modificaciones estructurales por lipoxidación, glicosilación, homocisteinilación o degradación enzimática, perdiendo sus propiedades citoprotectoras y antiinflamatorias⁸⁶, lo que indica su importancia en la patogénesis de la aterosclerosis pero también en las enfermedades neurodegenerativas, diabetes y otras enfermedades autoinmunes⁸⁷. Las células dendríticas (DCs) se sabe que desempeñan un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis. Un estudio experimental reciente demuestra que la suplementación de albúmina sérica modificada por AGEs da lugar a un incremento en los niveles de secreción de citokinas, maduración aumentada de las DC y capacidad aumentada para estimular la proliferación de células T⁸⁸.

Cáncer. La influencia de los AGEs/ALEs en la patogénesis de los tumores malignos y su capacidad para crecer no ha sido estudiada en profundidad. Sin embargo, se ha descrito que el receptor soluble RAGE, expresado en forma elevada en los tejidos pulmonares sanos y especialmente en el epitelio alveolar, está significativamente reprimido en los carcinomas de pulmón⁸⁹, y la expresión de los RAGEs se ha descrito que es más elevada en las células pancreáticas humanas con una capacidad metastásica elevada que en las de baja capacidad metastásica⁹⁰. La expresión elevada de RAGE se ha descrito también en los cánceres de colon⁹¹ y de próstata⁹². Sin embargo, existe poca información acerca de otros tipos de cánceres, incluyendo cáncer de mama, aunque recientemente se ha sugerido que la inhibición de la interacción entre AGE y RAGE podría ser potencialmente importante como un objetivo molecular para la prevención y la terapia del cáncer⁹⁰⁻⁹³.

Cataratas y otras patologías del ojo. Los AGEs/ALEs se acumulan con la edad en todos los tejidos oculares incluyendo las glándulas lacrimales y desencadenan eventos patogénicos, especialmente en los sujetos diabéticos en todas las partes del ojo⁹⁴.

Diabetes (DM). El sobreconsumo de hidratos de carbono, no sólo de glucosa, sino también de otros hidratos de carbono tales como lactosa y la fructosa, contribuirán significativamente al acúmulo de AGEs/ALEs en los tejidos de los diabéticos. El consumo de jarabes de almidón ricos en fructosa⁹⁵ en los EE.UU. excede actualmente al de sacarosa y sugiere que es un contribuyente principal no sólo a la obesidad y a la esteatosis hepática sino también a la diabetes de tipo 2 y a las complicaciones graves tanto de la diabetes tipo 1 como la 2⁹⁵. Casi la mitad de las complicaciones sobre los AGEs/ALEs, o la mayoría de ellas se relacionan con la DM. Se han publicado excelentes y actualizadas revisiones al respecto⁹⁶⁻⁹⁸.

Alteraciones endocrinas. Muchos, si no la mayoría de síntomas y signos del envejecimiento, son enfermedades asociadas a la edad e idénticas a las manifestaciones observadas por las deficiencias hormonales y en el envejecimiento prematuro, una condición fuertemente asociada con deficiencias hormonales múltiples. La mayoría de las consecuencias del envejecimiento, tales como la formación excesiva de radicales libres, un sistema de apoptosis desequilibrado, la acumulación tisular de productos de desecho, el fallo en los sistemas de reparación, un sistema inmunodeficiente, ciertos polimorfismos génicos y el acortamiento prematuro de los telómeros se ha asociado con, si no es causado por esas deficiencias hormonales⁹⁹.

La glicación aumentada y el entrecruzamiento de las proteínas son signos significativos del envejecimiento, productos conocidos que se acumulan especialmente en los órganos parenquimales, como ocurre en la diabetes y en la enfermedad renal crónica. La regulación positiva de vías patológicas putativas; acumulación de productos finales de la glicación avanzada, activación del sistema de la renina-angiotensina, el estrés oxidativo y la expresión aumentada de factores de crecimiento y de citokinas se han observado frecuentemente en las enfermedades crónicas pero hay muy poca información disponible acerca del contenido de AGEs/ALEs en los órganos endocrinos tales como la glándula pituitaria, tiroideas, paratiroideas, adrenales, ovarios y testículos tanto en la salud como en la enfermedad. Sin embargo, se han descrito niveles elevados en suero de AGEs y la activación de RAGEs en mujeres con síndrome de ovario poliquístico¹⁰⁰. La activación del sistema de la renina-angiotensina, se sabe que desempeña un papel central en las ECs tales como la diabetes y la enfermedad renal crónica, potencia los mecanismos patogénicos y aumenta la glicación avanzada, la glicotoxicidad y la lipotoxicidad y contribuye a el estrés oxidativo aumentado y a la inflamación así como a niveles aumentados de ácidos grasos libres¹⁰¹⁻¹⁰³.

Alteraciones gastrointestinales. Es probable que las alteraciones gastrointestinales (GI) tales como la cirrosis hepática y la esteatosis hepática, así como las enfermedades inflamatorias del intestino grueso estén asociadas con niveles elevados de AGEs/ALEs. Un

estudio reciente ha descrito un aumento de 14 a 16 veces en los aductos derivados del glioxal en el plasma venoso hepático y portal de pacientes cirróticos en comparación con controles sanos¹⁰⁴. Los niveles plasmáticos de AGE se midieron también en 51 pacientes con cirrosis hepática, 5 pacientes después de trasplante hepático y 19 controles sanos¹⁰⁵. Los pacientes con cirrosis hepática demostraron tener niveles de AGE aumentados significativamente, aunque hasta el mismo extremo que el observado en pacientes con enfermedad renal en estadio final. Una mejora muy importante se observó en los pacientes después de trasplante hepático, aunque los niveles de AGE no regresaron a los niveles observados en los controles sanos y el descenso preoperativo en la función renal persistió. 110 pacientes con enfermedad hepática crónica (CLD) se estudiaron recientemente y se compararon con 124 controles sanos. Los niveles séricos de AGE (CML) fueron significativamente afectados por el estadio de la cirrosis hepática y se asociaron con la capacidad de la función hepática, y el nivel de AGE (CML) se correlacionó positivamente con los niveles de ácido hialurónico (HA) ($r = 0,639$, $p < 0,0001$)¹⁰⁶. Un estudio reciente en animales sugiere que el bloqueo de los RAGE protege contra la muerte hepatocelular y la necrosis e incrementa significativamente la proporción de supervivencia¹⁰⁷. Se han hecho también observaciones similares en ratones con hepatotoxicidad inducida por acetaminofeno¹⁰⁸. Además del aumento de supervivencia, la necrosis hepática disminuida y el incremento significativo en el glutatión, también se observaron incrementos significativos en las citokinas pro-regenerativas TNF- α e IL-6.

Alteraciones pulmonares. La falta de homeostasis en el equilibrio oxidante/antioxidante es obvio en una variedad de enfermedades aéreas que incluyen el asma, la enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD), fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática. La interacción de los AGEs/ALEs y de los RAGEs desempeña, si no un papel dominante, sí uno importante en la patogénesis de estas enfermedades pulmonares y la depleción de antioxidantes, particularmente de GSH, en el epitelio pulmonar indica que tiene un papel clave en estas alteraciones¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Artritis reumatoide y otras alteraciones esqueleto-musculares. Se ha encontrado una expresión muy elevada de RAGE en los tejidos corporales con un bajo número de recambio, tales como los tendones, hueso, cartílago, piel y placas amiloides, que está asociada con un cambio en el color de blanco a amarillo pardo, fluorescencia aumentada, expresión aumentada de citokinas proinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), especialmente MMP-1 y -9. Estas manifestaciones son probablemente las responsables del aumento observado de la menor brillantez de las estructuras tales como los discos intervertebrales, tendones óseos, cartílagos, membranas sinoviales y músculos esqueléticos, y probablemente constituyen un factor patogénico principal en enfermedades tales como

las osteoartritis^{112,113}, ruptura de los discos intervertebrales¹¹⁴, tendones de Aquiles¹¹⁵, eventualmente también del menisco, y pueden estar implicadas en las enfermedades reumatoides¹¹⁶⁻¹¹⁸, tales como la artritis reumatoide y la fibromialgia. Un aumento significativo en la glicación de la miosina tiene lugar con la edad¹¹⁹, lo cual probablemente contribuye a las alteraciones musculares asociadas con el envejecimiento. Las observaciones en los sujetos con osteoporosis de niveles elevados de pentosidina y de CML en suero¹²⁰ y de pentosidina en el hueso cortical¹²¹ son de interés considerable. Se ha observado que la remodelación del hueso senescente es alterada por los AGEs, tanto a través de la estimulación de las citokinas de resorción ósea como al aumento de la resorción ósea por los osteoclastos¹²². El papel de la leche bovina en la prevención de la osteoporosis puede ser opuesta a lo que se ha creído y reclamado durante décadas, de manera que deberían hacerse estudios futuros para verificar la hipótesis de que la osteoporosis se debe más a interacciones de los RAGE y los AGEs/ALEs que a la pérdida de minerales.

Piel y cavidad oral. La piel tiene una elevada densidad de receptores RAGE. Los AGEs/ALEs se acumulan en la elastina dérmica y en los colágenos e interactúan con los fibroblastos dérmicos impidiendo su capacidad de proliferación. Una reducción de 10 veces en la proporción de proliferación se ha descrito como normal en los humanos entre la segunda y la séptima década¹²³, lo que podría explicar la capacidad reducida de curación de las heridas relacionada con el envejecimiento y especialmente las heridas crónicas tales como las que se encuentran en el pie diabético. Se ha observado también que la acumulación de AGEs/ALEs en la piel refleja la deposición de AGEs/ALEs en el resto del cuerpo de manera que la autofluorescencia de la piel se ha sugerido que es una medida del estrés metabólico acumulado y de los productos AGE en el cuerpo¹²⁴. La autofluorescencia de la piel es tan exacta que es capaz de predecir la progresión de la retinopatía y de la nefropatía en la diabetes¹²⁴, así como la mortalidad en los pacientes con hemodiálisis¹¹⁵. La apoptosis inducida por RAGE y AGE/ALE y la pérdida aumentada de fibroblastos y osteoblastos también se considera un factor patogénico principal en la patología periodontal, especialmente en la periodontitis crónica¹²⁶. Se observa un aumento del 50% en el mRNA del RAGE en la gingiva de los pacientes diabéticos comparados con los controles ($p < 0,05$)¹²⁶.

Alteraciones urogenitales. La nefropatía es común en el mundo moderno y su incidencia está aumentando muy rápidamente en paralelo al incremento de la diabetes. La nefropatía diabética sola afecta al 15-25% de los pacientes con diabetes tipo 1 y aproximadamente al 30-40% de los pacientes con diabetes tipo 2. Más aún es la causa única más importante de fallo renal en estadio final en el mundo Occidental¹²⁷. El riñón aparece como el culpable y diana de los AGEs y de los ALEs y está bien documentado que los RAGEs se activan significativamente y los AGEs/ALEs se elevan marcadamente en los pacientes con fallo renal. Más de 500 artículos en

PubMed están en relación con los RAGE y AGEs/ALEs en las enfermedades renales. Se observa un descenso en la función renal y el aclaramiento reducido de forma paralela a los incrementos en los AGEs circulantes. Los AGEs están también implicados en los cambios estructurales observados en la progresión de las nefropatías tales como la glomerulosclerosis, fibrosis intersticial, y atrofia tubular¹²⁸ —para información más detallada ver las excelentes revisiones¹²⁸⁻¹³³. Los pacientes con fallo renal urémico crónico moderado tienen concentraciones aumentadas de aductos libres de glicación en el plasma hasta 5 veces y en los pacientes con enfermedad renal en el estadio final alrededor de 18 veces cuando están en diálisis peritoneal, mientras que en aquellos que están hemodiálisis aumenta hasta 40 veces¹³⁴. Se ha descrito que el trasplante renal mejora pero no corrige totalmente los niveles documentados de AGE/ALE en pacientes previamente dializados¹³⁵.

Incremento de los AGEs/ALEs inducido por la dieta

Con diferencia, los mayores contribuyentes de los AGEs/ALEs parecen ser los productos lácteos, el pan y la carne, no solamente porque son ricos en estos agentes químicos, sino porque también constituyen el conjunto de los alimentos modernos, especialmente en el Mundo Occidental. También las plantas contribuyen a la acumulación corporal de AGEs/ALEs, especialmente la fruta que contiene grandes cantidades de fructosa, la cual es altamente reactiva con las proteínas y un contribuyente importante para el desarrollo de AGEs.

Los alimentos que contienen más AGEs/ALEs son los siguientes:

Productos lácteos. El consumo de leche, aunque ha descendido durante los últimos 50 años, es aún muy elevado en el Mundo Occidental (EE.UU. 1950: 38 y 2000: 24 litros por persona y año). En su lugar, aunque en niveles más bajos, aumenta en otras partes del mundo, particularmente en Asia (Japón 1950: 3 y 2000: 19 litros por persona y año). Sin embargo, el consumo de queso se ha cuadruplicado durante el mismo periodo (EE.UU. 1950: 3,6 y 2000: 13,6 kg por persona y por año; UE 2000: 17,2 kg por persona y por año), en gran medida a causa del uso aumentado en los alimentos rápidos tales como pizza, tacos, nachos, ensaladas, sándwiches de comida rápida y salsas para patatas y vegetales. También la producción de leche entera en polvo, que contiene muchos más AGEs/ALEs que la leche líquida higienizada, ha aumentado dramáticamente y continúa haciéndolo (aumento anual del 2,7%) y se espera que alcance 4,3 millones de toneladas métricas en el año 2010.

Es desafortunado que sean precisamente los AGEs/ALEs los que en gran medida imparten la palatabilidad a los alimentos. Esto, en combinación con el bajo pre-

cio, podría explicar porqué las leches en polvo se utilizan de forma aumentada como ingredientes en los productos alimenticios tales como el pan, las fórmulas infantiles, las fórmulas para nutrición clínica, el chocolate, helados, leche reconstituida y cientos de alimentos comunes. Un producto lácteo especialmente rico en AGEs y ALEs son las natillas. Del 10 al 20%, e incluso a veces hasta el 70% del aminoácido lisina es modificado en los tratamientos tecnológicos comunes (esterilización, pasteurización, irradiación, etc.) de la leche¹³⁶. La fructosil-lisina es la molécula modificada dominante, pero también se producen CML y pirralina durante el procesamiento de la leche¹³⁶. El contenido de azúcares, la concentración y el tiempo de la exposición a temperatura elevada¹³⁷, así como el tiempo de almacenamiento contribuyen de forma mayoritaria a la producción de AGEs/ALEs¹³⁸. Ciertos quesos altamente procesados, tales como el escandinavo “Mesost” y el noruego “Brunost” contienen grandes cantidades de AGEs/ALEs (Brunost: 1.691 mg de CML por kg de proteína)¹³⁹. El uso de microondas para calentar la leche aumenta también dramáticamente el contenido de productos de la reacción de Maillard¹⁴⁰. La figura 1 ilustra el contenido de un producto de la reacción de Maillard, la furosina, en varios productos lácteos cuando están frescos y almacenados durante 1-2 años. Es importante observar que la ya elevada cantidad en la leche en polvo fresca aumenta cuatro a nueve veces cuando la leche en polvo es almacenada por largos periodos a temperatura ambiente (que es el estándar actual en las fórmulas infantiles y en los productos de nutrición clínica) en comparación con el almacenamiento a 4 °C¹³⁸. El aumento significativo del número de células dañadas del ADN tanto limitado ($p < 0,001$) como extensivo ($p < 0,001$) también se ha demostrado en los linfocitos de sangre periférica de niños alimentados con leche de vaca¹⁴¹.

Granos, cereales y productos de pastelería. El consumo de pan se relaciona a menudo con algunas enfermedades crónicas y se ha sugerido que está asociado con el contenido de moléculas proinflamatorias tales como el gluten en pan y productos elaborados a partir de algunos cereales, especialmente trigo, cebada y centeno¹⁴². La corteza y las tostadas de pan al igual que el pan crujiente y el pan de centeno son muy ricos en AGEs y ALEs. La corteza del pan, a menudo utilizado en los experimentos animales, aumenta el contenido corporal de AGEs y ALEs cuando el objetivo es estudiar los efectos de estos compuestos sobre las funciones corporales. El pan fresco completo contiene alrededor de 0,5 kU/gramo de AGEs/ALEs y el pan tostado provee alrededor de 30 kU/ración¹⁴³. Los panqueques (10 kU/g) y los cereales como los Krispies (Kellogg Co Battle Creek MI-600 kU/ración) y particularmente los waffles tostados y los bizcochos (1.000 kU/ración) son fuentes de grandes cantidades de AGEs/ALEs¹⁴³. Los pretzels (500 kU/ración), en contraste con las palomitas de maíz (40 kU/ración), son también ricos en AGEs/ALEs¹⁴².

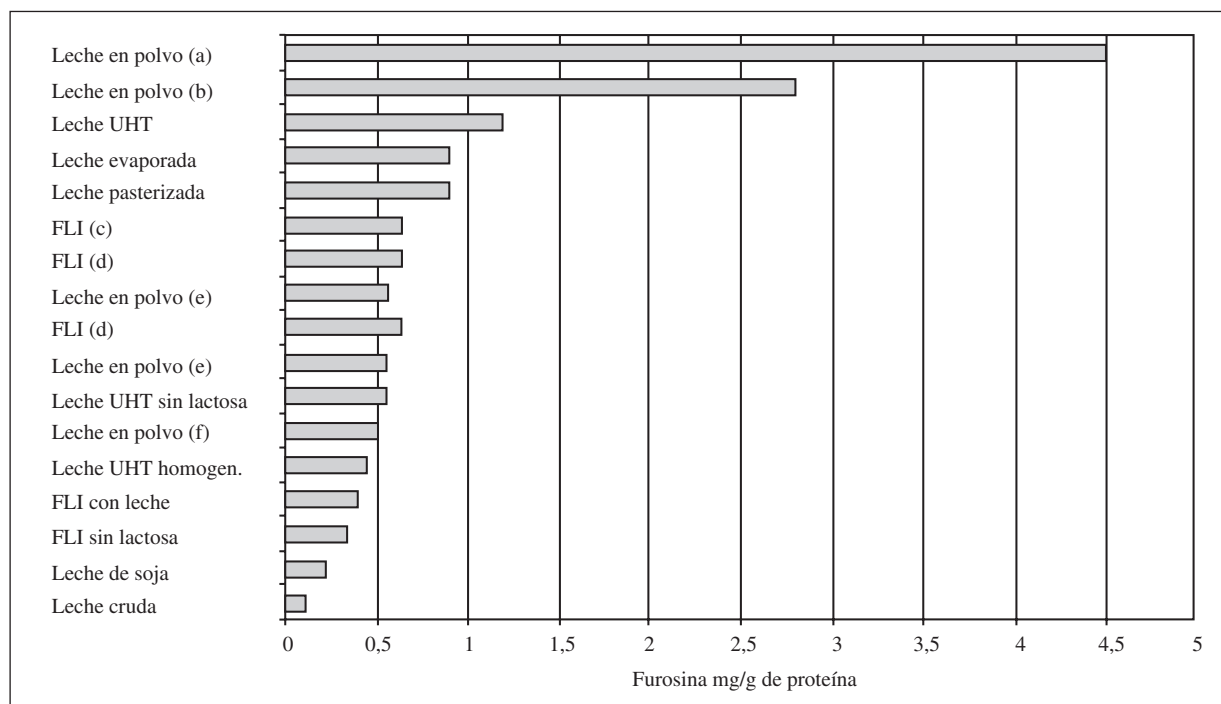


Fig. 1.—Contenido relativo de furosina en productos lácteos. A. Leche en polvo almacenada durante 2 años a temperatura ambiente. B. Leche en polvo almacenada durante 1 año a temperatura ambiente. C. Fórmulas lácteas infantiles (FLI) con suero y caseína. D. Fórmulas lácteas infantiles con suero hidrolizado. E. Leche en polvo almacenada durante 1 año a 4° C. F. Leche en polvo fresca. G. Leche bovina cruda entera. UHT = tratamiento a ultra-alta temperatura¹³⁸.

Carne de buey, de pollo y pescado. El contenido de AGEs/ALEs en la carne de buey de pollo y en el pescado, concretamente en el atún se ha descrito que es similar (50-60 kU/g) aunque el contenido depende mucho del método de preparación. El contenido de la pechuga de pollo, por ejemplo, aumenta desde el hervido al frito en horno: hervido (1.000 kU/ración) < asado (4.300 kU/ración) < asado rotativo (5.250 kU/ración) < frito (6.700 kU/ración) < frito en horno (9.000 kU/ración)¹⁴³. Otros compuestos producidos cuando la carne y el pescado se calientan a temperaturas superiores a 100° son compuestos carcinogénicos, heterocíclicos, aminas heterocíclicas y la cantidad producida aumenta al hacerlo la temperatura y también aumenta la presencia de azúcares y grasas¹⁴⁴.

Verduras. Sólo existen unos pocos estudios y la mayor parte de ellos se centran en los efectos de los procesos tales como la maduración, el curado y el asado y los tratamientos térmicos de productos de plantas, la mayoría frutos secos y legumbres. El procesado térmico altera significativamente tanto las propiedades biofísicas como inmunológicas de las proteínas vegetales tales como las proteínas de los cacahuets: su estructura, función, solubilidad, digestibilidad, unión a inmunoglobulina E y respuesta a células T¹⁴⁵. El curado a temperaturas más elevadas (> 77 °C) aumenta significativamente tanto los niveles de AGEs como la capacidad de unión a la IgE¹⁴⁶.

Café, té, alcohol y cerveza. La semilla del café, como la hoja de tabaco no tratada, cuando está fresca,

es una fuente extraordinaria de poderosos antioxidantes, pero cuando se tuesta a altas temperaturas llega a ser una fuente muy importante de AGEs/ALEs. Esto, en contraste con varios té y particularmente con el té verde y la hierba mate, que en gran medida mantienen su riqueza en antioxidantes y su capacidad para inhibir la nitración de proteínas y la segunda fase de glicosilación, y prevenir la conversión mediada por radicales libres de los denominados productos de Amadori a AGEs irreversibles^{147, 148}. El consumo de un alimento rico en AGEs, como el café (200 ml/día) se ha descrito que aumenta los niveles séricos de CRP en un 30%, el TNF- α en un 28% y la IL-6 en un 50%¹⁴⁹. El alcohol es citotóxico fundamentalmente debido a su principal metabolito, el acetaldehído (AA), un contribuyente principal de los AGEs/ALEs. La fluorescencia AGE se observa que es significativamente más elevada en los individuos que abusan del alcohol que en los sujetos sanos o con un consumo de alcohol modesto¹⁵⁰. La cebada presenta una glicación muy aumentada durante el proceso de malteado¹⁵¹, lo que sugiere que da lugar a las propiedades espumantes de la cerveza¹⁵². La cerveza es también una fuente rica de AGEs/ALEs. Es probable, aunque no existen estudios disponibles, que la cerveza negra contenga más AGEs/ALEs que la cerveza ligera. De igual forma, los licores ricos en azúcar podrían contener cantidades considerablemente más altas de AGEs/ALEs que los aguardientes puros.

Medidas dietéticas para reducir los AGEs/ALEs

La dieta vegetariana parece inducir una reducción tanto de la presión sistólica como de la diastólica, bajar el colesterol sérico total, el colesterol de las LDL, los triglicéridos, la glucosa en ayunas y da lugar a menos problemas de peso y menos incidencias de enfermedades crónicas, especialmente diabetes y complicación de la diabetes. Sin embargo, existen problemas con los estilos de vida vegetarianos (lactovegetarianos y veganos), los cuales necesitan ser corregidos, entre ellos el riesgo de deficiencia en vitamina B₁₂, altos niveles séricos de homocisteína y un pobre estado de taurina¹⁵³. Es de especial interés indicar que los AGEs/ALEs se encuentran en mayores cantidades en los vegetarianos sanos que lo son por largo tiempo que en los omnívoros sanos¹⁵⁴. Una explicación podría ser una mayor ingesta de fructosa ya que este hidrato de carbono es significativamente mucho más reactivo con las proteínas que la sacarosa. Otra explicación podría ser un alto consumo de varios productos lácteos, especialmente queso y leche en polvo, para compensar la falta de carne y pescado en la dieta. Por otra parte, las verduras, las leguminosas y los frutos secos tienen generalmente bajo contenido en vitamina C.

Se han descrito varias medidas que descienden los niveles séricos titulares de los AGEs/ALEs, entre ellas se encuentran:

Restricción calórica. Estudios en animales evidencian que solamente la restricción en la ingesta de AGEs/ALEs es una medida efectiva para aumentar la esperanza de vida media y prevenir las ECs, lo mismo que se observa con la restricción calórica¹⁵. Sin embargo, estos pocos estudios están disponibles en primates y no hay apenas estudios en humanos. Un estudio en humanos sanos ha revelado recientemente los beneficios significativos de la restricción calórica a largo plazo (2-11 años) en comparación con una dieta Occidental: presión sanguínea $102 \pm 10/61 \pm 7$ vs $131 \pm 11/83 \pm 6$ mmHg, CRP $0,3 \pm 0,3$ vs $1,9 \pm 2,8$ mg/l, TNF- α $0,8 \pm 0,5$ vs $1,5 \pm 1,0$ pg/ml, TGF- β $29,4 \pm 6,9$ ng/ml vs $35,4 \pm 7,1$ ng/ml respectivamente¹⁵⁵. Los pacientes con artritis reumatoide que consumían una dieta baja en energía durante 54 días demostraron una reducción significativa en la actividad de la enfermedad en paralelo con una reducción significativa de la pentosidina urinaria¹⁵⁶. Sin embargo, faltan estudios en otros grupos de pacientes con enfermedad crónica.

Vitaminas y antioxidantes. El glutatión (gamma-glutamyl-cisteinil glicina [GSH]) se sabe que es un factor importante en la función celular y en la defensa contra el estrés oxidativo. El GSH de la dieta suprime el estrés oxidativo, reduce la glicosilación y previene las complicaciones de la diabetes tales como la nefropatía y la neuropatía¹⁵⁷. Es también importante el suministro de vitaminas A, C, E y particularmente B₆, B₁₂ y ácido fólico (fig. 2)¹⁵⁸. La vitamina D debería de aumentarse especialmente en latitudes elevadas⁵⁰. Varios miles de agentes

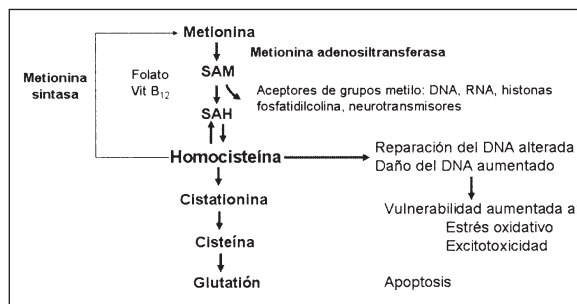


Fig. 2.—Implicación de la homocisteína, ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂ en el metabolismo y mecanismos posibles donde la homocisteína elevada contribuye al aumento del riesgo de enfermedades crónicas¹⁵⁸.

químico-preventivos derivados de plantas, originales y muchos otros, la mayoría de ellos inexplorados, son sustancias que parecen tener un potencial en la reducción de la velocidad del envejecimiento y en la prevención de malfunciones degenerativas de los órganos. Entre ellos están los isotiocianatos de las crucíferas vegetales, la antocianinas y los ácidos hidroxycinámicos en las cerezas, el galato de epigallocatequina (EGCG) en el té verde, el ácido clorogénico y el ácido cafeico en las semillas de café y también en las hojas de tabaco, la capsaicina en los pimientos picantes, las chalconas en las manzanas, el eugenol en el clavo, el ácido gálico en el ruibarbo, la hesperidina en los frutos cítricos, la naringenina en los frutos cítricos, el kamferol en las coles blancas, la miricetina en los frutos del bosque, la rutina y la quercetina en las manzanas y las cebollas, el resveratrol y otros dímeros de procianidina en el vino blanco y los cacahuetes sin tratar, varios curcuminoides¹⁵⁹, el principal pigmento amarillo en los alimentos que incluyen curry, y la daidzeína y la genisteína en el haba de soja. Todos estos compuestos tienen funciones diferentes y parecen complementarse unos con otros. Muchas de estas sustancias, muy probablemente la mayoría, son capaces de inhibir la segunda fase del proceso de glicación, por ejemplo la conversión de los productos de Amadori a AGEs. Un número significativo de estudios animales apoyan los beneficios a la salud de estos antioxidantes y de los secuestradores de AGE/ALE¹⁶⁰⁻¹⁶², pero se necesitan estudios en humanos.

Taurina, carnitina, carnosina e histidina. La taurina, un pequeño ácido sulfónico, se encuentra en concentraciones intracelulares elevadas en la mayoría de los tejidos celulares animales y especialmente en las células sanguíneas, la retina y los tejidos nerviosos. La concentración más elevada se encuentra en los neutrófilos, donde se sugiere que reduce la inflamación¹⁶³. Las fuentes de taurina más ricas son los mariscos, el pescado y el pollo; cantidades moderadas se encuentran también en la carne, mientras que las plantas, con la única excepción de algunas algas, y consecuentemente las dietas vegetarianas, están totalmente libres de este aminoácido¹⁶⁴. Desde los años 1930s la taurina tiene un conocido efecto hipoglucémico¹⁶⁵; reduce la producción de AGEs/ALEs y previene las anomalías del

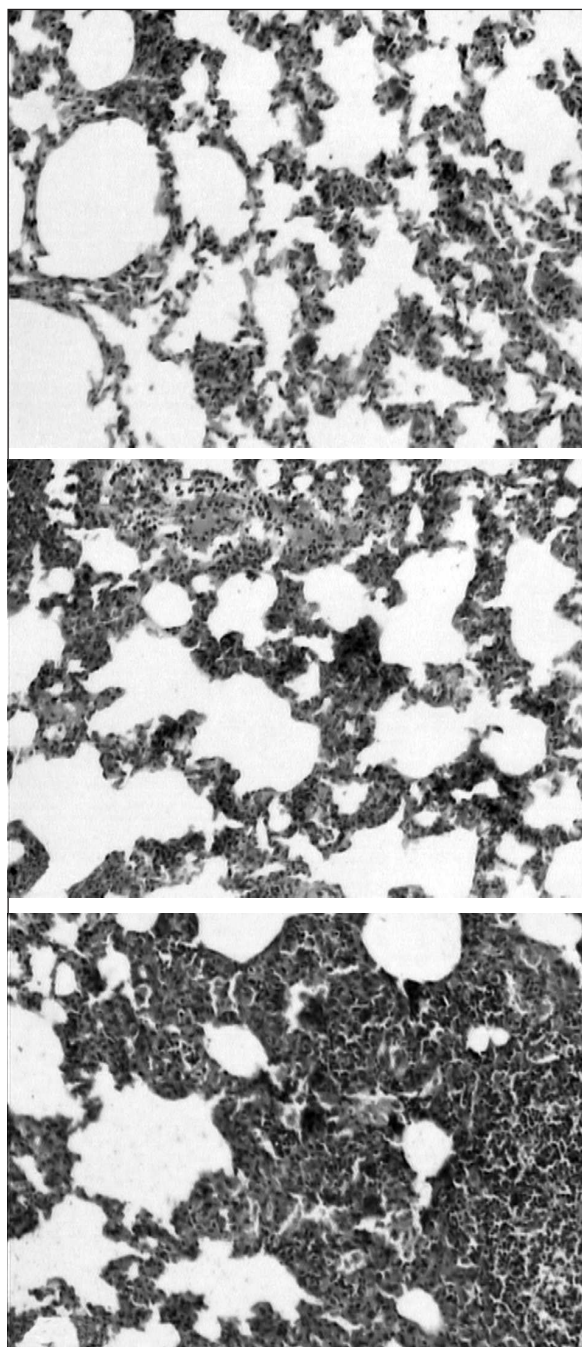


Fig. 3.— Secciones histológicas de pulmón de rata 24 h después de ligamiento cecal y pinchazo. Tinciones de hematoxilina de Mayer's. Aumentos originales 100 X. A) Después de tratamiento con placebo. B) Después de tratamiento con fibras bioactivas. C) Después de tratamiento con fibras bioactivas y bacterias del ácido láctico (Synbiotic 2000). Foto del doctor Özer Ilkgul, Izmir, Turquía.

colágeno en los animales alimentados con alimentos con alto contenido en fructosa^{156,157}. Estudios *in vitro*, así como en animales sugieren que se obtienen efectos similares por la suplementación de aminoácidos o péptidos tales como la histidina, la carnitina o la carnosina.

Sin embargo, no existen estudios humanos hasta la fecha realizados con estos compuestos.

Pre- y probióticos. Todos los antioxidantes potentes y los sequestradores de AGEs/ALEs precisan, para beneficiar al organismo, ser hidrolizados y hechos disponibles para la absorción. Esto depende casi por completo de las enzimas microbianas, fundamentalmente suministradas por la microbiota en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la microbiota está significativamente alterada en alrededor del 75% de los americanos omnívoros y un tercio de los americanos vegetarianos¹⁶⁸. Las bacterias del ácido láctico (LAB) son en sí mismas fuertes eliminadores de la oxidación e inhibidores efectivos de la inflamación. Las LAB probablemente tienen la capacidad de eliminar proteínas y péptidos AGEs/ALEs de los alimentos antes de su absorción; así, se ha demostrado que pueden eliminar gluten¹⁶⁹ y carcinógenos¹⁷⁰ de los alimentos. El apoyo de esta suposición deriva de un estudio *in vitro* donde se eliminó (desaminó) la fructosil-lisina, la principal molécula modificada en la leche calentada¹³⁸, cuando se incubó con bacterias vivas procedentes de la microbiota intestinal¹⁷¹. El pretratamiento previo a la ligación cecal y el pinchazo¹⁷² por administración oral de LAB en combinación con fibras prebióticas (Synbiotic 2000 Forte, Medipharm, Kågeröd Sweden & Des Moines, Iowa USA) y también la inyección subcutánea¹⁷³ con las mismas LAB previno efectivamente los incrementos en el tejido pulmonar de mieloperoxidasa (MPO), malondialdehído (MDA) y de ácido nítrico, pero de forma más importante, la acumulación de neutrófilos pulmonares y la destrucción de tejido pulmonar (fig. 3 A-C). En línea con esto está la observación de que la misma combinación de LAB y de fibra significativamente disminuye la expresión de los receptores Toll-like, reduce la producción de TNF- α ¹⁷⁴ y mejora significativamente el estado de la enfermedad en la cirrosis hepática (del Child C a B, o de B a A)¹⁷⁵.

Perspectivas futuras

La mayoría de estudios en el pasado se han dirigido al estudio de la enfermedad coronaria, a la diabetes tipo 2 y a la enfermedad renal crónica. Sin embargo, nuevas evidencias sugieren que un estilo de vida no saludable se asocia negativamente con todas las ECs. La mayoría de las ECs tienen en común una mayor o menor inflamación exagerada permanente, fuertemente asociada con el SM y también la deposición incrementada de AGEs/ALEs en los tejidos. Se ha sugerido que todos los pacientes con EC, incluyendo aquellos que tienen alteraciones genéticas inherentes tales como el síndrome de Down^{74,176}, y fibrosis quística^{177,178}, pero eventualmente también esquizofrenia^{179,180} y depresión mental¹⁸¹⁻¹⁸³, así como enfermedades de etiología oscura pero asociadas con oxidación incrementada e inflamación aberrante, se beneficiarán de medidas que controlen los AGEs/ALEs. Estudios en EE.UU. demuestran

una reducción del 83% en la enfermedad coronaria¹⁸⁴, una reducción del 91% en la diabetes en las mujeres¹⁸⁵, y una reducción del 71% en el cáncer de colon en los hombres¹⁸⁶ en pacientes que se adhieren a lo que hoy se conoce como una “vida saludable”. Es probable, pero aún no probado que el control de la ingesta y la producción celular de AGEs/ALEs es un ingrediente importante en el estilo de vida saludable y podría suponer una mejora para la salud humana.

Se observa también una inflamación exagerada en los pacientes que sufren complicaciones de enfermedades agudas: infecciones, traumas y cirugía avanzada y tratamientos médicos tales como trasplantes. Las complicaciones y las secuelas de estos eventos son significativamente más comunes en la vejez y particularmente en aquellos sujetos con ECs. El estilo de vida de los pacientes y el grado de inflamación antes del trauma afectan significativamente su evolución¹⁸⁷. Está claramente documentada que la presencia del síndrome metabólico también afecta negativamente la evolución de las morbilidades agudas. El conocimiento acumulado recientemente acerca de la relación entre el síndrome metabólico y la deposición aumentada de AGEs/ALEs en el organismo sugiere que las perspectivas futuras se deberían de dirigir a minimizar la acumulación corporal de tales sustancias que podrían reducir significativamente tanto las morbilidades crónicas como agudas. Sin embargo, la investigación en este campo está aún en sus primeros momentos y se necesitan más estudios en este sentido.

Referencias

- World Health Organization. Process for a global strategy on diet, physical activity and health. WHO Geneva 2003.
- Bengmark S. Acute and “chronic” phase response—a mother of disease. *Clin Nutr* 2004; 23:1256-1266.
- Lin BF, Huang CC, Chiang BL, Jeng SJ. Dietary fat influences Ia antigen expression, cytokines and prostaglandin E₂ production in immune cells in autoimmune-prone NZBxNZW F1 mice. *Brit J Nutr* 1996; 75:711-722.
- Watanabe S, Onozaki K, Yamamoto S, Okuyama H. Regulation by dietary essential fatty acid balance of tumor necrosis factor production in mouse macrophages. *J Leukoc Biol* 1993; 53:151-156.
- Roszkowski K, Ko KL, Beuth J y cols. Intestinal microflora of BALB/c-mice and function of local immune cells. *Zeitschrift für Bakteriologie und Hygien* 1988; 270:270-279.
- Pulverer G, Beuth J, Roszkowski W y cols. Bacteria of human physiological microflora liberate immunomodulating peptides. *Zentralbl Bakteriolog* 1990; 272:467-476.
- Maillard LC. Action des acides aminés sur des sucres: formation des melanoides per voie methodique. *C R Acad Sci* 1912; 154:66-68.
- Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chem Acta* 1968; 22:296-298.
- Rahbar S. The discovery of glycated haemoglobin. A major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:9-19.
- Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microb Infect* 2004; 6:1219-1225.
- Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS y cols. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology* 2005; 15:16R-28R.
- Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Current Hypertension Reports* 2004; 6:66-73.
- Black PH. The inflammatory response is an integral part of stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immunol* 2003; 17:350-364.
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:813-823.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2003; 420:868-874.
- Bierhaus A, Humpert PM, Stern DM y cols. Advanced glycation end product receptor-mediated cellular dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:676-680.
- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE is a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108:949-955.
- Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M y cols. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. *Diabetes* 2001; 50:2792-2808.
- Vlassara H. Advanced glycation in health and disease. Role of the modern environment. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:452-460.
- Vlassara H, Cai J, Crandall J y cols. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:15596-15601.
- Peppas M, Uribarri J, Cai W y cols. Glycoxidation and inflammation in renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:690-695.
- Lin RY, Choudhury W, Cai W y cols. Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2003; 168:213-220.
- Zheng F, He C, Cai W y cols. Prevention of nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:224-237.
- Peppas M, Brem P, Ehrlich J y cols. Adverse effects of glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes* 2003; 52:2805-2813.
- Cai W, He JC, Lu M y cols. Amelioration of insulin resistance, weight gain and markers of oxidant stressing aging mice by dietary glycotxin restriction: a therapeutic alternative to caloric restriction. *Diabetes* 2004; (Supl. 2):A343.
- Uribarri J, Peppas M, Cai W y cols. Restriction of dietary glycotoxins markedly reduces AGE toxins in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:728-731.
- LI, SY, Sigmin VK, McCort A, Ren J. High fat diet enhances visceral advanced glycation end products, nuclear O-Glc-Nac modification, p38 mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis. *Diab Obes Metab* 2005; 7:448-454.
- Hartoft WS, Thomas WA. Pathological lesions related to disturbances of fat and cholesterol metabolism in man. *JAMA* 1957; 164:1899-1905.
- Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids* 2003; 25:275-281.
- Baynes JW, Thorpe SR. Glycoxidation and lipoxidation in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1708-1716.
- Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids* 2003; 25:275-281.
- Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. *Am J Nephrol* 1998; 18:89-95.
- Loske C, Neumann A, Cunningham AM y cols. Cytotoxicity of advanced glycation endproducts is mediated by oxidative stress. *J Neural Transm* 1998; 105:1005-1015.
- Morena M, Cristol JP, Senecal L y cols. Oxidative stress in hemodialysis patients: is NADPH oxidase complex the culprit? *Kidney Int* 2002; 80 (Supl.):109-114.
- Descamps-Latscha B, Jungers BP, Witko-Sarsat V. Immune system dysregulation in uremia: the role of oxidative stress. *Blood Purif* 2002; 20:481-484.

36. Zevin D, Malachi T, Gafter U y cols. Impaired DNA repair in patients with end-stage renal disease and its improvement with hemodialysis. *Miner Electrol Metab* 1991; 17:303-306.
37. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products; a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:932-939.
38. Agalou S, Ahmed N, Dawnay A, Thornally PJ. Removal of advanced glycation products in clinical renal failure by peritoneal dialysis and haemodialysis. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:1394-1396.
39. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertension* 2003; 21:3-12.
40. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H y cols. Advanced glycation end products inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia* 1998; 41:1435-1441.
41. Suzuma K, Otani A, Oh H y cols. 17-Beta-estradiol increases VEGF receptor-2 and promotes DNA synthesis in retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:2122-2129.
42. Rautava S, Isolauri E. Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:529-535.
43. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993; 88:2771-2779.
44. Moss M, Freed DL. Survival trends, coronary event rates, and the MONICA project. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 354:862-865.
45. Dahl-Jorgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 1991; 14:1081-1083.
46. Gimeno SG, De Souza JM. IDDM and milk consumption. A case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Diabetes Care* 1997; 20:1256-1260.
47. Virtanen SM, Hypponen E, Laara E y cols. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 1998; 15:730-738.
48. Park M, Ross GW, Petrovitch H y cols. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:1047-1051.
49. Outwater JL, Nicholson A, Barnard N. Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis. *Med Hypotheses* 1997; 48:453-461.
50. Hjartaker A, Laake P, Lund E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women—the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2001; 93:888-893.
51. Ganmaa D, Li XM, Wang J y cols. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002; 98:262-267.
52. Ganmaa D, Li XM, Qin LQ y cols. The experience of Japan as a clue to the etiology of testicular and prostatic cancers. *Med Hypotheses* 2003; 60:724-730.
53. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Milk and lactose intakes and ovarian cancer risk in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1353-1357.
54. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D y cols. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:364-372.
55. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94:483-492.
56. McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response—a rationale for supplementing vitamin D in prevention of vascular events in elderly. *Medical Hypotheses* 2005; 64:1022-1026.
57. Meerwaldt R, Links Th, Graaff R y cols. Simple Noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:290-298.
58. Unno Y, Sakai M, Sakamoto Y, Kuniyasu A, Nakayama H, Nagai R y cols. Advanced glycation end products-modified proteins and oxidized LDL mediate down-regulation of leptin in mouse adipocytes via CD36. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325:151-156.
59. Soldatos G, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. Advanced-glycation end products in insulin-resistant states. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7:96-102.
60. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H y cols. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2587-2593.
61. Davis PJ, Smales CM, James DC. How can thermal processing modify the antigenicity of proteins? *Allergy* 2001; 56(Supl. 67):56-60.
62. Sancho AI, Rigby NM, Zuidmeer L y cols. The effect of thermal processing on the IgE reactivity of the non-specific lipid transfer protein from apple, *Mal d 3*. *Allergy* 2005; 60:1262-1268.
63. Chung SY, Champagne ET. Association of end-product adducts with increased IgE binding of roasted peanuts. *J Agric Food Chem* 2001; 49:3911-3916.
64. Franck P, Moneret Vautrin DA, Dousset B y cols. The allergenicity of soybean-based products is modified by food technologies. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128:212-219.
65. Tsukahara H, Shibata R, Ohta y cols. High levels of urinary pentosidine, an advanced glycation end product, in children with acute exacerbation of atopic dermatitis: relationship with oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52:1601-1605.
66. Nicolls MR. The clinical and biological relationship between type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2004; 1:47-54.
67. Smith MA, Taneda S, Rickey PL y cols. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer pathology. *Proc Soc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5710-5714.
68. Vitek MP, Bhattacharya K, Gendening JM y cols. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Soc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4766-4770.
69. Moreira PI, Smith MA, Zhu X y cols. Oxidative stress and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:543-552.
70. Lue L-F, Yan SD, Stern DM, Walker DG. Preventing activation of receptor for advance glycation end products in Alzheimer's disease. *Current Drug Targets —CNS & Neurological Disorders* 2005; 4:249-266.
71. Castellani R, Smith MA, Richey PJ, Petty G. Glycooxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Brain Res* 1996; 737:195-200.
72. Dalfo E, Portero-Otin M, Ayala V y cols. Evidence of oxidative stress in the neocortex in incidental Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:816-830.
73. Kikuchi S, Shinpo K, Ogata A y cols. Detection of N-(carboxymethyl)lysine (CML) and non-CML advanced glycation end products in the anterior horn of amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3:63-68.
74. Chou SM, Wang HS, Taniguchi A, Bacula R. Advanced glycation end products in neurofilament conglomeration of motoneurons in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Med* 1998; 4:324-332.
75. Kaufmann E, Boehm BO, Sussmuth SD y cols. The advanced glycation end-product N epsilon-(carboxymethyl)-lysine level is elevated in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2004; 371:226-229.
76. Ma L, Nicholson LF. Expression of the receptor for advanced glycation end products in Huntington's disease caudate nucleus. *Brain Res* 2004; 1018:10-17.
77. Zimmerman GA, Meistrell M, Bloom O y cols. Neurotoxicity of advanced glycation endproducts during focal stroke and neuroprotective effects of aminoguanidine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:3744-3748.

78. Gomes R, Sousa Silva M, Quintas A y cols. Argpyrimidine, a methylglyoxal-derived advanced glycation end-product in familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem J* 2005; 385:339-345.
79. Sasaki N, Takeuchi M, Choei H y cols. Advanced glycation end products (AGE) and their receptor (RAGE) in the brain of patients with Creutzfeldt-Jacob disease with prion plaques. *Neurosci Lett* 2002; 326:117-120.
80. Thiel R, Fowkes SW. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses* 2005; 64:524-532.
81. Frey J. Bovine spongiform encephalopathy: are the cows mad or full of carbohydrate. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:101-103.
82. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *J Int Med* 2002; 251:87-101.
83. Hostettler-Allen RL, Tappy L, Blum JW. Insulin resistance, hyperglycemia, and glucosuria in intensively milk-fed calves. *J Anim Sci* 1994; 72:160-173.
84. Kalousova M, Zak A, Soukupova J Advanced glycation and oxidation products in patients with atherosclerosis. *Cas Lek Cesk* 2005; 144:385-390 [Artículo en checo].
85. Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70:218-224.
86. Tokita Y, Hirayama Y, Sekikawa A y cols. Fructose ingestion enhances atherosclerosis and deposition of advanced glycated end-products in cholesterol-fed rabbits. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12(5):260-7.
87. Ferretti G, Bacchetti T, Negre-Salvayre A Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis* 2006; 184:1-7.
88. De Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051:362-371.
89. Ge J, Jia Q, Liang C y cols. Advanced glycosylation end products might promote atherosclerosis through inducing the immune maturation of dendritic cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2157-2163.
90. Bartling B, Hofmann HS, Weigle B y cols. Down-regulation of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) supports non-small cell lung carcinoma. *Carcinogenesis* 2005; 26:293-301.
91. Takada M, Hirata K, Ajiki T y cols. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and MMP-9 in human pancreatic cancer cells. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:928-930.
92. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H y cols. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of colorectal cancer in diabetic patients. *Med Hypotheses* 2005; 64:1208-1210.
93. Ishiguro H, Nakaigawa N, Miyoshi Y y cols. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand, amphoterin are overexpressed and associated with prostate cancer development. *Prostate* 2005; 64:92-100.
94. Stitt AL. The Maillard reaction in eye disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:582-597.
95. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005; 10:294-306.
96. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:598-604.
97. Monnier VM, Sell DR, Genuth S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:567-581.
98. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(18):2279-2299.
99. Hertoghe T. The "multiple hormone deficiency" theory of aging: is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies? *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1057:448-465.
100. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2005; 62:37-43.
101. Flyvbjerg A, Khatir DS, Jensen LJ y cols. The involvement of growth hormone (GH), insulin-like growth factors (IGFs) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic kidney disease. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3385-3394.
102. Allen TJ, Jandeleit-Dahm KA. Preventing atherosclerosis with angiotensin-converting enzyme inhibitors: emphasis on diabetic atherosclerosis. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5:503-512.
103. Tikellis C, Cooper ME, Thomas MC. Role of the renin-angiotensin system in the endocrine pancreas: implications for the development of diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 38:737-751.
104. Ahmed N, Lüthen R, Häussinger D, Sebekova K, Schinzel R, Voelker W y cols. Increased protein glycation in cirrhosis and therapeutic strategies to prevent it. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:718-724.
105. Sebekova K, Kupcova V, Schinzel R, Heidland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis —amelioration by liver transplantation. *J Hepatol* 2002; 36:66-71.
106. Yagmur E, Tacke F, Weiss C y cols. Elevation of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2006; 39:39-45.
107. Zeng S, Feirt N, Goldstein M y cols. Blockade of receptor for advanced glycation end product (RAGE) attenuates ischemia and reperfusion injury to the liver in mice. *Hepatology* 2004; 39:422-432.
108. Ekong U, Zeng S, Dun H y cols. Blockade of the receptor for advanced glycation end products attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:682-688.
109. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation* 2005; 29:23-32.
110. Hartl D, Starosta V, Maier K y cols. Inhaled glutathione decreases PGE2 and increases lymphocytes in cystic fibrosis lungs. *Free Radic Biol Med* 2005; 39:463-472.
111. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533:222-239.
112. DeGroot J. The AGE of the matrix: chemistry, consequence and cure. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:301-305.
113. Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N y cols. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synovocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54:253-263.
114. Hormel SE, Eyre DR. Collagen in the ageing human intervertebral disc: an increase in covalently bound fluorophores and chromophores. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1078:243-250.
115. Reddy GK. Cross-linking in collagen by nonenzymatic glycation increases the matrix stiffness in rabbit achilles tendon. *Exp Diabetes Res* 2004; 5:143-153.
116. Hofmann MA, Drury S, Hudson BI, Gleason MR, Qu W, Lu Y y cols. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun* 2002; 3:117-118.
117. Hein GE, Kohler M, Oelzner P y cols. The advanced glycation end product pentosidine correlates to IL-6 and other relevant inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 26:137-141.
118. Sunahori K, Yamamura M, Yamana J y cols. Increased expression of receptor for advanced glycation end products by synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:97-104.
119. Ramamurthy B, Hook P, Jones AD, Larsson L. Changes in myosin structure and function in response to glycation. *FASEB J* 2001; 15:2415-2422.
120. Hein G, Wiegand R, Lehmann G y cols. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology* 2003; 42:1242-1246.

121. Odetti P, Rossi S, Monacelli F y cols. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:710-717.
122. Miyata T, Kawai R, Taketomi S, Sprague SM. Possible involvement of advanced glycation end-products in bone resorption. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Supl. 5):54-57.
123. Stamatas GN, Estanislao RB, Suero M y cols. Facial skin fluorescence as a marker of the skin's response to chronic environmental insults and its dependence on age. *Br J Dermatol* 2006; 154:125-132.
124. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R y cols. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3687-3693.
125. Holla LI, Kankova K, Fassmann A y cols. Distribution of the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol* 2001; 72:1742-1746.
126. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F y cols. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol* 2005; 32:40-44.
127. Ostergaard J, Hansen TK, Thiel S, Flyvbjerg A. Complement activation and diabetic vascular complications. *Clin Chim Acta* 2005; 361:10-19.
128. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F645-659.
129. Khan ZA, Farhangkhoe H, Chakrabarti S. Towards newer molecular targets for chronic diabetic complications. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4:45-57.
130. Thomas MC, Forbes JM, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic neuropathy. *Am J Ther* 2005; 12:562-572.
131. Kalousova M, Zima T, Tesar V y cols. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005; 579:37-46.
132. Saito A, Takeda T, Sato K y cols. Significance of proximal tubular metabolism of advanced glycation end products in kidney diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:637-643.
133. Jensen LJ, Ostergaard J, Flyvbjerg A. AGE-RAGE and AGE Cross-link interaction: important players in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Horm Metab Res* 2005; 37(Supl. 1):26-34.
134. Agalou S, Ahmed N, Babaei-Jadidi R y cols. Profound mis-handling of protein glycation degradation products in uremia and dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1471-1485.
135. Hartog JW, De Vries AP, Lutgers HL y cols. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:299-307.
136. Henle Th. AGEs in foods: Do they play a role in uremia? *Kidney International* 2003; 63(Supl. 84):S145-S147.
137. Mendoza MR, Olano A, Villamiel M. Chemical indicators of heat treatment in fortified and special milks. *J Agric Food Chem* 2005; 53:2995-2999.
138. Baptista JAB, Carvalho RCB. Indirect determination of Amadori compounds in milk-based products by HPLC/ELSD/UV as an index of protein deterioration. *Food Research International* 2004; 37:739-747.
139. Drusch S, Faist V, Erbersdobler HF. Determination of N^ε-carboxymethyllysine in milk products by a modified reversed-phase HPLC method. *Food Chemistry* 1999; 65:547-553.
140. Meissner K, Erbersdobler HF. Maillard reaction in microwave cooking: comparison of early Maillard products in conventionally and microwave-heated milk. *J Sci Food Agric* 1996; 70:307-310.
141. Dündaröz R, Ulacan H, Aydin HI y cols. Analysis of DNA damage using the comet assay in infants fed cow's milk. *Biol Neonate* 2003; 84:135-141.
142. Braly J, Hoggan R. Dangerous grains. Avery-Penguin Putnam Inc New York 2002.
143. Goldberg T, Cai W, Peppas M y cols. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:1287-1291.
144. Jagerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res* 2005; 574:156-172.
145. Maleki SJ, Hurlburt BK. Structural and functional alterations in major peanut allergens caused by thermal processing. *J AOAC Int* 2004; 87:1475-1479.
146. Chung SY, Butts CL, Maleki SJ, Champagne ET. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing, and roasting. *J Agric Food Chem* 2003; 51:4273-4277.
147. Lunceford N, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia* 2005; 76:419-427.
148. Bixby M, Spieler L, Menini T, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: a comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. *Life Sci* 2005; 77:345-358.
149. Kuhlmann MK, Levin NW. Interaction between nutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2005; 149:200-207.
150. Kalousova M, Zima T, Popov P y cols. Advanced glycation end-products in patients with chronic alcohol misuse. *Alcohol* 2004; 39:316-320.
151. Perrocheau L, Rogniaux H, Boivin P, Marion D. Probing heat-stable water-soluble proteins from barley to malt and beer. *Proteomics* 2005; 5:2849-2858.
152. Kuhlmann MK, Levin NW. Interaction between nutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2005; 149:200-207.
153. McCarty MF. The low-AGE content of low fat vegan diets could benefit diabetics —though concurrent taurine supplementation may be needed to minimize endogenous AGE production. *Medical Hypotheses* 2005; 64:394-398.
154. Sebekova K, Krajcovicova-Kudlackova M, Schinzel R y cols. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur J Nutr* 2001; 40:275-281.
155. Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA y cols. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:398-402.
156. Iwashige K, Kouda K, Kouda M y cols. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004; 23:19-24.
157. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:440-451.
158. Mattsson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 2003; 60:690-695.
159. Bengmark S. Curcumin: an atoxic antioxidant and natural NF-κB, COX-2, LOX and iNOS inhibitor —a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:45-51.
160. McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention —an update. *Medical Hypotheses* 2005; 64:151-158.
161. McCarty MF. Potential utility of natural polyphenols for reversing fat-induced insulin resistance. *Medical Hypotheses* 2005; 64:628-635.
162. McCarty MF. The reported clinical utility of taurine of ischemic disorders may reflect a down-regulation of neutrophil activation and adhesion. *Medical Hypotheses* 1999; 53:290-299.
163. Laidlaw S, Grosvenor M, Kopple JD. The taurine content of common foodstuffs. *JPEN* 1990; 14:183-188.
164. Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metabolism Research Reviews* 2001; 17:330-334.
165. Nandhini ATA, Thirunavakkarasu V, Anuradha CV. Stimulation of glucose utilization and inhibition of protein glycation and AGE products by taurine. *Acta Physiol Scand* 2004; 181:297-303.
166. Nandhini ATA, Thirunavakkarasu V, Anuradha CV. Taurine prevent collagen abnormalities in high fructose-fed rats. *Indian J Med Res* 2005; 122:171-177.
167. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE. Normal indigenous intestinal flora. En: ed. D. J. Hentges, Human intestinal microflora in health and disease. London: Academic Press, 1983: 3-31.

168. Di Cagno R, De Angelis M, Alfonsi G y cols. Pasta made from durum wheat semolina fermented with selected lactobacilli as a tool for a potential decrease of the gluten intolerance. *J Agric Food Chem* 2005; 53:4393-4402.
169. Tavan E, Cayuela C, Antoine JM, Cassand P. Antimutagenic activities of various lactic acid bacteria against food mutagens: heterocyclic amines. *J Dairy Res* 2002; 69:335-341.
170. Erbersdobler H, Gunsser I, Weber G. Abbau von Fructoselysine durch die Darmflora. *Zentralblatt Vet Med* 1970; A17:573-575.
171. Tok D, Ilkgul O, Bengmark S, Aydede H, Erhan Y, Taneli F, Ulman C. Pretreatment with pro- and synbiotics reduces peritonitis-induced lung injury in rats. *J Trauma* 2007; 62:880-885.
172. Ilkgul O, Aydede H, Erhan Y y cols. Subcutaneous administration of live lactobacillus prevents sepsis-induced lung organ failure in rats. *Br J Int Care* 2005; 15:52-57.
173. Riordan SM, Skinner N, Nagree A y cols. Peripheral blood mononuclear cell expression of Toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:1154-1164.
174. Liu Q, Duan CP, Ha DK y cols. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:1441-1449.
175. Odetti P, Angelini G, Dapino D y cols. Early glycoxidation damage in brains from Down's syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243:849-851.
176. Hudson VM. New insights into the pathogenesis of cystic fibrosis: pivotal role of glutathione system dysfunction and implications for therapy. *Treat Respir Med* 2004; 3:353-363.
177. Foell D, Seeliger S, Vogl T y cols. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58:613-617.
178. Altamura AC, Boin F, Maes M. HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10:1-4.
179. Muller N, Riedel M, Schwarz MJ. Psychotropic effects of COX-2 inhibitors — a possible new approach for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:266-269.
180. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27:24-31.
181. Gundersen Y, Opstad PK, Reistad T y cols. Seven days' around the clock exhaustive physical exertion combined with energy depletion and sleep deprivation primes circulating leukocytes. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97:151-157.
182. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S y cols. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 21.
183. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE y cols. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343:16-22.
184. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ y cols. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345:790-797.
185. Platz EA, Willett WC, Colditz GA y cols. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control* 2000; 11:579-588.
186. Bengmark S. Bioecological control of inflammation and infection in critical illness. *Anaesthesiology Clinics of North America* 2006; 24:299-323.

Original

Ingesta de nutrientes en mujeres con pagofagia y otras formas de pica durante el embarazo

L. B. López*, M.^a L. Pita Martín de Portela** y C. R. Ortega Soler***

*Escuela de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

**Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

***FASGO. Federación Argentina de Sociedades de Obstetricia y Ginecología.

Resumen

Objetivo: La finalidad de la investigación fue conocer y evaluar las características de la ingesta de nutrientes en gestantes con diagnóstico de pica (consumo de sustancias no nutritivas).

Materiales y métodos: Se estudió un grupo de 71 mujeres que presentaron pagofagia (consumo compulsivo de hielo) y otras formas de pica y se comparó con un grupo control sin el trastorno conformado por igual número de mujeres con similares características socioculturales y antropométricas. Ambos grupos se seleccionaron en forma aleatoria entre las puérperas asistidas en el Hospital de la Matanza, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los consumos de energía, proteínas totales, hierro y calcio. Sin embargo, las mujeres con pica revelaron ingestas inferiores ($p < 0,03$) de carbohidratos, proteínas animales, hierro hemínico y zinc. Los valores de mediana para las mujeres con y sin el trastorno fueron respectivamente: carbohidratos (g): 379/426, proteínas animales (g): 35/39, hierro hemínico(mg): 1,5/1,9, zinc (mg): 7,1/8,1, calcio (mg): 625/612. En ambos grupos las carnes fueron los principales alimentos fuentes de hierro y zinc y su ingesta resultó inferior en el grupo con pica. Las cantidades diarias que se consumieron en promedio fueron de 117 ± 53 g en las mujeres con pica y de 154 ± 71 g ($p < 0,03$) en el grupo control. Solo el 22% de las embarazadas con el trastorno refirió el uso de suplementos de hierro durante el curso del embarazo.

Conclusiones: La alimentación de las mujeres con pica en comparación con la de gestantes sin el trastorno reveló una ingesta inferior en nutrientes tradicionalmente marginales como el hierro y el zinc. Estos resultados señalan la necesidad de diagnosticar tempranamente este trastor-

NUTRIENT INTAKE IN WOMEN WITH PAGOPHAGIA AND OTHER FORMS OF PICA DURING THE PREGNANCY

Abstract

Objective: The aim of this investigation was to know and assess the characteristics of nutrient intake in pregnant women diagnosed with pica (consumption of non nutritive substances).

Materials and Methods: We studied a group of 71 women presenting pagophagia (compulsive consumption of ice) and other forms of pica, which was compared to a control group including the same number of women with similar socio-cultural and anthropometrical characteristics but without the eating disorder. Both groups were randomly selected among women assisted at the Hospital de la Matanza, province of Buenos Aires, Argentina.

Results: we did not observed statistically significant differences in energy, total proteins, iron, and calcium consumption. However, women with pica showed lower intakes ($p < 0.03$) of carbohydrates, animal proteins, hemic iron, and zinc. The median values for women with and without the disorder were, respectively: carbohydrates (g): 379/426; animal proteins (g): 35/39; hemic iron (mg): 1.5/1.9; zinc (mg): 7.1/8.1, calcium (mg): 625/612. In both groups, meat was the main source of iron and zinc, and its intake was lower in the group with pica. The daily average amounts consumed were 117 ± 53 g for women with pica and 154 ± 71 g ($p < 0.03$) for the control group. Only 22% of pregnant women with the disorder referred using iron supplements during their pregnancy.

Conclusions: As compared with control women, pregnant women with pica disorder showed lower intake in traditionally marginal nutrients such as iron and zinc. These results show the need for early diagnosing this disorder during pregnancy in order to prevent or correct

Correspondencia: Laura Beatriz López.
Escuela de Nutrición. Facultad de Medicina.
Universidad de Buenos Aires.
Marcelo T de Alvear 2202.
Ciudad de Buenos Aires (Argentina).
E-mail: lblopez@fmed.uba.ar

Recibido: 28-IX-2006.

Aceptado: 10-XI-2006.

no durante el embarazo a fin de poder revertirlo ó corregirlo, orientando adecuadamente a las embarazadas respecto a la selección de alimentos y las pautas de suplementación.

(Nutr Hosp. 2007;22:641-7)

Palabras clave: Pica. Deficiencia de hierro. Deficiencia de zinc. Pagofagia.

Introducción

"Nadie entendía como estaba viva sin comer, hasta que se dieron cuenta que sólo le gustaban la tierra húmeda del jardín y las tortas de cal que arrancaba de las paredes con las uñas"..., de esta manera Gabriel García Márquez haciendo alusión a su hermana, describe en su obra *"Vivir para contarla"* este peculiar trastorno que es la pica¹. La descripción clínica de la pica ha sido realizada recientemente por Viguria y Miján². El deseo persistente y compulsivo de consumir sustancias no nutritivas afecta a un porcentaje variable de mujeres embarazadas y niños pequeños y se asocia a la deficiencia de micronutrientes, especialmente hierro y zinc³⁻⁶. En América Latina los datos disponibles revelan una prevalencia de esta práctica durante el embarazo del 20% al 44%⁷⁻⁹.

No está claro aún en que medida la geofagia (consumo de tierra), la pagofagia (consumo de cantidades excesivas de hielo) u otras formas de pica modifican la ingesta de nutrientes y si quienes padecen el trastorno mantienen una alimentación diferente a grupos similares sin el hábito de pica. Algunos investigadores han relacionado el consumo de tierra, arcilla, o jabón como un mecanismo compensatorio del organismo para recuperar de la naturaleza algún elemento en déficit; esta hipótesis supondría que quienes mantienen la práctica presentan alguna carencia alimentaria probablemente de nutrientes como el hierro y el zinc^{10,11}.

Teniendo en cuenta la poca disponibilidad de datos publicados en relación a las características del consumo de alimentos e ingesta de nutrientes en embarazadas con el hábito de pica, es que se llevó a cabo la presente investigación. La finalidad de la misma fue evaluar en forma comparativa las pautas de consumo de alimentos y cobertura de nutrientes entre un grupo de mujeres que revelaron el hábito de pica durante el embarazo y un grupo control sin el trastorno.

Materiales y métodos

La población accesible estuvo constituida por las puérperas internadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Interzonal Gral. de Agudos Dr. Diego Paroissien ubicado en la localidad de Isidro Casanova, Partido de La Matanza, Provincia de Buenos Aires, Argenti-

na and properly counseling pregnant women about food selection and supplementation regimens.

(Nutr Hosp. 2007;22:641-7)

Key words: Pica. Iron deficiency. Zinc deficiency. Pagophagia.

na. Se excluyeron de la investigación aquellas pacientes que no dieron su consentimiento escrito para participar en la misma. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Dr. Diego Paroissien.

Teniendo en cuenta un error alfa del 0,05 y presuponiendo una prevalencia esperada del 30%, con una diferencia aceptada del 10%, se estimó un tamaño muestral de 324 puérperas. La muestra se seleccionó en forma aleatoria, mediante un sorteo de la población accesible y se conformaron dos grupos de mujeres, uno constituido por las puérperas que habían revelado el hábito de pica durante su gestación (n = 71) y el otro grupo, considerado grupo control, conformado por un número igual de puérperas sin el trastorno, seleccionadas también aleatoriamente (n = 71).

Mediante un interrogatorio, se determinó el hábito de pica, considerando dentro del trastorno el consumo de hielo, tierra, arcilla, o cualquier otra sustancia no nutritiva. Se consideró la presencia de pica cuando el consumo de la sustancia durante el curso de la gestación se presentó con una frecuencia no mayor a los 15 días. Los datos antropométricos de peso pregestacional, talla e Índice de Masa Corporal (Peso/Talla²) pregestacional se obtuvieron de las Historias Clínicas de las pacientes. Mediante un interrogatorio se registró la edad, el nivel de instrucción, el estado civil y la ocupación del cónyuge.

Para evaluar la alimentación habitual durante el embarazo se realizó una encuesta alimentaria mediante el método de recordatorio de frecuencia de consumo de alimentos. Para tal fin se elaboró un cuestionario que evaluó el consumo de 76 alimentos que se agruparon en 7 grupos básicos: lácteos y derivados, carnes y huevos, cereales, legumbres y derivados, frutas y verduras, azúcares y derivados, grasas y aceites y bebidas alcohólicas. En cada caso se preguntó acerca del consumo habitual de algún otro alimento que no figurara en el formulario de recolección de datos. Para la estimación de las cantidades consumidas se utilizó la estandarización de pesos, medidas y equivalencias de alimentos de acuerdo a la propuesta de la Cátedra de Nutrición Normal de la Escuela de Nutrición de la Universidad de Buenos Aires, obteniéndose la estimación en peso neto del alimento. Durante el interrogatorio se utilizó una guía fotográfica de modelos visuales para estimar el tamaño de las porciones consumidas¹².

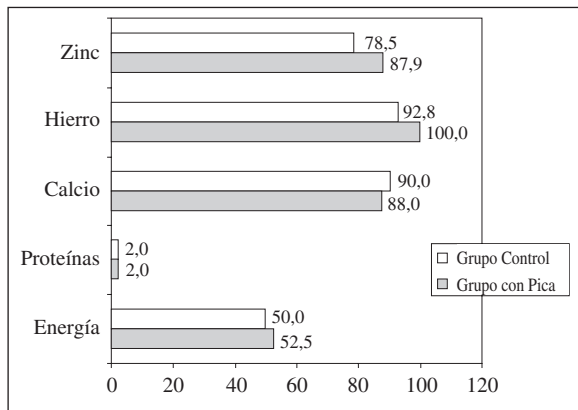


Fig. 1.—Porcentaje de mujeres con Ingestas inferiores a las Ingestas Dietéticas de Referencia, según la National Academy of Sciences (EE.UU.). Energía, proteínas, hierro y zinc: consumos inferiores a la cifra del Requerimiento Promedio Estimado, calcio: consumos inferiores a la cifra de Ingesta Adecuada.

Se analizó el consumo promedio diario de energía y de los siguientes nutrientes: proteínas totales, proteínas de origen animal, carbohidratos, lípidos, calcio, zinc, hierro total, hierro hemínico y hierro no hemínico, estos últimos calculados según metodología propuesta por Monsen¹³. Las cantidades de nutrientes se calcularon utilizando una planilla de cálculo (Excel 97. Microsoft), con datos de las Tablas de Composición Química de Argenfoods, complementando la información con datos del Hand Book Nro 8 y de las Tablas Alemanas¹⁴⁻¹⁷.

Para el análisis de la ingesta de nutrientes se utilizaron los valores de Ingestas Dietéticas de Referencia propuestos por la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (National Academy of Sciences)^{18,19}. Para calcular el requerimiento energético diario y las necesidades de proteínas se utilizaron los valores de peso pregestacional y talla de cada gestante, adicionando 450 kcal y 21 g de proteínas correspondientes al aumento de las necesidades durante la gestación. Para la evaluación de los micronutrientes los consumos estimados se compararon con el valor del Requerimiento Promedio Estimado: 23 mg/día para el hierro y 10,5 mg/día para el zinc. La ingesta de calcio se comparó con el valor de Ingesta Adecuada de 1.000 mg/día. Consumos inferiores a estos valores se consideraron inadecuados. Se averiguó además el consumo de suplementos vitamínicos y/o minerales durante la gestación, la dosis y el tiempo de suplementación.

Análisis estadístico

Los datos antropométricos se analizaron en función de la media aritmética y la desviación standard con los correspondientes intervalos de confianza para un 95% (IC 95%). Debido a que las variables de ingesta alimentaria no presentaron una distribución normal se expresaron a partir de los valores de la mediana y los

Característica	Grupo con Pica Media ± DE	Grupo Control Media ± DE	Valor p
Edad (años)	24,0 ± 6,4	23,9 ± 6,1	0,936 (NS)
Peso pregestacional (kg)	56,7 ± 8,4	56,5 ± 10,1	0,916 (NS)
Talla (m)	1,57 ± 0,1	1,56 ± 0,2	0,728 (NS)
IMC pregestacional (kg/m ²)	23,0 ± 3,6	23,2 ± 6,5	0,860 (NS)
Paridad	3,1 ± 2,1	2,5 ± 1,6	0,149 (NS)

correspondientes a los percentilos 25 y 75. Las diferencias en las variables estudiadas entre las gestantes con o sin pica se analizaron mediante la prueba de *t*-Student en aquellas que presentaron una distribución normal y por medio del test no paramétrico de Mann-Whitney en las variables continuas que no presentaron distribución normal. En todos los casos el valor de significación umbral fue $p < 0,05$, para dos extremos. Los análisis estadísticos se realizaron con el software Statistica, versión 5.1/97 (Stat-Soft Co, Tulsa OK), el paquete True Epistat, versión 5.0 (Windows 95) y el programa Epi Info-2000 (Versión 1.0).

Resultados

De las 324 puérperas seleccionadas, 71 es decir, el 21,9% (IC 95%: 17,4%-26,4%) revelaron la práctica de

Características	Grupo con Pica		Grupo Control		Valor p
	Nro	%	Nro	%	
Escolaridad					0,919 (NS)
Primaria incompleta	22	30,9	17	23,9	
Primaria completa	30	42,4	26	36,6	
Secundaria incompleta	18	25,3	23	32,4	
Secundaria completa	1	1,4	5	7,0	
Estado civil					0,912 (NS)
Soltera	12	16,9	9	12,7	
Casada	11	15,5	10	14,1	
Unión estable	42	59,1	45	63,3	
Otros	6	8,4	7	9,9	
Ocupación del cónyuge					0,908 (NS)
Desocupado	13	25,0	13	20,6	
Obrero inestable	18	34,6	29	46,0	
Obrero estable	21	40,4	20	31,8	
Técnico	—	—	1	1,6	

Tabla III
Ingesta de energía y nutrientes en gestantes con y sin pica

	<i>Grupo con Pica</i>	<i>Grupo Control</i>	<i>Valor p</i>
	<i>Mediana (P25-P75)</i>	<i>Mediana (P25-P75)</i>	
Energía (kcal/día)	2.453 (2.027-2.790)	2.516 (2.209-3.076)	0,081 (NS)
Proteínas totales (g/día)	81,8 (68,4-95,5)	88,7 (74,8-107,0)	0,060 (NS)
Proteínas de origen animal (g/día)	34,9 (24,0-45,1)	38,9 (31,8-46,9)	< 0,030
Carbohidratos (g/día)	396,5 (325,8-454,3)	426,1 (366,0-507,6)	< 0,013
Lípidos (g/día)	65,3 (52,8- 80,9)	63,9 (54,3-75,5)	0,476 (NS)
Hierro Total (mg/día)	12,6 (10,4-14,9)	13,1 (11,1-16,0)	0,180 (NS)
Hierro Hemínico (mg/día)	1,4 (0,8-1,9)	1,8 (1,1-2,5)	0,003
Zinc (mg/día)	7,1 (6,0-8,3)	8,1 (6,8-9,3)	0,003
Calcio(mg/día)	624,9 (474,3-839,7)	611,5 (491,0-883,6)	0,510 (NS)

* P25: Percentilo 25, P75: Percentilo 75.

pica. Estas puérperas conformaron el grupo con pica y se compararon con un grupo control constituido por 71 mujeres de iguales características pero que no manifestaron la práctica del trastorno. La similitud en cuanto a los parámetros antropométricos y el perfil sociocultural entre ambos grupos se evaluó estadísticamente, sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a la edad, peso pregestacional, talla, IMC pregestacional, paridad, nivel de instrucción, estado civil y ocupación del cónyuge (tablas I y II).

Ambos grupos resultaron también similares en cuanto a la prevalencia de complicaciones que se presentaron en el curso del embarazo tales como infección urinaria, hipertensión arterial y/o diabetes gestacional. Se observó que en el 14,1% (IC 95% = 6,0%-22,2%) de las gestantes con pica se registró alguna de las mencionadas patologías, en tanto que en el grupo control el porcentaje fue del 16,7% (IC 95% = 8,2%-25,6%), con un $p = 0,816$ (NS). Tampoco hubo diferencias en cuanto al tipo de parto, en el grupo con pica el 80% de las mujeres (IC 95% = 65,7%-94,3%) dieron a luz mediante parto vaginal, en tanto que en el grupo control el porcentaje de partos vaginales fue del 81,7% (IC 95% = 72,7%-90,7%).

Los recién nacidos de madres con pica tuvieron un peso medio al nacer de 3.442 ± 477 g. Al evaluar la prevalencia de bajo peso para la edad gestacional, se observó que el 7,6% (IC 95% = 1,2%-14,0%) presentó al nacimiento un peso inferior al percentilo 10 según la propuesta del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano¹⁹. La edad gestacional promedio fue de $39,5 \pm 1$ semanas. Con respecto al porcentaje de nacimientos prétermo, se registró un 1,5% (IC 95% = 0,0%-4,3%) de nacimientos con menos de 37 semanas de gestación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estas prevalencias

y las encontradas en el grupo control: 8,6% (IC 95% = 2,0%-15,2%) de nacimientos con bajo peso para la edad gestacional y 1,4% (IC 95% = 0,0%-4,2%) de nacimientos de menos de 37 semanas de gestación.

En la tabla III se presenta el análisis de la ingesta energética y de macronutrientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los consumos de energía y proteínas totales, sin embargo, en las mujeres con pica la ingesta diaria de carbohidratos y proteínas de origen animal fue significativamente inferior a la de las gestantes sin el trastorno. En relación a los minerales, el consumo referido de hierro total y calcio también fue similar en ambos grupos, en tanto que las gestantes con el hábito de pica presentaron ingesta estadísticamente inferiores de hierro hemínico, y zinc ($p > 0,003$).

En la figura 1 se presenta el porcentaje de mujeres con consumos inferiores a las Ingestas Dietéticas de Referencia. En una distribución normal, se espera que el 50% de la población se encuentre por debajo del valor del Requerimiento Promedio Estimado (RPE), este comportamiento se observó en ambos grupos solo en la ingesta de energía. En cuanto a las proteínas, los márgenes de inadecuación fueron bajos tanto en las mujeres con y sin pica, con sólo un 2% de ingestas inferiores al RPE.

A diferencia de la energía y las proteínas, un elevado porcentaje de las gestantes manifestaron ingestas deficientes en minerales, el hierro fue el nutriente más crítico: ninguna de las mujeres con diagnóstico de pica mantuvo consumos superiores al valor del RPE, en tanto que en las mujeres sin el trastorno sólo el 7,2% presentó ingestas adecuadas. En relación al zinc, el 87,9% de las mujeres con pica y el 78,6% de las del grupo control presentaron ingestas por debajo de las cifras del RPE. Una proporción igualmente elevada en ambos grupos refirió consumos de calcio inferiores a las cifras de Ingesta Adecuada (fig. 1).

Debido a que el patrón de selección de alimentos no varió entre las mujeres con y sin pica, el análisis de los alimentos fuentes de hierro y zinc se realizó en forma conjunta y se identificaron los cinco principales alimentos que los aportaron mayoritariamente. Estos alimentos fuente aportaron el 73% del total del hierro

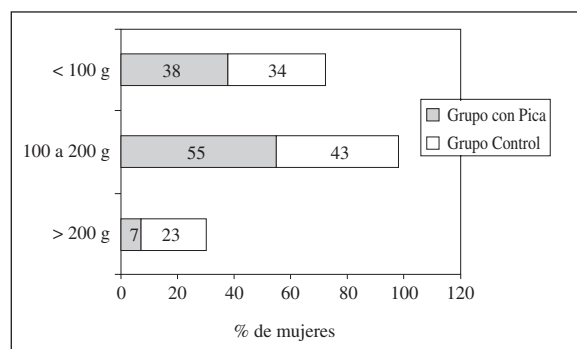


Fig. 2.—Consumo promedio diario de carnes según rangos de ingesta.

Tabla IV
Consumo promedio diario de distintos tipos de carnes en mujeres con y sin pica

Tipo de carne	Grupo con Pica		Grupo Control	
	Media	Rango	Media	Rango
Carne de vaca (g/día)	65	0-257	82	0-240
Carne de aves (g/día)	20	0-64	34	0-180
Carne de pescados (g/día)	8	0-71	4	0-43
Vísceras (g/día)	11	0-72	15	0-86
Fiambres y embutidos (g/día)	12	0-86	43	0-100

consumido y el 67% de la ingesta estimada de zinc. En ambos casos las carnes contribuyeron al mayor aporte de dichos micronutrientes. El pan es el alimento que contribuye que en segunda instancia al aporte de ambos nutrientes, las verduras que contribuyeron en tercero y cuarto orden al consumo de hierro fueron la papa y la acelga, y las frutas la naranja y la banana. En cuanto al zinc, el aporte diario se cubrió además con los lácteos (leche y quesos) y los fideos.

En el análisis del consumo de carnes, único grupo de alimentos que contienen hierro hemínico, y principal grupo de alimentos fuentes de zinc, se indagó sobre el consumo promedio diario de carnes de vaca, aves, pescados, vísceras y fiambres. Se observó que en las gestantes con pica la ingesta promedio diaria fue de 117 + 53 g, con un rango de 26 g a 300 g en tanto que en las mujeres sin el trastorno el consumo promedio fue de: 154 + 71 g, con un rango de 24 g a 360 g, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0031$). En la tabla IV se presentan las ingestas promedio y los rangos de consumo observados para los distintos tipo de carnes en ambos grupos. En el análisis de la distribución del consumo estimado de carnes en ambos grupos se destaca que el 23% de las mujeres del grupo control refirieron ingestas mayores a los 200 g diarios, en tanto que sólo el 7% de las mujeres con pica manifestaron consumos superiores a dicha cantidad (fig. 2).

Por otro lado, al estudiar en conjunto para el total de mujeres ($n = 142$) las ingestas de hierro, zinc y proteínas de origen animal se observó una correlación significativa y directamente proporcional entre el consumo de proteínas de origen animal y la ingesta de ambos micronutrientes. Los coeficientes de correlación hallados fueron de $r = 0,673$ ($p < 0,001$) para la asociación entre el consumo de proteínas de origen animal y el hierro y de $r = 0,757$ ($p < 0,001$) para el aporte de proteínas animales y el zinc.

No se observaron diferencias en el uso de suplementos vitamínico-minerales durante el curso del embarazo entre las mujeres con y sin pica. El 22,5% de las mujeres sin el trastorno, refirió el consumo de suplementos durante la gestación, 15 mujeres recibieron hierro y 1 manifestó haber tomado vitamina B₁₂. En el

grupo de mujeres con pica el porcentaje de suplementadas fue del 26,8%. En este grupo 16 mujeres refirieron el consumo de suplementos de hierro, dos manifestaron el consumo de suplementos de vitamina B₁₂ y una el consumo de suplementos de vitamina C. La modalidad de la suplementación tuvo características similares entre las mujeres con y sin pica; la misma se mantuvo por breves períodos en las últimas semanas de gestación, con un rango de duración que varió de 15 días a 4 meses. La interrupción en el consumo del suplemento del hierro se debió fundamentalmente a intolerancia al mismo y en menor medida por dificultades económicas para adquirirlo.

Discusión y conclusiones

La ingesta de nutrientes en las embarazadas con pica ha sido poco estudiada, sólo un trabajo publicado por Edwards en 1994 ha comparado el consumo de nutrientes en gestantes con y sin pica²¹. Las tres investigaciones anteriores que analizaron este aspecto datan de los años 1950 y 1960 y son citadas en la revisión realizada por Horner²².

Edwards analizó en embarazadas afroamericanas la ingesta de energía, vitaminas y minerales, expresada como porcentaje de la Ingesta Dietética de Referencia y aunque el consumo de hierro y zinc fue inferior en el grupo de gestantes con pica las diferencias con las mujeres sin el trastorno no resultaron estadísticamente significativas.

En la presente investigación se observó una ingesta promedio de proteínas de origen animal, hierro hemínico y zinc inferior en el grupo de gestantes con pica. El menor consumo de carnes en las gestantes con el trastorno podría explicar las diferencias observadas en el aporte de estos nutrientes. Independientemente de su asociación con la pica, el aporte dietético de hierro y zinc resultó similar al observado en investigaciones anteriores en gestantes de la misma población, que también revelaron consumos inferiores a las cantidades diarias recomendadas para este momento biológico. Varios estudios llevados a cabo en América Latina coinciden en observar un amplio margen de inadecuación en la ingesta de estos oligoelementos durante la gestación²³⁻²⁶.

La propuesta actual de análisis en los consumos de nutrientes destaca la importancia de contar en al menos una submuestra de la población con una segunda evaluación de la ingesta a fin de poder establecer la variabilidad intraindividual. Este tipo de análisis no fue posible en el presente estudio, por tal motivo se considera de importancia profundizar en una etapa posterior estos resultados a fin de conocer la variabilidad intrasujeto, especialmente en la ingesta de micronutrientes, tanto en mujeres que revelan la práctica de pica durante su gestación como en aquellas no presentan el trastorno.

En torno al patrón de selección de alimentos, el mismo resultó similar en ambos grupos de gestantes,

revelando una ingesta poco variada de alimentos. Las carnes fueron los principales alimentos fuentes de hierro y zinc seguidos por el pan, que si bien aunque al momento de la realización del estudio no se encontraba enriquecido con hierro y vitaminas, el consumo promedio diario en esta población contribuyó significativamente al aporte de ambos oligoelementos. Teniendo en cuenta la selección monótona de alimentos en este grupo de gestantes se realizó un análisis de correlación entre las ingestas de proteínas de origen animal y los consumos de hierro y zinc. La correlación resultó significativa y directamente proporcional, de manera que se sugiere que podría utilizarse de el consumo de proteínas de origen animal como un buen predictor del aporte de hierro y zinc en grupos de población con características socioeconómicas similares a las del presente trabajo y podría por lo tanto ser de utilidad como una herramienta de rápido *screening* para detectar ingestas deficientes de hierro y/o zinc.

La evaluación de indicadores bioquímicos en gestantes que manifiestan la práctica de pagofagia u otras formas de pica ha sido extensamente evaluada y varios autores han demostrado la estrecha relación que existe entre la deficiencia de hierro y la práctica de pica, que puede considerarse además como uno de los síntomas muchas veces ignorados de la anemia. La menor ingesta de carnes, alimentos fuentes por excelencia de hierro de elevada biodisponibilidad, en el grupo de mujeres con pica fortalece la postura de que este trastorno debe interpretarse como un síntoma de deterioro nutricional. Una vez realizado el diagnóstico de pica es necesario realizar una cuidadosa evaluación alimentaria juntamente con una evaluación bioquímica, a fin de diagnosticar la deficiencia de micronutrientes.

Aunque la administración de hierro durante el control prenatal desde la primera consulta del embarazo y hasta los seis meses posteriores al parto es una normativa vigente en la Argentina, su práctica no está aún generalizada en el equipo de salud responsable del seguimiento del embarazo. En el presente estudio se observó que solo el 21% de las mujeres refieren el consumo irregular de suplementos que contenían hierro. La combinación de una alimentación deficiente en hierro y la falta de una adecuada suplementación con el mineral durante el embarazo constituyen dos factores de riesgo que condicionan al desarrollo de la deficiencia del oligoelemento.

Ninguna de las mujeres en este estudio se encontraba recibiendo suplementos de zinc, la suplementación con este oligoelemento y su efecto durante la gestación es aun controversial²⁷⁻²⁹. En el grupo de mujeres con pica se destaca nuevamente el menor aporte de carnes, alimentos fuentes de zinc de elevada biodisponibilidad.

Una evaluación completa del estado nutricional debe integrar los hallazgos de la ingesta alimentaria con los indicadores antropométricos y bioquímicos. En estudios previos llevados a cabo en este mismo grupo de embarazadas hemos demostrado que el diagnóstico de pica se asoció a una mayor prevalencia de indicado-

res bioquímicos deficientes tanto para el hierro como para el zinc. Las gestantes con pica tuvieron riesgo 2,56 veces mayor de presentar anemia ferropénica, evaluada mediante dos de tres indicadores anormales; en tanto que la probabilidad de tener valores de zinc en sangre por debajo de los puntos de corte fue 2,85 veces superior en las mujeres con el trastorno^{30,31}.

Los profesionales del equipo de salud encargados de aconsejar y guiar las prácticas de alimentación de la mujer durante el curso del embarazo deberían indagar acerca del consumo persistente y compulsivo de sustancias no nutritivas. El diagnóstico precoz de pica contribuirá a la detección de mujeres que mantengan hábitos alimentarios inadecuados y que necesiten orientación respecto a la manera más oportuna para mejorar su alimentación y recibir una adecuada suplementación de micronutrientes. Si bien las gestantes con pica no revelan espontáneamente su trastorno, se sienten muy aliviadas al ser interrogadas por los profesionales sobre esta práctica y necesitan recibir información respecto a las causas de la pica, su relación con la deficiencia de micronutrientes y las posibles maneras de controlarla o revertirla.

Agradecimientos

Investigación financiada por: Beca Doctorado UBA 2001-UBACYT B 009.

Referencias

1. García Márquez G. Vivir para contarla. Editorial Sudamericana. Buenos Aires. 2002.
2. Viguria Padilla F, Mijan de la Torre A. La pica: retrato de una entidad clínica poco conocida. *Nutr Hosp* 2006; 21(5):557-66.
3. López L, Ortega Soler C, Portela M. La pica durante el embarazo: un trastorno frecuentemente subestimado. *Arch Lat Nut* 2004; 54(1):17-24.
4. Smulian JA, Motiwala S, Sigman R. Pica in rural obstetric population. *South Med J* 1995; 88:1236-40.
5. Sule S, Madugu HN. Pica in pregnant women in Zaria, Nigeria. *Higer J Med* 2001; 10(1):25-27.
6. Horner R, Lackey C, Kolasa K, Warren K. Pica practices of pregnant women. *J Am Diet Assoc* 1991; 91:34-38.
7. Rached-Paoli I, Azuaje Sánchez A, Henríquez Pérez G. Estado nutricional en gestantes de una comunidad menos privilegiada de Caracas. *Anales Venezolanos de Nutrición* 2002; 15(2):94-104.
8. López LB, Portela ML, Ortega Soler CR. Pica prevalence in a group of pregnant women from Buenos Aires. Argentina. The FASEB Journal Experimental Biology 2000. Abs. 178.14.
9. Simpson E, Mull Dennis Longley E, East J. Pica during pregnancy in low income women born in Mexico. *West J Med* 2000; 173:20-24.
10. Woywodt A. Geophagia: the history of earth-eating. *J R Soc Med* 2002; 95:143-146.
11. Simon S. Soil ingestion by humans: a review of history, data and etiology with application to risk assessment of radioactively contaminated soil. *Health Physics* 1998; 74(6):647-672.
12. Vázquez M, Witriw A. Guías de modelos visuales & Tablas de relación peso/volumen. Vázquez-Witriw Editores. Buenos Aires. 1997.
13. Monsen ER, Balintfy JL. Calculating dietary iron bioavailability: refinement and computerization. *J Am Diet Assoc* 1982; 80(4):307-11.

14. ARGENFOODS. Tabla de Composición de Alimentos. <http://www.unlu.edu.ar/~argenfood/Tablas/Tabla> (Consultada el 13/03/00).
15. USDA.US. Department of Agriculture. Composition of food, raw processed and prepared. Agriculture Hand book Nro 8-15. Agriculture Research Station. US. Washington. DC. 1987.
16. Souci S, Fachmann W, Kraut H. Die Zusammensetzung Der Lebensmittel Nährwert. Tabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH 1979 Stuttgart.
17. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrat, Fiber, Fat, Fatty Acids Cholesterol, Protein and Amino Acids. National Academy Press. Washington, DC. 2002.
18. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamina K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molibdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academy Press. Washington, D.C. 2001.
19. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press. Washington, DC. 1998.
20. Fescina RH, Schwarcz R, Díaz A. Vigilancia del crecimiento fetal: manual de autoinstrucción. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano Publicación Científica CLAP Num 1261: 1992.
21. Edwards CH, Johnson A, Knight E, Oyemade U, Cole O, Westney O, Jones S. Pica in an urban enviroment. *J Nutr* 1994; 124: 954-957.
22. Horner R, Lackey C, Kolasa K, Warren K. Pica practices of pregnant women. *J Am Diet Assoc* 1991; 91:34-38.
23. Portela ML, Langini SH, Fleischman S, López LB, García M, Ortega Soler, C. Ingesta de hierro e indicadores bioquímicos en un grupo de gestantes del Gran Buenos Aires. *Medicina* 1998; 58:194-196.
24. Reboso Pérez JG, Riverón Sánchez M, Cajigas Reig A, Abreu Peñate M, Sánchez Estévez M, Peraza Escoto F, Moreno López E. Ingesta dietética y estado de nutrición del hierro en embarazadas según índice de masa corporal. *Rev Cuba Aliment Nutr* 2000; 14(1):33-38.
25. Pajuelo Ramírez J, Díaz J, Inga M, Muñoz C. Perfil alimentario-nutricional de la gestante adolescente. *Ginecol & Obstet* 1998; 44(1):40-44.
26. Weigel M, Narváez W, López M, Amparo F. Prenatal diet, nutrient intake and pregnancy outcome in urban Ecuadorian primiparas. *Arch Latinoam Nutr* 1991; 41(1):21-37.
27. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Leon Z. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. *J Nutr* 1999; 129:1563-8.
28. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJ, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. *Lancet* 2002; 360:290-4.
29. Osendarp JM, West CE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries: an unresolved issue. *J Nutr* 2003; 133:817S-827S.
30. López LB, Langini S, Fleichman S, Portela ML, Ortega Soler C. La pica durante el embarazo y su relación con la deficiencia de hierro y zinc. *Medicina* 2004; 64(Supl. II):259.
31. López LB, Langini S, Fleichman S, Portela ML, Ortega Soler C. Iron deficiency in pregnant women with pica. *J Am Diet Assoc* 2001;9(Supl. 1 A-104).

Original

Rice bran supplementation during nutritional recovery period of malnourished rats improves colon development

M.^a Salete F. Martins*, E. F. G. C. Dores**, J. E. Aguilar-Nascimento***, L. Missae Oyama****, M. Q. Latorraca*, M.^a H. G. Gomes-da-Silva* y C. M.^a Oller do Nascimento****

*Departamento de Alimentos e Nutrição. **Departamento de Química. ***Departamento de Cirurgia. Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT. 78045-200, Brazil. ****Divisão de Neurofisiologia e Fisiologia da Nutrição. Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP. 04023-062, Brazil.

Abstract

Objective: To investigate the colon's development in rats subjected to protein energy malnutrition followed by supplementation with rice bran.

Materials and methods: Weaned Wistar male rats (21 days old), weight (40-50 g) were divided into two groups: diet with 17% protein (C; control group) or an aprotic diet (A; aprotic group), for 12 days. After this, 50% of the rats from each group were sacrificed. The remaining rats were further distributed in the three groups for a recovery (21 days): control (C) continued to receive the control diet whereas the aprotic group (A) received either a control diet (AC) or a control diet supplemented with 5% of rice bran (ARB).

Results: The A group showed alterations in the colon and cecum, excreted dry feces mass and fecal nitrogen, compared with C rats. In the proximal colon of A rats, the external muscularis and the width of the colon wall were higher whereas in the distal colon they were lower than C. After the recovery period, the relative cecum mass, colon mass and colon length of the recovered groups (AC and ARB) were higher than in the C group. Dry feces and fecal nitrogen excreted of the rats from recovered groups were lower than C group. Colon length of the AC group was lower than in the C group. Only the crypt's depth from ARB group was higher than in the C group.

Conclusion: Control diet supplemented with 5% rice bran, reestablished the large intestine of aprotic rats. The recovery in the ARB group was even better than in the AC rats.

(Nutr Hosp. 2007;22:648-53)

Key words: Colon. Morphology. Malnutrition. Recovery. Rice bran.

Correspondence: Maria Salete Ferreira Martins.
Departamento de Alimentos e Nutrição.
Faculdade de Nutrição. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).
Avenida Fernando Correa da Costa, s/n, Coxipó-Cuiabá, MT, Brazil.
Cep: 78060-900
E-mail: msfm@terra.com.br

Recibido: 28-II-2007.
Aceptado: 15-V-2007.

EL SUPLEMENTO CON SALVADO DE ARROZ DURANTE EL PERIODO DE RECUPERACIÓN NUTRICIONAL DE RATAS MALNUTRIDAS MEJORA CON EL DESARROLLO DEL COLON

Resumen

Objetivo: investigar el desarrollo del colon en ratas sometidas a malnutrición proteico-calórica seguida de complementación con salvado de arroz.

Material y métodos: se emplearon ratas Wistar macho destetadas (de 21 días de edad), peso (40-50 g) que se dividieron en dos grupos: dieta con 17% de proteínas (C, grupo control) y dieta aprotica (A, grupo aprotico), durante 12 días. Tras ello, se sacrificó al 50% de las ratas de cada grupo. A las ratas restantes se las dividió en tres grupos de recuperación (21 días): grupo control (C) que continuó recibiendo la dieta control mientras que el grupo aprotico (A) recibía o bien una dieta control (AC) o una dieta complementada con salvado de arroz al 5% (ARB).

Resultados: El grupo A mostró alteraciones en el colon y el ciego, excretaba heces secas y nitrógeno fecal, en comparación con las ratas C. En el colon proximal de las ratas A, la capa muscular externa y el grosor de la pared del colon estaba aumentados mientras que en el colon distal estaban disminuidos con respecto a C. Tras el periodo de recuperación, la masa relativa del ciego, la masa del colon y la longitud del colon de los grupos recuperados (AC y ARB) eran mayores que en el grupo C. Las heces secas y el nitrógeno fecal excretados por las ratas de los grupos con recuperación eran menores que los del grupo C. La longitud del colon del grupo AC era menor que la del grupo C. Tan sólo la profundidad de las criptas en el grupo ARB era mayor que la del grupo C.

Conclusión: Una dieta control complementada con salvado de arroz al 5% restableció el intestino grueso de las ratas aproticas. La recuperación en el grupo ABR fue incluso mejor que en las ratas AC.

(Nutr Hosp. 2007;22:648-53)

Palabras clave: Colon. Morfología. Malnutrición. Recuperación. Salvado de arroz.

Introduction

Malnutrition induced by diet restrictions alters the morphology and functions of the gastrointestinal tract. Dietary restriction in 50% during pre- and post-natal periods results in the decrease of organ and body mass, including the reduction of length and diameter of the colon. In addition, the total protein of the colon mucosa, the DNA content and the crypt's depth, also decrease. Besides the colon mucosa hypoplasia, the hypotrophy of the small intestine mucosa and the decrease in activity of the enzymes present on the enterocytes brush border was noticed¹ and also a decrease in the oxidative metabolism of butyrate, b-hydroxybutyrate, glutamine and glucose in colonic cells of malnourished rats was observed².

The effect of protein energy malnutrition in a rat's proximal small intestine, in different periods of pregnancy (first half, second half and during the whole pregnancy) and the recovery after birth until weaning was studied. At birth, the height of the brush border vilous as well as the mucosa amount was lower in all periods of malnutrition. However, the intestinal diameter did not change in the pregnancy's first stage. In the recovery period, even the rats that were properly fed arrived at the weaning stage with a body mass deficit and also on the intestinal parameters above mentioned³.

Although the malnourished rats during the entire pregnancy, reached at weaning a more favorable situation than the other groups, maybe due to a possible organism adaptation to the longer malnutrition, the malnourished rats in the first period of pregnancy were in disadvantage in relation to the other groups at the end of weaning.

The use of probiotic after malnutrition induced by an aprotic diet, was more effective in restoring intestinal atrophy, increasing the cecum's and sigmoid's wall width and the cecum's crypt depth compared to the group recovered with the control diet⁴.

Several studies using fiber are also been done with the purpose of properly recovering the functions of the large intestine. The dietary fiber is in its totality vegetable polysaccharides non hydrolisable by the enzymes of the human digestive tract but that could be degraded by colonic microflora⁵. A large amount of water insoluble fibers of low fermentation (cellulose, some hemicelluloses and lignin, the later a non carbohydrate residue) are present in brans. They absorb little water, forming a low viscosity mix and increase the fecal bolus, accelerating the intestinal flow⁶. The soluble fibers (pectin, gums, mucilages and some hemicelluloses), presente in brans are almost totally fermentable, increase the viscosity of the gastrointestinal content, delaying the gastric empty and the intestinal flow^{7,8}. Thus, the insoluble fibers affect the function of the large intestine⁹ while the function and morphology of the mucosa cells depends on the soluble fibers. Short chain fatty acids mainly butyrate, produced by the metabolism of soluble fibers, are important for cell

proliferation in the colon mucosa, besides have been considered the best nutrients for the colonocytes⁹⁻¹¹.

Diets containing rice bran increase the bacterial metabolic activity resulting in augmented proliferation of colon mucosa cells, which can be justified by the high fiber concentration¹².

Here, we investigated the colon's development of rats subjected to energy protein malnutrition, followed by a control diet, supplemented or not with rice bran.

Materials and methods

Animals and diets

All of the animal experiments followed the COBEA (Brazilian Committee for Animal's Experimentation) guidelines used by the Federal University of São Paulo (UNIFESP). Male Wistar rats weaned (21 days) and weighing 40-50 g, were obtained from the University's own breeding colony. The rats were separated randomly in individual cages, and kept under standard lighting condition (12-h light/dark cycle) at a temperature of 24 ± 1 °C having access to water ad libitum. In the first period of experimentation, rats received the control diet (C) containing 17% protein¹³ or an aprotic diet (A); the diets were isocaloric. In the recovery phase (21 days), the isocaloric and isoproteic diets were used in three groups of rats. The control (C) group continued to receive the control diet, the A group was divided into two sub-groups: (AC) recovered with control diet and (ARB) recovered with control diet supplemented with 5% of rice bran. The rice bran used had the following centesimal composition: humidity 2.3, proteins 16.85, lipids 9.46, carbohydrates 56.5, fibers 11.32, and ashes 3.56. Daily individual food intake (g) was measured by subtracting the leftover from the food offered. Body mass (g) and feces mass (g) were evaluated every 4 days.

Collection and sample analysis

At the end of the malnutrition and recovery periods rats from each group were sacrificed. For the analysis of the colon's segment, we used the methodology previously described⁹. After laparotomy, the colon and cecum were withdrawn and weighed after removal of their fecal content. The length of the colon was measured under 3.0 g tension. Later, the segment was longitudinally opened and washed with physiological solution, removing the segments from the distal and proximal colon, a piece measuring approximately 2.0 cm. The segment removed from the proximal colon measured about 1.0 cm below the ceco and the distal colon 2.0 cm above the peritoneal reflexion. These samples were kept in formaldehyde at 4% for histomorphometric examination. Each slide, containing various sections (2 µm), was treated with hematoxylin-

Table I
Cecum and colon mass (g; relative - g/100 g body mass), colon length (cm; relative cm/100 g body mass), excreted dry feces mass (g), fecal nitrogen (% in the total of excreted dry feces mass) of recently weaned rats, after 12 days of control and aprotic diets

Variables	Control	Aprotic
Cecum Mass	0.22 ± 0.01 ^a	0.12 ± 0.01 ^b
Relative cecum mass	0.19 ± 0.01 ^a	0.30 ± 0.02 ^b
Colon Mass	0.71 ± 0.05 ^a	0.25 ± 0.01 ^b
Relative colon mass	0.58 ± 0.03	0.60 ± 0.02
Colon length	15.49 ± 0.44 ^a	10.33 ± 0.12 ^b
Relative colon length	12.89 ± 0.39 ^a	24.89 ± 0.32 ^b
Excreted dry feces mass	9.17 ± 0.67 ^a	1.25 ± 0.08 ^b
Fecal nitrogen	0.24 ± 0.02 ^a	0.02 ± 0.001 ^b

The numbers are expressed as mean ± SEM. The number of rats in the both groups was 12. Means with a different superscript letters were significantly different (Students independent t test; $p < 0.05$ related to control group).

eosin. The crypt depth, the mucosa and submucosa width, muscularis external and the wall width were measured using the Kontron Imaging System software, through the Kontron Image Analysis KS 300 program, from the Kontron Elektronik GmbH, Image Analysis Division, linked to a Zeiss microscope. The measurements were expressed in micrometers (μm), with a (10 x) lens using the best pieces oriented by segment. The average results of the measurements of each blade were considered to evaluate the results. The feces were dried in an incubator at 105 °C, then grinded for determination of nitrogen by the Micro-Kjeldahl method¹⁴.

Statistical analysis

The results are presented as the mean ± SEM for the number of rats (n) indicated. Student's independent t

test was used to compare the variables between the control and malnourished groups. One-Way ANOVA analysis was used to compare the effects of the treatment with different diets. For the comparison of the averages of the results Tukey's pos hoc test was applied, using a minimum significant level $p < 0.05$.

Results

The rats maintained with an aprotic diet consumed 56% less food and lost 10% body mass after 12 days compared with controls. In the recovery period, the food intake and the final body mass of the AC and ARB groups were approximately 35% lower than C group (not shown).

In the aprotic group the absolute mass of the cecum, colon and the absolute length of the colon were respectively, 45%, 65% and 34% lower than the control group. Although, the relative mass of the cecum and the relative length of the colon in the aprotic rats were respectively 36% and 48% higher than the control rats. The weight of the dry feces and the fecal nitrogen were significantly lower in the aprotic group (table I).

During the recovery period, the previously malnourished rats showed lower body mass than the control group, but the increment of body mass was similar among all groups (C-117.61 ± 6.17 g; AC-121.45 ± 4.68 g; ARB-121.69 ± 4.92 g). The food intake (g/100 g of body weight) was significantly higher in groups AC e ARB compared to C group (table II).

After the recovery, the absolute mass of the cecum was not different among groups. However, the cecum's relative mass in groups ARB and AC was 50% higher than the control group. The colon's absolute mass in recovering groups were approximately 15% lower than in the control group, while the relative mass was approximately 20% higher. The absolute colon's length of rats from AC group, but not from ARB group, was significantly lower than in the control group, whereas the relative colon length of rats from both recovering groups was approximately 25% higher than in the C

Table II
Evolution of body mass (g) and food intake (g/100 g body mass) of previously malnourished rats and treated for 21 days with diet C, AC, ARB

Variables	Body mass				Food intake			
	C	AC	ARB	F	C	AC	ARB	F
First day	120.86 ± 3.24 ^a	40.57 ± 0.59 ^b	40.98 ± 1.10 ^b	572.46	11.35 ± 0.94 ^a	17.12 ± 1.79 ^b	13.84 ± 0.86 ^a	4.98
Fourth day	157.01 ± 3.59 ^a	56.08 ± 0.82 ^b	56.02 ± 1.03 ^b	751.24	11.35 ± 0.19 ^a	14.85 ± 0.99 ^a	18.85 ± 1.53 ^b	11.69
Eighth day	169.41 ± 3.13 ^a	82.28 ± 2.96 ^b	81.95 ± 2.74 ^b	283.99	11.34 ± 0.29 ^a	16.26 ± 1.0 ^b	15.78 ± 1.31 ^b	7.23
Twelfth day	198.39 ± 2.88 ^a	113.87 ± 5.60 ^b	110.39 ± 5.00 ^b	107.07	8.97 ± 0.55 ^a	11.93 ± 0.44 ^b	12.69 ± 0.58 ^b	13.62
Sixteenth day	227.34 ± 2.86 ^a	142.51 ± 6.14 ^b	139.76 ± 5.26 ^b	93.46	8.49 ± 0.17 ^a	11.31 ± 0.51 ^b	12.35 ± 0.41 ^b	24.06
Twentieth day	242.71 ± 4.20 ^a	162.02 ± 4.94 ^b	162.67 ± 5.22 ^b	88.49	7.83 ± 0.12 ^a	9.32 ± 0.36 ^b	10.40 ± 0.44 ^b	13.54

The values are expressed as mean ± SEM. The number of rats in the groups was 11. Means with a different superscript letters were significantly different (Tukey HSD test; $p < 0.05$). C (control), AC (recovered with control), ARB (recovered with control plus 5% of rice bran).

Table III
Cecum and colon mass (g; relative - g/100 g body mass), colon length (cm; relative - cm/100 g body mass), excreted dry feces mass (g), fecal nitrogen (% in the total of dry feces) of previously malnourished rats and treated for 21 days with diet C, AC, ARB

Variables	C (6)	AC (5)	ARB (6)	F
Cecum mass	0.35 ± 0.06	0.40 ± 0.02	0.47 ± 0.02	1.80
Relative cecum mass	0.14 ± 0.02 ^a	0.27 ± 0.03 ^b	0.29 ± 0.01 ^b	6.83
Colon mass	0.98 ± 0.05 ^a	0.81 ± 0.03 ^b	0.84 ± 0.03 ^b	6.24
Relative colon mass	0.41 ± 0.02 ^a	0.50 ± 0.03 ^b	0.52 ± 0.02 ^b	5.81
Colon length	15.74 ± 0.42 ^a	14.42 ± 0.25 ^b	14.87 ± 0.37 ^a	3.59
Relative colon length	6.58 ± 0.23 ^a	8.99 ± 0.35 ^b	9.24 ± 0.40 ^b	18.00
Excreted dry feces mass	28.06 ± 0.60 ^a	18.27 ± 1.81 ^b	21.18 ± 1.30 ^b	15.68
Fecal nitrogen	0.72 ± 0.02 ^a	0.51 ± 0.05 ^b	0.58 ± 0.04 ^b	9.16

The values are expressed as mean ± SEM. The numbers in parenthesis correspond to the numbers of rats used by each group. Means with a different superscript letters were significantly different (Tukey HSD test; $p < 0.05$). C (control), AC (recovered with control), ARB (recovered with control plus 5% rice bran).

group. The excreted dry feces mass and the fecal nitrogen of the recovered groups were significantly lower than in the control group (table III).

The protein energy malnutrition did not alter the crypt's depth and the width of the mucosa plus submucosa in the proximal colon. However these parameters in the distal colon of the aprotic group were respectively 16% and 18% lower than the control group. On the other hand, in the aprotic group, the external muscularis and the width of the proximal wall were respectively 57% and 21% higher than that of the control group. These parameters on the distal colon were respectively 26% and 20% lower in the aprotic group, compared to the control group (table IV).

After the recovery period, the crypt's depth of the distal colon in group ARB was 23% higher than in the control group. The other parameters were not different between the groups (table V).

Discussion

In this study, recently weaned rats treated with an aprotic diet for 12 days showed significant reduction

in food intake and body mass. Because the aprotic diet is unbalanced, even being isocaloric to the control diet, it induced hypophagia and consequently reduced caloric intake. Similar results were also described by others^{4,15-17}. According to the investigation, the food intake depends on the concentration of protein in the diets. Adult animals treated with a 2% protein diet severely reduced food intake¹⁷.

During the recovery period there were no differences in the food intake and body mass between the previously malnourished and in the groups treated with the control diet and the control diet plus 5% of rice bran, both diets had similar effects in the animal's nutritional recovery. The relative food intake of the previously malnourished groups was higher than in the control group.

The focus of this work was to study the effect of malnutrition and supplementation with rice bran during nutritional recovery on the development of the large intestine.

The length of colon and absolute mass of the cecum and colon, were reduced by the aprotic diet, agreeing with previous results⁴ that observed the reduction in the large intestine's mass in adult rats treated with an aprotic diet for 12 days. In relative value, the ceco's mass

Table IV
Crypt's depth (μm), width of the mucosa plus the submucosa (μm), external muscularis (μm) and wall width (μm), of the distal and proximal colon of recently weaned rats after 12 days of control and aprotic diets

Variables	Proximal		Distal	
	Control	Aprotic	Control	Aprotic
Crypt's depth	155.40 ± 9.96	144.86 ± 12.83	176.62 ± 6.74 ^a	148.91 ± 2.62 ^b
Width of the mucosa plus submucosa	248.21 ± 20.61	227.33 ± 20.31	274.17 ± 11.94 ^a	224.51 ± 9.12 ^b
External muscularis	105.05 ± 13.45 ^a	243.00 ± 10.4 ^b	92.78 ± 6.79 ^a	68.36 ± 7.18 ^b
Wall width	353.27 ± 14.33 ^a	448.92 ± 19.93 ^b	366.95 ± 16.56 ^a	292.87 ± 12.82 ^b

The values are expressed as mean ± SEM. The number of rats in the control group was 5 and the aprotic group 4. Means with a different superscript letters were significantly different (Students independent t test; $p < 0.05$ related to control group).

Table V
Crypt's depth (μm), width of the mucosa plus the submucosa (μm), external muscularis (μm) and wall width (μm), of the distal and proximal colon of previously malnourished rats and treated for 21 days with diet C, AC, ARB

Variables	C (6)	AC (5)	ARB (5)	F
Proximal				
Crypt's depth	131.03 $\pm$ 3.89	149.54 $\pm$ 3.23	148.79 $\pm$ 9.42	3.29
Width of the mucosa plus submucosa	192.15 $\pm$ 8.84	230.77 $\pm$ 14.32	208.02 $\pm$ 13.34	2.65
External muscularis	119.04 $\pm$ 17.94	144.29 $\pm$ 26.35	160.95 $\pm$ 11.50	0.29
Wall width	311.19 $\pm$ 19.95	396.70 $\pm$ 30.74	368.97 $\pm$ 19.00	3.49
Distal				
Crypt's depth	155.91 $\pm$ 5.82 ^a	183.26 $\pm$ 9.78 ^a	203.89 $\pm$ 7.75 ^b	9.30
Width of the mucosa plus submucosa	270.95 $\pm$ 8.55	277.83 $\pm$ 15.05	308.54 $\pm$ 12.45	2.74
External muscularis	119.63 $\pm$ 10.08	107.27 $\pm$ 19.98	118.96 $\pm$ 12.55	0.22
Wall width	390.58 $\pm$ 11.90	385.10 $\pm$ 19.24	427.50 $\pm$ 23.78	1.43

The values are expressed as mean $\pm$ SEM. The numbers in parenthesis correspond to the numbers of rats in each group. Means with a different superscript letters were significantly different (Tukey HSD test; $p < 0.05$).

C (control), AC (recovered with control), ARB (recovered with control plus 5% rice bran).

and the length of the colon were higher, while the colon mass did not differ from that of the control group. The largest length of the colon could be due to its reduction in diameter, because its relative mass did not differ from the control group. Other authors have shown that pre- and post-natal malnutrition altered the colon, with mass reduction, length, diameter, mucosa mass and protein concentration and DNA, making the colonic mucosa hypoplastic, besides reducing the width of the mucosa and the crypt's depth¹.

Several factors can have contributed for the alterations observed in the colon during malnutrition. The deficit of nutrients and the reduction in fecal volume could be factors that compromise the development of the large intestine. The luminal nutrients contribute up to 70% as energy substrate to colon's mucosa¹⁸. Fasting and chronic malnutrition reduces the luminal substrate oxidation and the production of intermediate metabolites present in the colonic mucosa such as, glucose, glutamine, n-butyrate and β -hidroxibutirate².

Elevation in the plasma glyocorticoides concentrations, registered in animals that received aprotic or hypoproteic diet^{19,20} also could have contributed to the compromising of the cecum and colon development, observed in our study. In addition, the increase of plasma glyocorticoides concentration reduced the DNA syntheses in colonocytes²¹.

Despite the smaller quantity of feces observed in AC and ARB rats, the diets used for the recovery were effective in completely restoring the cecum mass. The oral administration of a non metabolized residue after intestinal fasting resulted in the increase of cecum mass, area surface, DNA and protein content, suggesting hyperplasia²².

Comparing the colon mass in the animals with 12 days after weaned and the colon mass after the recovery period we see that the increment in the colon mass was

higher in the recovery groups (around 300%) compared to the control group (approximately 27%), although the colon mass remained significantly lower than in the control group. This shows that during the nutritional recovery, the control diet as well as the diet supplemented with rice bran act as a powerful stimulant for the colon's development. Thus, the diet enriched with rice bran was the most effective, restoring the length of the colon making them similar to the control group.

Although the proliferation control of the gastrointestinal epithelial cells is multifactorial, the food present in the intestinal lumen is one of the main stimulants of the cell proliferation in the mucosa²³. In fact, in our study, the food intake (g/100 g body weight) by rats during the recovery period was significantly greater in those previously malnourished rats, indicating that the diet was the main factor for the development of the large intestine.

In the present study the crypt's depth and the mucosa's plus sub-mucosa's width from the proximal colon were not modified by the aprotic diet. However, the external muscularis and the wall width of the proximal colon in the aprotic group were higher than in the control group, suggesting a compensatory effect.

In the distal colon we detected a significant reduction of these parameters in rats treated with an aprotic diet in relation to the control group. This result differs from those using the same malnutrition protocol, but in adult rats⁴. This shows that malnutrition, after weaning, alters the distal colon in a more pronounced way than malnutrition in adult specimens.

In a general way, the organisms develop mechanisms to maintain the homeostasis, even in injury situation. We suggested that the proximal colon can have absorbed more nutrients than the distal colon. This could, in some way, explain the better maintenance of the proximal in relation to the distal portion in malnourished animals.

After the nutritional recovery period, all the histomorphometric alterations in the colon were reestablished, including in the crypt's depth of the distal colon of ARB rats that was even higher than in the control group. These results suggest that the colonic cell proliferation was stimulated with the rice bran. Other authors reported that the methylcellulose (insoluble fiber) and the wheat bran with high concentration of insoluble fiber, stimulated the cell proliferation in the distal colon²⁴.

Dietary poor in fibers resulted in the distal colon's atrophy, as shown by the reduction in the height of the crypt's column and lower mitotic index. The supplementation with methylcellulose and wheat bran prevented the atrophy and the type and quantity of fiber altered the cell proliferation, even when the number of crypts remains constant²⁵.

The more fermentable fibers are modified in the proximal large intestine, where the short chain fatty acids, after been formed, are rapidly absorbed. However, the insoluble fibers are more fermentable in the distal colon, where there is a higher chance of the occurrence of colon cancer. Thus, these fibers could have a protective effect against colon cancer²⁶.

In some studies it was suggested that the trophic effect of short chain fatty acids is not limited to the colon's mucosa, occurring in a transmural way all over the colonic cellular wall. In the mucosa, occurs an increase in the cell proliferation as well as in the surface area and the short chain fatty acids can also serve as energy source to the submucosa cells and the muscularis propria²⁷.

Our results show that the treatment with an aprotic diet after weaning reduced the development of the cecum and colon. The treatment with a control diet or a control diet enriched with 5% rice bran was effective in restoring the development of the large intestine in malnourished rats. This beneficial effect was more pronounced, especially in the distal colon, with the addition of rice bran in the diet.

Acknowledgements

The authors wish to thank Prof.^a Dr.^a Silvia and Prof.^a Dr.^a Francy Patricio for histological examination.

References

1. Firmansyah A, Suwandito L, Penn D, Lebenthal E. Biochemical and morphological changes in the digestive tract of rats after prenatal and postnatal malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1989a; 50:261-8.
2. Firmansyah A, Penn D, Lebenthal E. Isolated colonocyte metabolism of glucose, glutamine, n-butyrate, and β -hydroxybutyrate in malnutrition. *Gastroenterology* 1989b; 97:622-9.
3. Patrício FRS, Nóbrega FJ, Tonete SSQ. Desnutrição intra-uterina em diferentes períodos de gestação em ratas: estudo do intestino delgado proximal ao nascimento e durante a recuperação nutricional. *Rev Paul Ped* 1984; 43-52.
4. Dock DB, Aguilar-Nascimento JE, Latorraca MQ. Probiotics enhance the recovery of gut atrophy in experimental malnutrition. *Biocell* 2004; 28(2):143-50.
5. Kapadia SA, Raimundo AH, Grimble GK, Aimer P, Silk DB. Influence of three different fiber-supplemented enteral diets on bowel function and short-chain fatty acid production. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19(1):63-8.
6. Kay RM, Strasberg SM. Origin, chemistry, physiological effects and clinical importance of dietary fibre. *Clin Invest Med* 1978; 1(1):9-24.
7. Vahouny GV, Satchithanandam S, Chen I, Tepper SA, Kritchevsky D, Lightfoot FG, Cassidy MM. Dietary fiber and intestinal adaptation: effects on lipid absorption and lymphatic transport in the rat. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(2):201-6.
8. Burton-Freeman B. Dietary fiber and energy regulation. *J Nutr* 2000; 130(2S Supl.):272S-275S.
9. Aguilar-Nascimento JE, Franca-da-Silva LR, De-Oliveira AF, Gomes-da-Silva MH. Enhanced mucosal re-epithelialization induced by short chain fatty acids in experimental colitis. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(8):961-6.
10. Fukunaga T, Sasaki M, Araki Y, Okamoto T, Yasuoka T. Effects of the soluble fibre pectin on intestinal cell proliferation, fecal short chain fatty acid production and microbial population. *Digestion* 2003; 67:42-9.
11. Sengupta S, Tang Choong-Leong, Wong CSM, Tjandra JJ, Gibson PR. Colonic epithelial atrophy induced by a fibre-free diet in rats is reversed by minimal amounts of luminal butyrate, but only in the short term. *ANZ J Surg* 2002; 72:871-6.
12. Gestel G, Besançon P, Rouanet JM. Comparative Evaluation of the effects of two different forms of dietary fibre (Rice bran vs wheat bran) on rat colonic mucosa and faecal microflora. *Ann Nutr Metab* 1994; 38:249-56.
13. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* 1993; 123(11):1939-51.
14. Association Official Analytical Chemists. Official Methods of Analysis. 16 ed. Arlington: AOAC 1995.
15. Peng YS, Meliza LL, Vavich MG, Kemmerer AR. Changes in food intake and nitrogen metabolism of rats while adapting to a low or high protein diet. *J Nutr* 1974; 104:1008-17.
16. White BD, Porter MH, Martin RJ. Protein selection, food intake, and body composition in response to the amount of dietary protein. *Physiol Behav* 2000; 69:383-9.
17. Du F, Higginbotham DA, White BD. Food intake, energy balance and serum leptin concentrations in rats fed low-protein diets. *J Nutr* 2000; 130:514-21.
18. Roediger WE. Metabolic basis of starvation diarrhoea: implications for treatment. *Lancet* 1986; 1:1082-4.
19. Lunn PG & Austin S. Differences in nitrogen metabolism between protein-deficient and energy-deficient rats with similarly restricted growth rates. *Ann Nutr Metab* 1983; 27(3):242-51.
20. Jacobson L. CRH and NPY are not decreased in hypophagic, protein-deprived rats. *Peptides* 2000; 21(10):1487-93.
21. Butts JP, De Meyer R, Kolanowski J. Ontogeny of cell proliferation and DNA synthesis in rat colon: role of glucocorticoids. *Am J Physiol* 1983; 244(5):G469-74.
22. Ryan GP, Dudrick SJ, Copeland EM, Johnson LR. Effects of various diets on colonic growth in rats. *Gastroenterology* 1979; 77:658-63.
23. Chaudhary M, Mandir N, FitzGerald AJ, Howard JK, Lord GM, Ghatei MA, Bloom SR, Goodlad RA. Starvation, Leptin and Epithelial Cell Proliferation in the Gastrointestinal Tract of the Mouse. *Digestion* 2000; 61:223-9.
24. Folino M, McIntyre A, Young GP. Dietary fibers differ in their effects on large bowel epithelial proliferation and fecal fermentation-dependent events in rats. *J Nutr* 1995; 125:1521-8.
25. Wong CSM & Gibson PR. The trophic effect of dietary fibre is not associated with a change in total crypt number in the distal colon of rats. *Carcinogenesis* 2003; 24(2):343-8.
26. McIntyre A, Young GP, Taranto T, Gibson PR, Ward PB. Different fibers have different regional effects on luminal contents of rat colon. *Gastroenterology* 1991; 101:1274-81.
27. Kissmeyer-Nielsen P, Mortensen FV, Laurberg S, Hessov I. Transmural trophic effect of short chain fatty acid infusions on atrophic, defunctioned rat colon. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(9):946-51.

Original

Hábitos alimentarios y su relación con los conocimientos, respecto al concepto de dieta equilibrada, de un colectivo de mujeres jóvenes con sobrepeso/obesidad

E. Rodríguez-Rodríguez, J. M. Perea, L. M. Bermejo, L. Marín-Arias, A. M. López-Sobaler y R. M. Ortega

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

Resumen

Objetivo: Conocer los hábitos de alimentación de una población de mujeres con sobrepeso/obesidad y sus conocimientos sobre el concepto de alimentación correcta para poder diseñar campañas de educación nutricional dirigidas a este colectivo.

Material y métodos: Se ha estudiado un colectivo de 67 mujeres de 20 a 35 años y con Índice de Masa Corporal entre 24 y 35 kg/m², que fueron interrogados sobre su frecuencia de consumo de alimentos, junto con la que consideraban correcta para lograr una alimentación equilibrada.

Resultados: Las mujeres estudiadas consumían con mayor frecuencia aceites (4,3 ± 4,5 veces/semana) y dulces (2,5 ± 3,6 veces/semana) y menos veces agua (-19,1 ± 22,7 veces/semana), verduras (-4,3 ± 5,7 veces/semana), frutas (-3,7 ± 6,2 veces/semana), legumbres (-1,3 ± 2,0 veces/semana) y pescado (-2,2 ± 3,7 veces/semana) de lo que creían que debían consumir. Al comparar lo que declaran consumir con lo marcado como consumo mínimo aconsejable para los diferentes grupos de alimentos, se comprueba que es necesario aumentar el consumo de cereales y legumbres, el de frutas y verduras y, en menor medida el de pescados y huevos.

Conclusiones: Ante los hábitos alimentarios incorrectos observados en la población con sobrepeso/obesidad, sería conveniente realizar campañas de educación nutricional. Con esta educación se podría mejorar la dieta de toda la población y se evitaría, en muchos casos, la aparición de sobrepeso y obesidad. Además, en los casos en los que ya estuviera presente dicha patología, se evitaría el seguimiento de pautas que suelen ser perjudiciales para la salud y también para el control de peso.

(Nutr Hosp. 2007;22:648-60)

Palabras clave: *Conocimientos. Hábitos alimentarios. Mujeres. Jóvenes. Sobrepeso/obesidad.*

Correspondence: Rosa M. Ortega.
Departamento de Nutrición.
Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense.
28040 Madrid
E-mail: rortega@farm.ucm.es

Recibido: 6-V-2007.
Aceptado: 9-VIII-2007.

DIETARY HABITS AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE KNOWLEDGE ON THE CONCEPT OF A BALANCED DIET IN A GROUP OF YOUNG WOMEN WITH OVERWEIGHT/OBESITY

Abstract

Objective: To know the dietary habits of a population of women with overweight/obesity and their knowledge on the concept of proper feeding in order to design nutrition educational campaigns focused on this population.

Materials and methods: A group of 67 women, aged 20 to 35 years with body mass index 24-35 kg/m² were asked about their frequency of food intake and what they thought to be correct to achieve a balanced diet.

Results: Studied women more frequently consumed oils (4.3 ± 4.5 times/week) and sweets (2.5 ± 3.6 times/week) and less frequently water (-19.1 ± 22.7 times/week), vegetables (-4.3 ± 5.7 times/week), fruits (-3.7 ± 6.2 times/week), legumes (-1.3 ± 2.0 times/week) and fish (-2.2 ± 3.7 times/week) than what they thought they should consume. When comparing what they declare to consume to what has been established as minimal recommended intake for the different groups of foods it is observed that the intake of grains and legumes, fruits and vegetables, and slightly less that of fish and eggs, should be increased.

Conclusions: given the incorrect dietary habits observed in a population of women with overweight/obesity, it should be convenient to carry out nutrition educational campaigns. This education could help improve the diet of all the population and the occurrence of overweight and obesity could be prevented in many cases. Besides, in those cases in which the pathology is already present, this could prevent following regimens that are harmful for the health and for weight management.

(Nutr Hosp. 2007;22:654-60)

Key words: *Knowledge. Dietary habits. Women. Young. Overweight/obesity.*

Introducción

Las mujeres jóvenes son el grupo de población que más preocupación manifiesta con respecto a su peso corporal¹, siendo mayor esta preocupación en las que presentan sobrepeso/obesidad^{1,2}.

Un elevado porcentaje de mujeres de este grupo de edad suelen seguir pautas encaminadas a la pérdida de peso, tendencia que no sólo se da en mujeres con sobrepeso/obesidad, sino también en las de peso normal o incluso bajo^{1,3}. Sin embargo, existe un gran desconocimiento en cuanto a las pautas más adecuadas para conseguir este objetivo⁴, siendo las mujeres con sobrepeso/obesidad las que siguen, con más frecuencia, comportamientos para controlar su peso extremos y poco saludables^{3,5,6}.

Las mujeres con sobrepeso/obesidad presentan, habitualmente, unos hábitos alimentarios menos adecuados que las de peso normal, lo que puede contribuir a su peor control de peso y puede deberse a un desconocimiento sobre lo que es una alimentación correcta o a un intento por perder peso a toda costa⁷⁻⁹. En este sentido existe la posibilidad de que una aproximación de la alimentación a la recomendada tenga repercusiones no sólo en la mejora nutricional, sino, incluso, en el control de peso y lucha contra la obesidad^{10,11}.

Por ello, el objeto de nuestro estudio fue conocer los hábitos de alimentación de una población de mujeres con sobrepeso/obesidad y sus conocimientos sobre el concepto de alimentación correcta para poder utilizar esta información en el diseño de campañas de educación nutricional dirigidas a este colectivo.

Material y métodos

Sujetos

Se ha estudiado un colectivo de 67 jóvenes de sexo femenino, de 20 a 35 años ($27,8 \pm 4,6$, $X \pm DS$), estudiantes universitarias en su mayor parte, interesadas en participar en un estudio sobre "Valoración de la situación nutricional y mejora en el control del peso corporal".

Inicialmente las personas interesadas en el estudio eran entrevistadas por teléfono con el fin de asegurar un mayor cumplimiento de los criterios de inclusión en el estudio y que eran:

- Ser mujer.
- Con edad comprendida entre 20 y 35 años.
- Tener un Índice de Masa Corporal entre 24 y 35 kg/m².
- No haber dejado de fumar en los dos meses previos al estudio (en el caso de las ex fumadoras).
- No padecer enfermedades que puedan interferir con los resultados del estudio como enfermedades endocrinas (diabetes, hipertiroidismo, metabolopatías), ni hipertrigliceridemia, intolerancia a

la lactosa, intolerancia al gluten (celiaquía), alergias, o intolerancias a algún alimento en especial (cereales, frutas y leche...).

- No estar participando en un programa de pérdida de peso en el momento de iniciar el estudio
- No haber perdido más de 4,5 kg en los dos meses previos al estudio.
- No perder/ganar más de 3 kg entre la primera entrevista y el comienzo de la intervención.
- Tener un ciclo menstrual regular.
- No tomar más de 2 bebidas alcohólicas al día.
- No estar embarazada o en periodo de lactancia.

Aquellas personas interesadas en participar y que declaraban cumplir los criterios de inclusión en el estudio, eran citadas por primera vez en el Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia (UCM), donde se comprobaba si cumplían todos los requisitos necesarios. En el caso de cumplirlos, se les informaba del objeto del estudio y del número y tipo de entrevistas y pruebas previstas. Posteriormente las mujeres interesadas firmaron un consentimiento informado de participación en la investigación de acuerdo con las normas del Comité Ético de la Facultad de Farmacia (UCM).

En total se interesaron por participar en el estudio 193 mujeres. Las excluidas fueron 114, siendo 67 las que iniciaron la investigación y 57 las que lo concluyeron.

Cuestionarios aplicados

Las mujeres que iniciaron la investigación respondieron a un cuestionario en el que tenían que indicar diversos datos personales y antropométricos (edad, peso, talla, consumo de tabaco), así como datos sanitarios (padecimiento de patologías y utilización de fármacos).

También se les preguntó por la frecuencia de consumo habitual y la considerada conveniente (en ambos casos podían dar la respuesta en veces/día, veces/semana o veces/mes) en relación con diferentes alimentos: cereales, legumbres, frutas, verduras, carnes, pescados, huevos, lácteos, grasas, dulces, bebidas alcohólicas y agua.

Como frecuencia de consumo de alimentos aconsejada se ha establecido la marcada en el Rombo de la alimentación^{12,13}, así como las pautas de Kennedy y cols¹⁴.

Análisis estadístico

Se presentan valores medios y desviación típica (DS) para los parámetros cuantificados.

El grado de significación de las diferencias entre medias se estableció mediante el test de la "t" de Student y, en los casos en los que la distribución de

Tabla I
Consumo real y considerado correcto de alimentos y diferencia entre ambos (veces/semana)

	<i>Consumo declarado como habitual</i>	<i>Consumo considerado correcto</i>	<i>Diferencia consumo real y considerado correcto</i>
Cereales + legumbres	15,7 ± 7,2	15,7 ± 7,3	-0,01 ± 7,27
Cereales	14,4 ± 7,1	13,1 ± 6,9	1,3 ± 6,9
Legumbres	1,2 ± 0,8	2,6 ± 2,0	-1,3 ± 2,0***
Frutas + verduras	15,4 ± 7,3	23,4 ± 7,6	-7,8 ± 8,5***
Frutas	8,2 ± 6,6	11,9 ± 6,1	-3,7 ± 6,2***
Verduras	7,2 ± 3,4	11,5 ± 4,4	-4,3 ± 5,7***
Carnes + pescados + huevos	8,8 ± 3,7	10,9 ± 8,7	-2,0 ± 8,8
Carnes	4,1 ± 2,2	3,5 ± 2,9	0,6 ± 3,0
Pescados	2,3 ± 1,7	4,5 ± 3,5	-2,2 ± 3,7***
Huevos	2,5 ± 1,6	2,9 ± 2,7	-0,4 ± 3,1
Lácteos	15,4 ± 6,2	14,8 ± 4,5	0,6 ± 5,9
Grasas	12,9 ± 4,3	8,7 ± 4,1	4,3 ± 4,5***
Dulces	4,2 ± 4,6	1,7 ± 2,5	2,5 ± 3,6***
Bebidas alcohólicas	1,2 ± 1,9	1,4 ± 2,6	-0,4 ± 2,7
Agua	40,9 ± 23,8	60,3 ± 18,6	-19,1 ± 22,7***

***p < 0,001.

resultados fue no homogénea, se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas como el test de Mann-Whitney. Para el cálculo estadístico de contraste de las diferencias entre proporciones, se utilizó una aproximación de la distribución binomial a la normal, usando la corrección de continuidad. Por último, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para conocer si existía asociación entre diferentes variables. Se consideran significativas las diferencias con $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el estudio participaron 67 mujeres con un Índice de Masa Corporal (IMC) de $28,3 \pm 3,2$ kg/m². Un 79% declaró haber realizado algún régimen para perder peso con anterioridad. En concreto, un 87% lo había hecho por decisión propia, un 9% por prescripción médica y un 4% por otras razones.

Al estudiar el consumo de alimentos declarado como habitual y el que consideran conveniente, observamos que las mujeres del estudio consumían más grasas ($4,3 \pm 4,5$ veces/semana) y dulces ($2,5 \pm 3,6$ veces/semana) de lo que creían que debían consumir y menos agua ($-19,1 \pm 22,7$ veces/semana), verduras ($-4,3 \pm 5,7$ veces/semana), frutas ($-3,7 \pm 6,2$ veces/semana), legumbres ($-1,3 \pm 2,0$ veces/semana) y pescado ($-2,2 \pm 3,7$ veces/semana) de lo que creían correcto (tabla I).

Al comparar lo que declaran consumir con lo marcado como consumo mínimo aconsejable para los diferentes grupos de alimentos¹³, se comprueba que es necesario aumentar el consumo de cereales y

legumbres (3,8 veces/día adicionales como mínimo), el de frutas y verduras (2,8 veces/día adicionales como mínimo) y el de carnes, pescados y huevos (0,7 veces/día adicionales como mínimo), pero aumentando especialmente el consumo de pescados y huevos, dado que el de carne es de $0,6 \pm 0,3$ veces/día, mientras que el de pescados es de $0,3 \pm 0,2$ veces/día y el de huevos $0,4 \pm 0,2$ veces/día (tabla II). Si se considera como consumo aconsejable el marcado por Kennedy y cols.¹⁴, que establecen las raciones a tomar para cada grupo de alimentos en función del gasto energético de cada individuo, también se comprueba que es necesario aumentar el consumo de cereales (6,6 veces/día adicionales como mínimo), verduras (3 veces/día adicionales como mínimo), frutas (1,9 veces/día como mínimo), y el de carnes, pescados, huevos y legumbres (1 vez/día adicionales como mínimo) (tabla III). Teniendo en cuenta el consumo aconsejado por Kennedy¹⁴ para carnes, pescados, huevos y legumbres (2,4 dividido por 4 tipos de alimentos es 0,6 para cada uno de ellos), se comprueba que el consumo de carne ($0,6 \pm 0,3$ veces/día) y legumbres ($0,6 \pm 0,2$ veces/día) es adecuado, pero resulta bajo de pescados ($0,3 \pm 0,2$ veces/día) y huevos ($0,4 \pm 0,2$).

También se constata un alejamiento entre el consumo que consideran correcto y el marcado como aconsejable¹³ (tabla IV). Destaca el desconocimiento en relación con el consumo de cereales y legumbres, ya que consideran que hay que tomar 3,8 raciones menos al día de lo que esta recomendado y para las verduras, de las que consideran que hay que tomar 1,4 raciones/día menos de lo que realmente se aconseja (tabla IV).

Tabla II
Consumo declarado como habitual de alimentos y diferencia con lo recomendado (veces/día)

	Consumo declarado como habitual	Mínimo recomendado ^{12,13}	Diferencia entre lo recomendado y lo consumido
Cereales + legumbres	2,3 ± 1,0	6	3,8 ± 1,0***
Frutas + verduras	2,2 ± 1,0	5	2,8 ± 1,0***
Frutas	1,2 ± 1,0	2	0,8 ± 1,0***
Verduras	1,0 ± 0,5	3	2,0 ± 0,5***
Carnes + pescados + huevos	1,3 ± 0,5	2	0,7 ± 0,5***
Lácteos	2,2 ± 0,9	2	-0,2 ± 1,0

***p < 0,001.

Discusión

El seguimiento de pautas encaminadas a la pérdida de peso es muy frecuente en la población que presenta sobrepeso/obesidad^{1,3,6}. Así, en nuestro estudio, un elevado porcentaje de mujeres declaró haber seguido algún tipo de dieta con anterioridad, en la mayoría de los casos por decisión propia. Sin embargo, este tipo de dietas suelen ser inadecuadas debido al gran desconocimiento que suele existir en la población respecto a las características de una alimentación correcta⁴, lo que puede conducir al padecimiento de deficiencias en vitaminas y minerales, desequilibrios nutricionales y diferentes efectos adversos sobre la salud^{11,15-17}.

Algunos estudios ponen de relieve que los colectivos con sobrepeso/obesidad tienen dietas más desequilibradas, con mayor desajuste en el perfil calórico, pues toman más cantidad de grasas y menor proporción de hidratos de carbono y fibra, fundamentalmente por su menor consumo de cereales, frutas y verduras, respecto a las personas de peso normal^{7-9,18-22}. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el colectivo estudiado, en el que no se alcanzó a consumir las raciones mínimas recomendadas para cereales y legumbres ni para frutas y verduras (tablas I, II y III).

El bajo consumo de cereales (tablas I, II y III), y el considerar correcto este consumo (tabla I), favorece que los cereales sean alimentos frecuentemente restringidos en las dietas de control de peso⁴. De hecho,

todas las mujeres consumieron menos de 6 raciones de cereales y legumbres al día y ninguna reconoció como conveniente esa recomendación. Este valor es similar al encontrado en un estudio realizado en jóvenes universitarios²³, en el que sólo el 0,6% declaraba 6 veces/día como el mínimo recomendado para el grupo de cereales y legumbres.

Lejos de estas creencias, existen numerosos estudios que han puesto de manifiesto que aumentar el consumo de cereales y disminuir el de grasa es una medida útil para controlar el peso corporal, lo que además, ayudaría a aproximar la dieta a las pautas recomendadas²⁴⁻²⁹, mejorando su perfil calórico y el aporte en relación con diferentes nutrientes³⁰⁻³³.

Igual que se ha constatado en estudios realizados en adolescentes con sobrepeso, en los que se registró un bajo consumo de frutas y verduras^{6,9}, en nuestro colectivo el consumo de estos alimentos fue inferior al considerado como adecuado y al mínimo recomendado (tablas I, II y III).

Al analizar las diferencias de hábitos o de percepción respecto al consumo correcto (para los diferentes alimentos) por parte de las mujeres estudiadas, se comprueba que cuanto mayor era el IMC de las mujeres, más verdura pensaban que se debía tomar ($r = 0,3068$; $p < 0,05$). Sin embargo, no se encontró que las mujeres con un mayor IMC consumieran más cantidad de estos alimentos. Aunque si tenían un mayor conocimiento sobre la cantidad de frutas y verduras que se deben consumir, lo que puede deberse a

Tabla III
Consumo declarado como habitual de alimentos y diferencia con lo recomendado por Kennedy (veces/día)¹⁴

	Consumo declarado como habitual	Recomendado según ingesta energética ¹⁴	Diferencia entre lo recomendado y lo consumido
Cereales	2,0 ± 1,0	8,5 ± 1,6	6,6 ± 2,1***
Frutas	1,2 ± 1,0	3 ± 0,7	1,9 ± 1,2***
Verduras	1,0 ± 0,5	4 ± 0,7	3,0 ± 0,9***
Carnes + pescados + huevos + legumbres	1,4 ± 0,5	2,4 ± 0,3	1,0 ± 0,6***
Lácteos	2,2 ± 0,9	2	-0,2 ± 0,9

***p < 0,001.

Tabla IV
Consumo considerado correcto de alimentos y diferencia con lo recomendado (veces/día)

	<i>Considerado correcto</i>	<i>Mínimo recomendado^{12,13}</i>	<i>Diferencia considerado correcto y recomendado</i>
Cereales + legumbres	2,2 ± 1,0	6	3,8 ± 1,0***
Frutas + verduras	3,3 ± 1,1	5	1,7 ± 1,1***
Frutas	1,7 ± 0,9	2	0,3 ± 0,9***
Verduras	1,7 ± 0,6	3	1,4 ± 0,6***
Carnes + pescados + huevos	1,6 ± 1,2	2	0,4 ± 1,2***
Lácteos	2,1 ± 0,6	2	-0,1 ± 0,6

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

haber realizado con mayor frecuencia dietas encaminadas a la pérdida de peso, en las que es frecuente recomendar un aumento en el consumo de frutas y verduras. En este sentido observamos que las mujeres que habían seguido alguna vez un régimen por preinscripción médica creían que había que tomar más frutas (2,6 ± 0,5 veces/día) que aquellas que habían seguido dietas por decisión propia (1,6 ± 0,8 veces/día) (p < 0,05). Además, comprobamos que las mujeres con un IMC mayor o igual a 27 kg/m² (que es considerado como preobesidad por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad)³⁴, habían seguido dietas con más frecuencia que las que tenían un IMC inferior a 27 kg/m² (63,5% frente a un 36,5%; p < 0,01).

A pesar de que la población tiene una mayor conciencia de la importancia en la alimentación de las frutas y las verduras con respecto a otros alimentos, como los cereales, y asocian su consumo con un mejor control de peso corporal²³, su consumo en nuestro estudio fue muy bajo. Esto que puede deberse al desagrado de las mujeres jóvenes con respecto al consumo de frutas y verduras, tal y como ha sido constatado en algunos estudios^{35,36}.

También era menor lo que creían que se debía tomar de raciones de frutas y verduras al compararlo con las raciones que en realidad se recomiendan, siendo mayor el alejamiento para las verduras que para las frutas (tabla IV). En este sentido, únicamente el 7,1% de las mujeres consideraban como adecuado tomar 5 o más raciones al día. Este resultado es algo inferior al obtenido en un estudio realizado en jóvenes universitarios²³, en el que el 14,1% reconocía 5 veces/día como el mínimo recomendado.

Se ha detectado en algunos colectivos una creencia sobre la conveniencia de la restricción de carnes y huevos con el fin de perder peso corporal^{1,37}. Esta puede ser una de las razones por las que no se alcanzó el consumo mínimo de raciones de carnes, pescados y huevos (tablas II y III) y por las que se podía pensar que su consumo debía ser más bajo de lo que realmente está establecido (tabla IV), en concreto, sólo un 15,8% creía que era adecuado consumir 2 raciones al día como mínimo para este grupo de alimentos.

Sin embargo, algunos estudios han comprobado que el consumo elevado de carnes, aves y pescados está relacionado con un exceso de peso^{38,39}. Coincidiendo con esto, en nuestro estudio encontramos que las mujeres con un IMC mayor o igual a 27 kg/m², consumían más cantidad de carnes, pescados y huevos al día (1,4 ± 0,6 veces/día) que las que tenían un IMC inferior a 27 kg/m² (1,1 ± 0,4 veces/día) (p < 0,05). De hecho las mujeres que tienen un consumo de carne superior al P₅₀ (0,6 raciones/día), tenían un IMC mayor (29,0 ± 3,2 kg/m²) que las que tomaban menos carne, cuyo IMC era de 27,2 ± 2,9 kg/m², sin que se encuentren diferencias similares considerando el pescado o los huevos. Las mujeres estudiadas se exceden sobre todo en el consumo de carne y creen que habría que tomar más pescado (respecto a carne y huevos) (tabla I).

El consumo elevado de grasas y dulces se ha relacionado con el padecimiento de sobrepeso y obesidad^{7,9,18,19,21,22} y se debe evitar en las pautas encaminadas a la pérdida de peso. Las mujeres del estudio mostraron un consumo elevado, ya que se recomienda un consumo moderado¹³. Sin embargo, eran conscientes de este hecho ya que sabían que estaban tomando más de lo que creían conveniente (tabla I). Este resultado coincide con otros en los que se encontró que los dulces y las grasas eran alimentos que se evitaba consumir para perder peso^{4,5,37}.

Por último, aunque se recomienda, en general, beber como mínimo un litro de agua al día⁴⁰, las mujeres del estudio no alcanzaban dicha cantidad y eran conscientes de que tomaban menos de lo que creían conveniente (tabla I). De hecho, en el control de peso el consumo de agua es muy importante ya que mejora la hidratación corporal, facilita la eliminación de residuos y disminuye la sensación de hambre⁴¹.

Aunque el conocimiento no siempre condiciona el hábito⁴², en el presente estudio se comprueba que las mujeres que señalaban como conveniente tomar 4 o más raciones de cereales y legumbres por día (6,9%), presentaban un consumo superior (3,4 ± 1,4 veces/día) para estos alimentos que las que consideraban como conveniente tomar menos de 4 raciones (2,0 ± 0,9 veces/día) (p < 0,01), por lo que el conocimiento puede ser el primer paso para mejorar la dieta.

Para las frutas y verduras también se observa que las mujeres que señalaban como conveniente tomar 5 o más raciones de frutas y verduras (7,1%), presentaban un consumo superior de estos alimentos ($3,5 \pm 0,6$ veces/día) que las que consideraban conveniente tomar menos de 5 raciones ($2,1 \pm 1,0$ veces/día) ($p < 0,05$).

Ante los hábitos alimentarios incorrectos observados en la población con sobrepeso/obesidad, sería conveniente realizar campañas de educación nutricional. Con esta educación se podría mejorar la dieta de toda la población y se evitaría, en muchos casos, la aparición de sobrepeso y obesidad. Además, en los casos en los que ya estuviera presente dicha patología, se evitaría el seguimiento de pautas que suelen ser perjudiciales para la salud y también para el control de peso.

Agradecimientos

Trabajo financiado por Kellogg España con un proyecto Universidad-Empresa (ref. 362/2003).

Referencias

- Ortega RM, Requejo AM, Sánchez-Muniz FJ, Quintas ME, Sánchez-Quiles B, Andrés P, Redondo MR, López-Sobaler AM. Concern about nutrition and its relation to the food habits of a group of young university students from Madrid (Spain). *Z Ernahrungswiss* 1997; 36(1):16-22.
- Sherwood NE, Harnack L, Story M. Weight-loss practices, nutrition beliefs, and weight-loss program preferences of urban American Indian women. *J Am Diet Assoc* 2000; 100(4):442-446.
- Neumark-Sztainer D, Story M, Hannan PJ, Perry CL, Irving LM. Weight-related concerns and behaviors among overweight and nonoverweight adolescents: implications for preventing weight-related disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(2):171-178.
- Ortega RM, Requejo AM, Quintas ME, Andrés P, Redondo MR, López-Sobaler AM. Desconocimiento sobre la regulación dieta- control de peso corporal de un grupo de jóvenes universitarios. *Nutr Clin* 1996a; 16:147-153.
- Neumark-Sztainer D, Wall M, Eisenberg ME, Story M, Hannan PJ. Overweight status and weight control behaviors in adolescents: longitudinal and secular trends from 1999 to 2004. *Prev Med* 2006; May 9 [Epub ahead of print].
- Boutelle K, Neumark-Sztainer D, Story M, Resnick M. Weight control behaviors among obese, overweight, and nonoverweight adolescents. *J Pediatr Psychol* 2002; 27(6): 531-40.
- Ortega RM, Andrés P, Requejo M, López-Sobaler AM, Redondo RM, González-Fernández M. Hábitos alimentarios e ingesta de energía y nutrientes en adolescentes con sobrepeso en comparación con los de peso normal. *Ann Esp Ped* 1996b; 44(3):203-208.
- Garaulet M, Martínez A, Victoria F, Pérez-Llamas F, Ortega RM, Zamora S. Difference in dietary intake and activity level between normal-weight and overweight or obese adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(3):253-258.
- Davis JN, Hodges VA, Gillham MB. Normal-weight adults consume more fiber and fruit than their age- and height-matched overweight/obese counterparts. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(6):833-840.
- Ortega RM, López-Sobaler AM, Rodríguez Rodríguez E, Bermejo LM, García González L, López Plaza B. Response to a weight control program based on approximating the diet to its theoretical ideal. *Nutr Hosp* 2005; 20(6):393-402.
- Ortega RM, López-Sobaler AM. How justifiable is it to distort the energy profile of a diet to obtain benefits in body weight control? *Am J Clin Nutr* 2005; 82(5):1140-1141.
- Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, Redondo MR, López-Sobaler AM, Quintas E. El rombo de la alimentación. Guía útil en la planificación de dietas ajustadas a las pautas recomendadas. *Nutr Clin* 1998; 16: 35-43.
- Requejo AM, Ortega RM. El rombo de la Alimentación: nutrición correcta. Una prioridad sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1997.
- Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The healthy eating index: design and applications. *J Am Dietetic Assoc* 1995; 95:1103-1108.
- Neumark-Sztainer D, Story M, French SA. Covariations of unhealthy weight loss behaviors and other high-risk behaviors among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(3):304-308.
- Neumark-Sztainer D, Story M, Dixon LB, Murray DM. Adolescents engaging in unhealthy weight control behaviors: are they at risk for other health-compromising behaviors? *Am J Public Health* 1998; 88(6):952-955.
- Zamora S, Larqué E, Pérez F. Errores, mitos y realidades de la alimentación. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Editorial Acción Médica, pp. 512-516. Madrid, 2005.
- Alfieri M, Pomerleau J, Grace DM. A comparison of fat intake of normal weight, moderately obese and severely obese subjects. *Obes Surg* 1997; 7(1):9-15.
- Lahti-Koski M, Pietinen P, Heliovaara M, Vartiainen E. Associations of body mass index and obesity with physical activity, food choices, alcohol intake, and smoking in the 1982-1997 FINRISK Studies. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(5):809-817.
- Ortega RM, Redondo MR, Zamora MJ, López-Sobaler A, Andrés P. Eating behaviour and energy and nutrient intake in overweight/obese and normal-weight spanish elderly. *Ann Nutr Metab* 1995; 39:371-378.
- Gulliford MC, Mahabir D, Rocke B. Food insecurity, food choices, and body mass index in adults: nutrition transition in Trinidad and Tobago. *Int J Epidemiol* 2003; 32(4):508-516.
- Berteus Forslund H, Torgerson JS, Sjostrom L, Lindroos AK. Snacking frequency in relation to energy intake and food choices in obese men and women compared to a reference population. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(6):711-719.
- Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM, Navia B, Perea JM, Mena MC, Faci M, Lozano MC, Navarro AM. Conocimiento respecto a las características de una dieta equilibrada y su relación con los hábitos alimentarios de un colectivo de jóvenes universitarios. *Nutr Clin* 2000; 5:19-25.
- Ortega RM, Andrés P. Hidratos de carbono y obesidad. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:797-801.
- Lyon X-H, Di Vetta V, Milton H, Jéquier E, Schutz Y. Compliance to dietary advice directed towards increasing the carbohydrate to fat ratio of the everyday diet. *Int J Obes* 1995; 19:260-269.
- Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Quintas E, Navia B, Requejo AM. Influencia de la cantidad y tipo de carbohidratos consumidos en la regulación del peso corporal. *Rev Clin Esp* 1997b; 197:635-639.
- Ortega RM, Requejo AM, Andrés P. Influencias dietéticas y control de peso corporal. *Nutr Obes* 1999; 2:4-13.
- Kennedy ET, Bowman SA, Spence JT, Freedman M, King J. Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 411-420.
- Song WO, Chun OK, Obayashi S, Cho S, Chung CE. Is consumption of breakfast associated with body mass index in US adults? *J Am Diet Assoc* 2005; 105(9):1373-1382.
- Gibson S. Micronutrient intakes, micronutrient status and lipid profiles among young people consuming different amounts of breakfast cereals: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of Young People aged 4 to 18 years. *Public Health Nutr* 2003; 6(8):815-820.
- Ortega RM, Andrés P, López-Sobaler AM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Bermejo LM, García-González L, Basabe B. Changes in thiamine intake and blood levels in

- young, overweight/obese women following hypocaloric diets based on the increased relative consumption of cereals or vegetables. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(1):77-82.
32. Ortega RM, López-Sobaler A, Andrés P, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Bermejo LM, López-Plaza B. Changes in folate status in overweight/obese women following two different control programmes based on an increased consumption of vegetables or fortified breakfast cereals. *Brit J Nutr* 2006b; 96(4):712-718.
 33. Tucker KL, Olson B, Bakun P, Dallal GE, Selhub J, Rosenberg IH. Breakfast cereal fortified with folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ increases vitamin concentrations and reduces homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5):805-811.
 34. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:587-597.
 35. Drewnowski A, Henderson SA, Levine A, Hann C. Taste and food preferences as predictors of dietary practices in young women. *Public Health Nutr* 1999; 2(4):513-519.
 36. Kaminski LC, Henderson SA, Drewnowski A. Young women's food preferences and taste responsiveness to 6-n-propylthiouracil (PROP). *Physiol Behav* 2000; 68(5):691-697.
 37. Navia B, Ortega RM, Requejo AM, Mena MC, Perea JM, López-Sobaler AM. Influence of the desire to lose weight on food habits, and knowledge of the characteristics of a balanced diet, in a group of Madrid university students. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(Supl. 1):S90-93.
 38. Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, Gómez-Gracia E, Martínez JA, Pajares RM, Martínez-González MA. Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study 1. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2):362-70; quiz 394-395.
 39. Maskarinec G, Takata Y, Pagano I, Carlin L, Goodman MT, Le Marchand L, Nomura AM, Wilkens LR, Kolonel LN. Trends and dietary determinants of overweight and obesity in a multiethnic population. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(4):717-726.
 40. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guía de la Alimentación Saludable. Madrid, Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, 2004.
 41. Navia B, Perea JM. Dieta y control de peso corporal. En: Requejo AM y Ortega RM, eds. *Nutriguía. Manual de Nutrición Clínica en Atención Primaria*. Editorial Complutense, pp. 117-125. Madrid, 2003.
 42. Murphy AS, Youatt JP, Hoerr SL, Sawyer CA, Andrews SL. Kindergarten students' food preferences are not consistent with their knowledge of the Dietary Guidelines. *J Am Diet Assoc* 1995; 95(2):219-223.

Original

Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica

C. Sánchez¹, E. Planells¹, P. Aranda¹, A. Pérez de la Cruz², C. Asensio³, J. Mataix¹ y J. Llopis¹

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Departamento de Fisiología. Universidad de Granada.

²Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

Durante la insuficiencia renal crónica ocurren cambios metabólicos, bioquímicos y hormonales que suelen ir acompañados frecuentemente de estados de malnutrición. En pacientes en prediálisis, conocer el estado nutricional en vitaminas hidrosolubles como la tiamina, riboflavina, piridoxina, cianocobalamina y ácido fólico cobra cada vez más importancia ya que algunas de las manifestaciones de la insuficiencia renal crónica podrían deberse a la deficiencia de algunas de estas vitaminas hidrosolubles. Las rutas metabólicas en las que participan la mayoría de ellas se encuentran interrelacionadas y resulta complejo comprender de qué manera afecta individualmente la deficiencia de cada vitamina a la patología renal. Este trabajo trata de revisar no sólo este aspecto, sino también el estatus en estas vitaminas hidrosolubles que diferentes autores han encontrado en grupos de pacientes en prediálisis. Por otra parte se aborda la problemática de la elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en la insuficiencia renal crónica como principal factor de riesgo de mortalidad por patologías cardiovasculares, así como la implicación de las vitaminas objeto de esta revisión en el metabolismo de la homocisteína y por consiguiente en los niveles plasmáticos de dicho metabolito en pacientes en prediálisis.

(Nutr Hosp. 2007;22:661-71)

Palabras clave: Insuficiencia renal crónica. Prediálisis. Vitaminas. Tiamina. Riboflavina. Piridoxina. Folatos. Cianocobalamina. Homocisteína.

Vitaminas B

En la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es frecuente encontrar deficiencias o alteraciones en el metabolismo de vitaminas debido al efecto de las toxinas

VITAMIN B COMPLEX AND HOMOCYSTEINE IN CHRONIC RENAL FAILURE

Abstract

Metabolic, biochemical, and hormonal changes occur in chronic renal failure usually associated with hyponutrition states. In predialysis patients, knowing the nutritional state about water-soluble vitamins such as thiamine, riboflavin, pyridoxine, cyanocobalamin, and folic acid is becoming more and more important since some of the manifestations of chronic renal failure may be due to the deficiency of some of these water-soluble vitamins. The metabolic pathways in which most of these vitamins participate are interrelated and it is difficult to understand how the individual deficits of each vitamin affect renal pathology. This work aims at reviewing not only this issue but also the status of these water-soluble vitamins that different authors have found in groups of predialysis patients. On the other hand, the issue on the high prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic renal failure as the main mortality risk factor due to cardiovascular pathologies as well as the implication of these vitamins in the metabolism of homocysteine, and consequently in plasma levels of this metabolite in predialysis patients is reviewed.

(Nutr Hosp. 2007;22:661-71)

Key words: Chronic renal failure. Predialysis. Vitamins. Thiamine. Riboflavin. Pyridoxine. Folate. Cyanocobalamin. Homocysteine.

urémicas, restricciones dietéticas, procesos catabólicos, pérdidas durante el tratamiento de diálisis e interacciones farmacológicas.

Tiamina

La tiamina es un coenzima para la descarboxilación oxidativa de α -cetoácidos y está implicada en el metabolismo de carbohidratos. También es un coenzima para la transketolasa y forma parte de la vía de las pentosas-fosfato. Esta enzima es abundante en estructuras nerviosas mielinizadas y la reducción de su actividad puede ocasionar neuropatías periféricas como el

Correspondencia: Cristina Sánchez González.
Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos.
Universidad de Granada.
C/ Ramón y Cajal, 4.
18071 Granada.
E-mail: crissg@ugr.es

Recibido: 16-XI-2006.
Aceptado: 17-VII-2007.

beriberi. Independientemente de este efecto, se ha sugerido que la tiamina puede desempeñar un papel en la transmisión del impulso nervioso interactuando con los canales de sodio¹.

La tiamina en la IRC

En pacientes con IRC, una dieta inadecuada pobre en proteínas^{2,3} y la presencia de alteraciones metabólicas pueden contribuir a la deficiencia de tiamina y al deterioro de la actividad transketolasa eritrocitaria (ETKA).

En estudios realizados sobre el coeficiente de actividad de la transketolasa eritrocitaria en distintos grupos de pacientes con IRC², se encontró que en pacientes en prediálisis fue de $1,18 \pm 0,19$, comparado con los pacientes en diálisis, cuyo coeficiente de activación de la ETK (α -ETK) fue de $1,13 \pm 0,14$ y los pacientes con trasplante renal, con α -ETK de $1,22 \pm 0,16$. (Valores de referencia Food and Nutrition Board 1998: 1,20-1,25; deficiencia $> 1,25$).

Lonergan y cols.⁴ descubrieron un compuesto dializable en suero urémico que inhibía la actividad de la transketolasa eritrocitaria y sugirieron que sería el ácido guanidosuccínico de manera que este efecto inhibitorio sería aliviado por la diálisis. Sin embargo Kopple y cols.⁵, no encontraron relación entre la ETKA o el índice de estimulación de la ETKA y el grado de función renal, es más, encontraron en pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis, índices de activación de la transketolasa eritrocitaria normales cuando las cantidades de proteína ingeridas eran normales. Por el contrario, otros autores^{3,6,7} encontraron que entre el 6 y el 10% de los pacientes con IRC en prediálisis que mantienen una ingesta proteica insuficiente presentan deficiencia de tiamina. Otros estudios realizados por Mydlik y Derzsiova⁸ en pacientes con síndrome nefrótico pero sin insuficiencia renal crónica pusieron de manifiesto la presencia de valores eritrocitarios normales de TPP.

Raramente se han descrito manifestaciones clínicas de la deficiencia de tiamina en la IRC. El beriberi no suele manifestarse en pacientes en prediálisis. La encefalopatía de Wernicke es más frecuente en pacientes hemodializados o en diálisis peritoneal, aunque suele presentarse solo en caso de otras complicaciones de la IRC^{9,10}. Las infecciones, intervenciones quirúrgicas y la hiperglucemia pueden aumentar las necesidades de tiamina y precipitar las manifestaciones clínicas del déficit de tiamina¹.

Estudios realizados por Frank y cols., en 1999¹¹ pusieron de manifiesto los beneficios del aporte farmacológico de tiamina en este tipo de pacientes. No obstante, la ingesta recomendada de tiamina en pacientes con IRC es de 0,6-1,5 mg/día¹.

Riboflavina

Tras su entrada en la célula, la riboflavina es transformada por la acción de la flavokinasa y la

FAD sintetasa en flavin mononucleótido (FMN) y flavin adenin dinucleótido (FAD), los cofactores necesarios para muchas reacciones metabólicas de óxido-reducción, incluida la producción de energía¹.

La riboflavina en la IRC

Los estudios realizados por Mydlik y Derzsiova⁸ en pacientes con síndrome nefrótico sin insuficiencia renal, demostraron que la actividad de la EGR (glutación reductasa eritrocitaria, parámetro utilizado habitualmente para determinar el status en riboflavina) era normal en este tipo de pacientes. Marumo y cols.¹², tampoco detectaron bajos niveles de riboflavina en pacientes con IRC en prediálisis, ni siquiera en pacientes que seguían una dieta pobre en proteínas. Sin embargo, Porrini y cols.³, sí encontraron elevados índices de activación de la EGR (α -EGR) en el 8%-25% de los pacientes con IRC en prediálisis objeto de su estudio. Del mismo modo observaron, al igual que otros autores¹³⁻¹⁵, que el porcentaje de pacientes con deficiencia de riboflavina aumentaba cuando la dieta era pobre en proteínas, poniendo de manifiesto el contenido inadecuado de riboflavina en dietas pobres en proteínas.

La deficiencia de riboflavina en humanos causa vascularización corneal y dermatitis⁶. Sin embargo, no suelen aparecer manifestaciones clínicas de deficiencia de riboflavina en pacientes con IRC¹.

Hoy en día no está clara la necesidad de aportar un suplemento farmacológico de riboflavina¹², sin embargo, ya que este tratamiento es seguro, algunos autores recomiendan aportar una cantidad de riboflavina equivalente a la ingesta diaria recomendada¹.

Piridoxina

El piridoxal-5'-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5'-fosfato son las formas activas de coenzima. El PLP es sintetizado por la acción de la FMN oxidasa (flavín mononucleótido oxidasa) y es transportado unido a albúmina en plasma y a hemoglobina en eritrocitos.

Hay factores que influyen sobre los niveles de PLP plasmáticos, como la edad (los ancianos presentan niveles inferiores de plasma) y el sexo (los hombres presentan niveles superiores), el consumo de tabaco y de algunos medicamentos de uso frecuente en la IRC. La masa muscular podría justificar estas diferencias. El nivel plasmático de PLP es inversamente proporcional a la ingesta dietética de proteínas.

El PLP es coenzima de al menos cien reacciones enzimáticas, especialmente las implicadas en el metabolismo de aminoácidos y algunos lípidos. La vitamina B₆ es esencial en la gluconeogénesis, facilitando la transaminación y la fosforilación de glucógeno. Participa en la transformación de triptófano en niacina. En el metabolismo eritrocitario normal, actúa como

coenzima de la transaminasa e influye en la afinidad del O₂ por la hemoglobina. La vitamina B₆ facilita la síntesis de varios neurotransmisores y modula la acción de ciertas hormonas a través de la unión de PLP a receptores esteroides.

La piridoxina en la IRC

La IRC y la deficiencia de vitamina B₆ comparten varios rasgos comunes como la neuropatía periférica¹⁶, la anemia normocrómica, la depresión de la respuesta inmune, el aumento de riesgo de infecciones, alteraciones del sistema nervioso central, y el aumento de los niveles corporales de oxalato^{17,18}. Esto puede llevar a pensar que la deficiencia de vitamina B₆ contribuye a alguna de estas manifestaciones de la IRC. Wolfson y cols.¹⁹ investigaron en este sentido encontrando en ratas, que tras una extirpación subtotal de tejido renal para causar IRC, el grupo de ratas B₆-deficiente no mostró el mismo incremento compensatorio en la FG (filtración glomerular) que las ratas no deficientes en vitamina B₆. Esto puede argumentarse como un defecto en la hipertrofia renal adaptativa. Puesto que el PLP es un cofactor de enzimas implicados en el metabolismo de aminoácidos, es posible que la deficiencia en la vitamina B₆ contribuyera a algunas de las alteraciones en los aminoácidos descritas en la uremia. En un estudio realizado por Okada y cols.¹⁶, se demostró que en pacientes sometidos a hemodiálisis, los síntomas de neuropatía periférica mejoraban tras la administración de vitamina B₆.

En pacientes con glomerulonefritis se han encontrado bajos niveles plasmáticos de PLP, tanto en aquellos que presentaban síndrome nefrótico como en los que no, además, no parece haber correlación entre los niveles plasmáticos de PLP y de albúmina^{20,8}. La mayoría de los estudios que se han realizado en pacientes con IRC han puesto de manifiesto una deficiencia de piridoxina tanto en adultos como en niños^{14, 17, 21, 22}.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE VITAMINA B₆ EN LA IRC

La causa de la deficiencia es multifactorial. La ingesta de vitamina B₆ normalmente es insuficiente debido al seguimiento de dietas hipoproteicas³.

En 1977 Spannuth y cols.²³, describieron un aumento del aclaramiento metabólico de PLP en pacientes con IRC. Este hallazgo puede deberse a que la deficiencia de vitamina B₆ puede aumentar la velocidad de movilización de PLP plasmático debido a la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina ocasionado por el hiperparatiroidismo secundario.

El tratamiento con eritropoyetina (EPO) influye en las dosis de suplemento de vitaminas, especialmente en aquellas que participan en la eritropoyesis. Los niveles de vitamina B₆ eritrocitaria y ácido

fólico parecen disminuir significativamente debido al tratamiento con EPO²⁴. Este efecto se debe al consumo de vitamina B₆ en la síntesis de hemoglobina, mucho más intensa durante el tratamiento con EPO^{25,26}, ya que esta vitamina está implicada en la síntesis e incorporación del hierro en el grupo hemo y es un importante cofactor en la eritropoyesis.

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el suplemento con piridoxina ya que podría acumularse en exceso¹. En algunos pacientes en hemodiálisis, las dosis elevadas de piridoxina se han visto asociadas a un aumento en los niveles de colesterol⁶.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B₆ EN LA IRC

Sobre la respuesta inmune: La deficiencia de vitamina B₆ en animales de experimentación y en humanos se asocia con alteraciones en la función inmune. Estas alteraciones incluyen la reducción del número de linfocitos y granulocitos sanguíneos, el descenso en la maduración de linfocitos, la reducción de la respuesta blastogénica de los linfocitos a los estímulos mitogénicos, hipersensibilidad cutánea retardada y reducción de la producción de anticuerpos. Estos hallazgos sugieren que algunas alteraciones de la respuesta inmune en la IRC, pueden ser causadas por la deficiencia de vitamina B₆. Varios autores han demostrado que algunos de estos efectos de la deficiencia de vitamina B₆ mejoran con la administración de piridoxina HCl. Sin embargo ninguno ha demostrado que éste suplemento cause elevación de la concentración plasmática de aminoácidos¹.

Sobre el metabolismo del oxalato: La concentración plasmática de oxalato casi siempre aumenta en pacientes con IRC dializados y en prediálisis. Este aumento puede ser varias veces superior al valor normal, cercano a los niveles encontrados en la hiperoxaluria primaria. Los depósitos de oxalato cálcico son más evidentes en riñón, corazón, vasos sanguíneos, tiroides y piel. Hay una mayor incidencia en la aparición de estos depósitos en pacientes en prediálisis y en diálisis peritoneal, comparado con los pacientes hemodializados. Mydlik y Derzsiova²⁴ demostraron que en sujetos sanos y en pacientes con IRC en prediálisis la excreción de vitamina B₆, vitamina C y oxalato aumenta con la diuresis de agua y la administración de furosemida. Las causas del aumento de las concentraciones de oxalato son tres: la reducción del aclaramiento de oxalato debido al deterioro de la función renal, el aumento de la ingesta de vitamina C, y la deficiencia de vitamina B₆. También se ha observado un aumento de la síntesis de oxalato en la IRC. Sin embargo, la absorción gastrointestinal de oxalato parece ser normal en ratas con IRC. La vitamina B₆ es el coenzima para la transaminación de glioxilato en glicina, que se

trata de una reacción reversible. La deficiencia de vitamina B₆ parece contribuir al aumento de los niveles plasmáticos de oxalato. La administración de altas dosis de piridoxina HCl parece paliar la deficiencia de vitamina B₆, y con ello reducir los niveles de oxalato. Sin embargo, ningún autor ha conseguido demostrar que en la IRC, el suplemento de vitamina B₆ reduzca los niveles de oxalato hasta valores normales¹.

Sobre los valores de homocisteína: La formación de cisteína a partir de metionina requiere la presencia de vitamina B₆. El PLP es un coenzima para la cistationina sintetasa, que transforma la metionina en cistationina, y para la cistationasa, que transforma la cistationina en cisteína. La homocisteína (Hcy) es un intermediario en este proceso. La deficiencia de PLP podría contribuir a la patogénesis de la hiperhomocisteinemia en pacientes IRC. Sin embargo, Chauveau y cols.²⁷, no encontraron ningún efecto beneficioso de la administración de piridoxina HCl en pacientes con IRC en prediálisis respecto a los niveles de Hcy. Es más, Arnadottir y cols.²⁸, describieron un ligero aumento de los niveles plasmáticos de Hcy tras 4 meses de tratamiento con piridoxina HCl 300 mg/día. En otro estudio realizado en pacientes sometidos a hemodiálisis sí se obtuvieron resultados que confirmaban el efecto beneficioso de la administración de vitamina B₆ y ácido fólico sobre los niveles plasmáticos de Hcy. La mayoría de los estudios en los que se administran altas dosis de vitamina B₆, también incluyen un suplemento de ácido fólico, lo que dificulta la interpretación de la influencia de la vitamina B₆ en los niveles plasmáticos de Hcy en pacientes IRC.

Ácido fólico

El ácido fólico es necesario para la síntesis de ADN. Su defecto en este proceso conduce a megaloblastosis, que ocurre en todas las células que se replican en el organismo pero es más acusado en las células de la médula ósea. El ácido fólico está implicado en el metabolismo de los aminoácidos, en especial en los que son donantes de grupos metilo y algunas de las reacciones de aminoácidos que cataliza el fólico, ceden grupos metilo que después participan en otros procesos bioquímicos. Ejemplos de estas reacciones son la interconversión de glicina y serina, la transformación de Hcy en metionina y la conversión de histidina en ácido glutámico. Además, el ácido fólico se requiere en la síntesis de purina en la metilación de RNAt. A diferencia de la vitamina B₁₂, el folato no está implicado en la síntesis de mielina, por lo que su deficiencia no causa patologías neurológicas¹. La vitamina B₁₂ está implicada en reacciones de transmetilación y es necesaria para el transporte celular y el almacenamiento del folato.

El folato en la IRC

El metabolismo del folato parece estar desequilibrado en la uremia. Durante la IRC podría disminuir la absorción intestinal de THF (tetrahidrofolato). Said y cols.²⁹, confirmaron este hecho *in vivo* en ratas azotémicas. Jennette y Goldman³⁰ observaron que los aniones retenidos en la uremia podían inhibir el transporte de folato a través de las membranas celulares. Livan y cols.³¹, observaron que la actividad de las conjugasas plasmáticas estaba reducida en pacientes con IRC debido posiblemente a la presencia en el plasma de compuestos como los sulfatos que podrían inhibir su actividad. Paine y cols.³², describieron un aumento en el suero de proteínas de unión al ácido fólico en pacientes en prediálisis. La presencia de estas proteínas podría falsear en el sentido de reducir la concentración sérica de folatos medidos por radioinmunoensayo cuando esa deficiencia de folatos no es real.

En pacientes con IRC no dializados, tradicionalmente se encuentran en la bibliografía estudios que confirman la alta incidencia de deficiencia de folato, hecho evidenciado por los cambios megacarioblásticos en la médula ósea³³ y por la presencia de leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados³⁴, que podrían corregirse con suplementos de ácido fólico. Sin embargo, Paine y cols.³², describieron niveles normales de folato en pacientes con IRC, aunque se desconoce si esos pacientes estaban recibiendo suplementos de ácido fólico. Más recientemente, en 1986, Marumo y cols.¹², observaron que en pacientes con IRC que no recibían suplementos de folato, los niveles de ácido fólico sérico eran normales en casos de IRC moderada y que aumentaban hasta valores por encima de lo normal en pacientes con IRC avanzada no sometidos a hemodiálisis. Litwin y cols.³⁵, encontraron valores de folato sérico normales en 18 niños con IRC moderada-avanzada. Así las recomendaciones dietéticas para pacientes con IRC no dializados parecen contener cantidades de fólico inferiores a las IR (400 µg/día)¹.

En el tratamiento con EPO, temporalmente pueden aumentar las necesidades de ácido fólico durante el tiempo en que la hemoglobina aumenta rápidamente³⁶. Se ha sugerido que un suplemento insuficiente de fólico en pacientes con escasas reservas del mismo, puede perjudicar la respuesta a la EPO. Mydlik y Derziova²⁴ observaron un descenso significativo de los niveles de ácido fólico eritrocitario después de un año de de terapia con EPO en 15 pacientes sometidos a hemodiálisis. Por otra parte Ono e Hisasue³⁷ demostraron que si los pacientes recibían elevadas dosis de folato, éstas permanecían en el organismo y aseguraban una adecuada respuesta hematológica a la EPO al menos por un periodo de 12 meses aunque durante este periodo no continuara la suplementación con ácido fólico. Así, los valores de fólico descenderían desde niveles elevados a niveles normales.

Como consecuencia del aporte de ácido fólico, existe un descenso del volumen celular medio y un

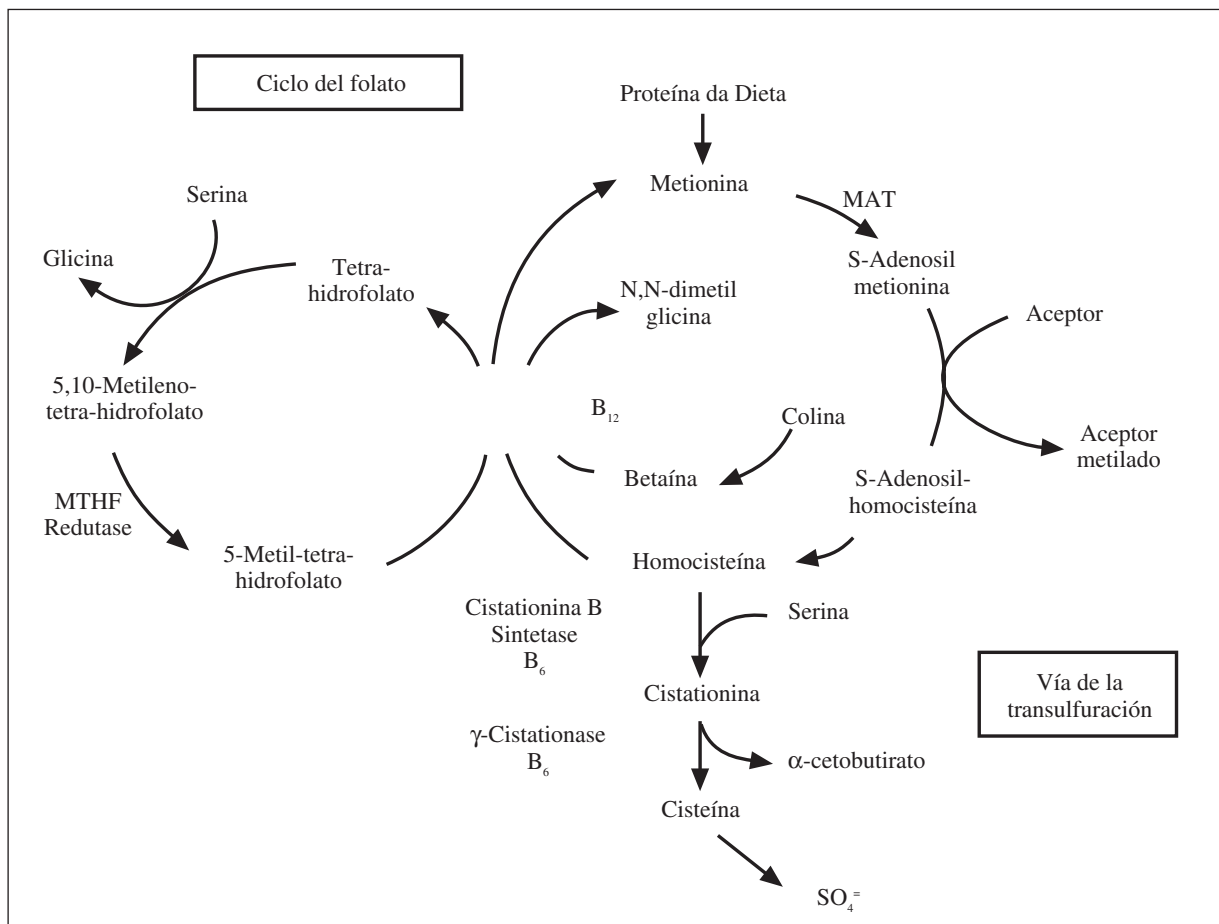


Fig. 1.—Rutas metabólicas de la homocisteína.

aumento de la respuesta a la epoetina. Las dosis necesarias para mantener el buen status de ácido fólico en pacientes con IRC tratados con EPO son inferiores a las requeridas para mejorar la hiperhomocisteinemia²⁵.

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ tiene una función clave en el metabolismo del ácido fólico. Su función esencial es la desmetilación del metiltetrahidrofolato y la metilación de la Hcy. Este paso es esencial para la regulación del THF, que está implicado en la síntesis de DNA. En ausencia de la desmetilación, ocurren signos de deficiencia de folato. Es más, la vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis de mielina, como se demuestra por las alteraciones neuronales severas experimentadas en la anemia perniciosa. Varios miligramos de vitamina B pueden almacenarse en el organismo y prevenir la deficiencia por varios años.

La vitamina B₁₂ en la IRC

Existen estudios contradictorios en lo referente al estado de vitamina B₁₂ en pacientes con IRC. Los valo-

res plasmáticos de vitamina B₁₂ normalmente se han encontrado dentro de los límites normales en pacientes con IRC, pacientes hemodializados, pacientes en diálisis peritoneal y pacientes trasplantados. Es raro encontrar una deficiencia debido a que los requerimientos de esta vitamina son mínimos. Tampoco parece que la terapia con EPO afecte al estado de la vitamina B₁₂. Además, la vitamina B₁₂ se transporta unida a proteínas de gran tamaño y el complejo es difícil de filtrar o dializar, por lo que sus pérdidas son mínimas. A esto se suma el hecho de que la microbiota del intestino delgado fabrica pequeñas cantidades de vitamina B₁₂, aumentando así la ingesta de la misma⁶.

La dieta del paciente con IRC puede suplementarse con 2,4 µg/día de vitamina B₁₂¹.

La homocisteína

La homocisteína es un sulfuraminoácido cuya única importancia radica en el papel crucial que desempeña en una interesante y complicada vía metabólica, al comienzo de la cual se encuentra la metionina, un aminoácido esencial derivado de la proteína ingerida

en la dieta e implicado en la biosíntesis de novo de proteínas.

La homocisteína puede ser metabolizada mediante dos vías: la transulfuración y la remetilación. La transulfuración convierte la homocisteína en cisteína gracias a la acción de la enzima cistationina β -sintetasa (dependiente del piridoxal-5'-fosfato (PLP), una de las formas activas de la vitamina B₆) pasando por intermediarios como la cistationina y otros compuestos azufrados como la taurina y el glutatión. La remetilación consiste en una vía que implica a la metionina y es especialmente importante cuando existe deficiencia de metionina. En esta vía está implicada la enzima metionina sintetasa. En este caso el grupo metilo es donado por el metiltetrahidrofolato (MTHF) la forma activa y circulante del ácido fólico (mediante una reacción catalizada por la metionina sintetasa, dependiente de la vitamina B₁₂), que puede ser considerado como cosustrato, y que es producido por la enzima metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR). Existe una vía alternativa que usa la betaína como donador del grupo metilo, la cual pasa a dimetilglicina (DMG), reacción catalizada por la betaina-homocisteína metiltransferasa (BHMT). Los principales cofactores implicados en el metabolismo de la homocisteína son la vitamina B₆ en la transulfuración (para la cistationina β -sintetasa) y la B₁₂ en la remetilación (para la metionina sintetasa)³⁸.

Los niveles plasmáticos normales de homocisteína se encuentran entre 8-10 μ m en mujeres y 10-12 μ m en hombres. Se considera hiperhomocisteinemia moderada la comprendida entre 16-30 μ m, intermedia entre 31-100 μ m y severa cuando los niveles son superiores a 100 μ m. La hiperhomocisteinemia se asocia a oclusiones vasculares arterioscleróticas en pacientes en prediálisis³⁸. También parece aumentar el riesgo de aparición de patologías coronarias, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares³⁹. La arteriosclerosis es una forma de inflamación crónica que ocasiona la aparición de cicatrices en la pared vascular. La Hcy puede actuar como toxina sobre las células endoteliales, programando la muerte celular⁴⁰, puede aumentar la proliferación de células musculares lisas vasculares, favorecer la agregación plaquetaria y actuar sobre la cascada de la coagulación y la fibrinólisis, induciéndola directamente o actuando de manera sinérgica con otros factores⁴¹. La hiperhomocisteinemia también parece inducir del desarrollo y una deposición anormal de lípidos en la aorta.

Los resultados procedentes del estudio National Health and Nutrition Examination Survey⁴² sobre la asociación entre los niveles de homocisteína y el infarto agudo de miocardio en individuos negros, blancos e hispanos mayores de 40 años, ponen de manifiesto que el riesgo de infarto se multiplica por dos en aquellos individuos con niveles de homocisteína igual o mayor a 15 micromoles/l. Además, el grado de dicha asociación no difiere por cuestión de raza o etnia. Con respecto a las diferencias por sexo, se ha observado que los

valores son un 10% más altos en hombres que en mujeres⁴³. No obstante, en mujeres menopáusicas se produce un aumento considerable de los niveles plasmáticos de homocisteína, posiblemente debido a una disminución en la producción de estrógenos⁴⁴. Tanto en hombres como en mujeres, la concentración de homocisteína aumenta de forma progresiva con la edad⁴⁵⁻⁴⁷. El consumo de café y el tabaquismo parecen estar asociados positivamente a los niveles de Hcy⁴⁸.

La hiperhomocisteinemia en la IRC

La IRC es consecuencia de la pérdida irreversible de un gran número de nefronas funcionantes. Es un proceso dinámico que implica cambios metabólicos, hormonales y bioquímicos y que suele ir acompañado frecuentemente de estados de malnutrición.

En pacientes urémicos la tasa de mortalidad atribuible a patologías cardiovasculares es 30 veces superior a la de la población general. Este riesgo no es atribuible solamente a la presencia de factores de riesgo convencionales como el hiperparatiroidismo o la hipertrigliceridemia. La hiperhomocisteinemia es el factor de riesgo más prevalente de todos⁴⁹.

Durante la IRC, la hiperhomocisteinemia comienza a aparecer cuando la velocidad de filtración glomerular desciende por debajo de 70 ml/min. La mayoría de los pacientes con alteraciones en la función renal presentan niveles plasmáticos elevados de homocisteína total (tHcy)⁵⁰. Existen parámetros que pueden predecir los niveles plasmáticos de tHcy en pacientes renales, como los niveles de albúmina y creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina, el estatus de folato⁵¹, vitamina B₁₂ y vitamina B₆, y variaciones genéticas de enzimas implicadas en el ciclo del folato o en la remetilación de la homocisteína. La elevación de los niveles de tHcy plasmática puede ser indicativa de una deficiencia de folato o vitamina B₁₂⁵⁰ y está asociada a diversas patologías, como la enfermedad vascular⁵²⁻⁵⁴. Los estudios realizados por Hong y cols.⁵⁵, pusieron de manifiesto la existencia de una correlación inversa entre los niveles de homocisteína y los de vitamina B₁₂ y fólico pero no entre la homocisteína y la vitamina B₆. Aunque se ha observado que existen factores genéticos y no genéticos que determinan la concentración de tHcy en pacientes con insuficiencia renal, la causa de la hiperhomocisteinemia en estos pacientes aún se desconoce⁵⁶.

El papel de las vitaminas del grupo B como la vitamina B₆ o la vitamina B₁₂ en la población general y en la población con patología renal no está del todo claro, y debe tenerse en cuenta que la vitamina B₁ (TPP) y la vitamina B₂ (riboflavina) están implicadas en el metabolismo de la metionina y la homocisteína⁵⁰.

Además, la hiperhomocisteinemia en la IRC se ha encontrado asociada a alteraciones en la concentración de otros sulfuraminoácidos y sus metabolitos, como el incremento de los niveles de S-adenosilmetio-

nina, s-adenosilcisteína, cistationina, cisteína, ácido cisteinsulfínico y descenso de los niveles de glutatión; también el descenso de los niveles musculares y plasmáticos de taurina⁵⁷.

Causas de la hiperhomocisteinemia en la uremia

Las posibles causas de hiperhomocisteinemia en la uremia incluyen las siguientes:

- Alteración de la excreción renal.
- Reducción del metabolismo renal.
- Deficiencia de cofactores.
- Inhibición de enzimas relacionados con el metabolismo de la Hcy por retención de toxinas urémicas.
- El genotipo C677T de la enzima MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa), que está asociado con la patología cardiovascular en la insuficiencia renal crónica y puede ser un indicador más significativo que la tHcy en la patología renal^{48,58}.
- Inhibición de la enzima BHMT causado por la acumulación de DMG que ocurre durante la IRC, que ejerce un efecto feedback inhibitorio sobre esta enzima⁵⁹.

El folato es determinante en la concentración de Hcy plasmática total (tHcy). La deficiencia de folatos que puede estar presente en pacientes urémicos que no reciben suplemento vitamínico puede contribuir a la alta prevalencia de hiperhomocisteinemia. Otras causas de deficiencia de vitaminas hidrosolubles, como el fólido son: la reducción de la ingesta, la aparición de efectos desconocidos de las toxinas urémicas y el uso de fármacos que reducen la absorción o la actividad de vitaminas específicas.

En pacientes sometidos a diálisis peritoneal, se ha visto que el coeficiente de activación enzimática α -EGR está relacionado con los niveles de tHcy, sin embargo no se ha encontrado dicha asociación entre la tHcy y los coeficientes α -ETK y α -EGOT⁵⁰.

La Hcy en plasma está unida a proteínas o en forma libre. Más del 70% de la tHcy se encuentra unida a proteínas, especialmente a la albúmina⁶⁰. Se ha puesto de manifiesto que existe una correlación positiva entre la tHcy y los niveles plasmáticos de creatinina¹ y albúmina sérica en la IRC^{39,61}. También se ha observado una correlación negativa entre la tHcy y la velocidad de filtración glomerular. Así, el síndrome nefrótico parece estar asociado con una reducción de los niveles plasmáticos de Hcy. El mecanismo implicado aun no se conoce pero parece estar causado por el incremento de la pérdida de proteínas plasmáticas en orina, entre ellas, las proteínas de unión a la Hcy¹. Del mismo modo existe una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de tHcy y la valoración subjetiva del estado nutricional global (teniendo en cuenta que una puntuación elevada indica malnutrición), lo que

sugiere que la malnutrición influye en los niveles plasmáticos de tHcy⁶¹: la ingesta de proteína (metionina) es determinante en la concentración plasmática de tHcy. De este modo, estado nutricional y albúmina sérica afectan de manera independiente sobre los niveles de tHcy.

Respecto a la asociación entre la hiperhomocisteinemia y el estrés oxidativo, algunos autores^{62,63} han encontrado una asociación directa entre ambos factores, mientras que otros no han encontrado dicha asociación³⁹.

La hiperhomocisteinemia está presente en la mayoría de los pacientes hemodializados, pero en pacientes con IRC y enfermedades cardiovasculares los niveles de Hcy son inferiores. La asociación entre enfermedad cardiovascular, malnutrición e hipoalbuminemia puede explicar en parte por qué los niveles de Hcy plasmática son inferiores en pacientes con IRC y con enfermedad cardiovascular. Así, casi todos los pacientes pueden tener elevados niveles plasmáticos dentro de un rango que les hace propensos al desarrollo de arteriosclerosis, mientras que otros factores de riesgo cardiovascular como la malnutrición, la hipoalbuminemia, la inflamación y la diabetes mellitus, que disminuyen los niveles de tHcy, pueden confundir la relación entre la enfermedad cardiovascular y los valores absolutos de tHcy. También es posible que la hiperhomocisteinemia no sea excesivamente dañina, pero que interaccione con otros agentes aterogénicos aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular⁶⁴.

En conclusión, la Hcy probablemente pueda actuar como toxina urémica tanto induciendo patologías vasculares como actuando como precursor de metabolitos altamente tóxicos como la s-adenosinhomocisteína, que quizá tenga efectos sobre la biosíntesis, modificación o regulación de varias vías metabólicas. Sin embargo aun no está probado que la Hcy sea una toxina urémica⁶⁴.

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

El análisis de la hiperhomocisteinemia no suele realizarse salvo en casos de pacientes con antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares prematuras que no presentan los factores de riesgos tradicionales. Esta misma consideración se aplica a pacientes con uremia. Los posibles recursos terapéuticos para reducir la homocisteinemia serían:

- Tratar a los pacientes con cofactores como la vitamina B₆ y la vitamina B₁₂.
- Suplementar folatos, serina y betaína, que pueden ser considerados cosustratos.
- Tratar con sustancias que puedan proporcionar concentraciones altas de homocisteína libre en la circulación, como la N-acetilcisteína.
- Diálisis y el trasplante renal.

Según McGregor y cols.⁶⁵, la vitamina B₆ no es efectiva en pacientes renales. Sin embargo, los estudios

realizados por De Gómez y cols.⁶⁶, obtuvieron resultados favorables en el tratamiento con altas dosis de piridoxina de pacientes con IRC en prediálisis para reducir los niveles de Hcy y mejorar el perfil lipídico.

La N-acetilcisteína y la betaína no parecen ser efectivos. Los folatos pueden reducir los niveles de homocisteína al 30%-40%, aunque no consiguen reestablecer sus niveles normales^{1,67}. Las dosis utilizadas son suprafisiológicas (5-10 mg/día) e incrementar la dosis no resulta efectivo⁶⁸ y además se desconocen los efectos a largo plazo de la terapia con ácido fólico en pacientes en prediálisis⁶⁷. Estudios realizados por Poge y cols.⁶⁹, en pacientes con insuficiencia renal pusieron de manifiesto la eficacia de la administración intravenosa de ácido fólico, piridoxina y cianocobalamina para reducir significativamente la hiperhomocisteinemia en dichos pacientes.

El aporte de un suplemento farmacológico de folato parece reducir la homocisteinemia mediante la activación de la vía de la remetilación de la homocisteína a metionina, que usa al 5-MTHF (del ácido fólico) como donante del grupo metilo y la metilcobalamina (de la vitamina B₁₂) como coenzima⁶⁷. No obstante se debe tener en cuenta que la administración de altas dosis de ácido fólico puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos⁷⁰.

Perna y cols.³⁸, demostraron que las repercusiones metabólicas de la administración de MTHF (15 mg/día durante 2 meses) incrementaban la relación [AdoMet]/[AdoHcy] (adenosil-metionina/adenosil-homocisteína) pero a niveles que no mostraban diferencias significativas con los encontrados en individuos sanos. Así pues, las ventajas del tratamiento con folato son la reducción de la homocisteinemia, cuyas repercusiones sobre el riesgo cardiovascular aún no se conocen, pero también previene alteraciones inducidas a 16 nivel celular, mediante el descenso del cociente [AdoMet]/[AdoHcy], con posibles efectos metabólicos.

La deficiencia de folato muestra un cuadro hematológico semejante a la deficiencia de vitamina B₁₂. Por consiguiente, el tratamiento debe llevarse a cabo con ambas vitaminas ya que la utilización de folatos solamente puede enmascarar la megaloblastosis producida por la anemia perniciosa, que puede manifestarse con déficits neurológicos⁷¹. Sin embargo, se han descrito casos de resistencia a la vitamina B₁₂ y al ácido fólico causada probablemente por alteraciones en el paso de dichas vitaminas al interior de las células mononucleares⁷².

La tiamina y la riboflavina en la hiperhomocisteinemia

Las vitaminas B₁ y B₂ están implicadas en el metabolismo de la metionina y la homocisteína y por lo tanto pueden influir sobre la concentración plasmática de Hcy. La metionina puede ser catabolizada mediante la transaminación por descarboxilación oxi-

dativa a 3-metiltiopropionato. La TPP⁷³, forma activa de la tiamina, es un cofactor en este proceso y puede contribuir a reducir los niveles plasmáticos de tHcy gracias a la reducción de los niveles de metionina⁷⁴.

La riboflavina es un precursor del FAD. Si el aporte de riboflavina es inferior al recomendado, puede aumentar el riesgo de hiperhomocisteinemia. El FAD es un cofactor del enzima 5,10-metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR), que produce la forma activa del folato, el 5-metiltetrahidrofolato, necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina. Se ha observado en bacterias, que la mutación de la MTHFR afecta a la cinética de disociación del FAD. Además, se ha observado que la MTHFR es el flavoenzima más sensible a las alteraciones del estatus en riboflavina. Así, la disponibilidad de riboflavina puede ser importante en la insuficiencia renal, donde los niveles plasmáticos de tHcy son sensibles a mutaciones de la MTHFR y los bajos niveles de folatos⁵⁰.

En personas sanas se ha demostrado que la baja ingesta de tiamina y riboflavina está asociada a la elevación de los niveles plasmáticos de tHcy⁷⁵⁻⁷⁷. Esta asociación inversa también se ha demostrado en pacientes con aterosclerosis⁷⁶. Algunos estudios ponen de manifiesto que los niveles plasmáticos de riboflavina están correlacionados con los niveles plasmáticos de tHcy en pacientes sanos con el genotipo MTHFR 677TT⁷⁸. Sin embargo otros trabajos contrastan con los anteriores, ya que no encuentran dicha asociación en pacientes bien nutridos⁷⁹.

En algunos estudios realizados en pacientes con IRC tratados con diálisis peritoneal, se ha observado que el aporte de riboflavina, analizado como actividad de la glutatión reductasa eritrocitaria, es determinante de la concentración plasmática de tHcy. Sin embargo, la disponibilidad de tiamina, analizada como actividad de la transketolasa eritrocitaria, no tiene efectos sobre los niveles de tHcy^{50,74}.

En general, en la mayoría de los pacientes renales se considera normal el suplemento de la dieta con tiamina⁸⁰⁻⁸³ y riboflavina^{12,82-85}. Sin embargo, muchos estudios ponen de manifiesto la presencia de deficiencias de ambas vitaminas^{3,12,86,87} en estos pacientes, lo que hace pensar en una asociación entre los niveles de estas vitaminas y la hiperhomocisteinemia. La ausencia de efecto del aporte de tiamina sobre los niveles de tHcy en la insuficiencia renal puede estar relacionada con las alteraciones de la actividad de la transketolasa del tejido neuronal⁸⁸ o de la transketolasa eritrocitaria⁸⁹, un indicador potencial de la deficiencia de tiamina, atribuida a la acumulación de toxinas urémicas de bajo peso molecular en la IRC.

En estudios realizados en pacientes hemodializados⁸⁴, se han observado alteraciones en la actividad basal de la transketolasa eritrocitaria en presencia de niveles plasmáticos adecuados de tiamina, que no llega a mejorar tras la adición *in vitro* de tiamina. Estos resultados sostienen la teoría de que la inhibi-

ción enzimática es tiamina-independiente. Sin embargo, los pacientes tratados con diálisis peritoneal experimentaron un incremento de la actividad enzimática tras la adición de este cofactor.

Piridoxina e hiperhomocisteína

La vitamina B₆ parece no estar asociada a los niveles plasmáticos de tHcy en pacientes tratados con diálisis peritoneal. Tampoco parece haber asociación entre la disponibilidad de vitamina B₆ en eritrocitos y los niveles plasmáticos de dicha vitamina, hecho que puede ser debido a alteraciones en el metabolismo de la vitamina B₆ como consecuencia de la uremia^{50,50}.

Referencias

- Chazot C, Kopple JD. Vitamin Metabolism and Requirements in Renal Disease and Renal Failure. En: Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 315-356.
- Frank T, Czeche K, Bitsch R, Stein G. Assessment of thiamin status in chronic renal failure patients, transplant recipients and hemodialysis patients receiving a multivitamin supplementation. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; 70(4):159-66.
- Porrini M, Simionetti P, Ciappellano S y cols. Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency. *Int J Vitam Nutr Res* 1989; 59:304-308.
- Lonerger ET, Semar M, Sterzel RB y cols. Erythrocyte transketolase activity in dialyzed patients. A reversible metabolic lesion of uremia. *N Engl J Med* 1971; 284:1399-1403.
- Kopple JD, Dirige OV, Jacob M y cols. Transketolase activity in red blood cells in chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1972; 18:250-256.
- Gilmour ER, Hartley GH, Goodship THJ. Trace Elements and Vitamins in Renal Disease. En: Mitch WE, Klahr S, eds. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998: 107-122.
- Pietrzak I, Baczyk K, Mlynarczyk M, Kaczmarek M. Content of thiamin in plasma and erythrocytes in patients with end stage renal disease. *Przegl Lek* 1996; 53:423-426.
- Mydlik M, Derzsiova K. Erythrocyte vitamin B₁, B₂ and B₆ in nephritic syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18:293-294.
- Ihara M, Ito T, Yanagihara C y cols. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: report of two cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101:118-121.
- Sandoval E, Borja H, Gatica A. Wernicke's encephalopathy as a complication of chronic hemodialysis: report of one case. *Rev Med Chil* 1997; 125:582-585.
- Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G. Alteration of thiamine pharmacokinetics by end-stage renal disease (ESRD). *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37(9):449-55.
- Marumo F, Kamata K, Okubo M. Deranged concentrations of water-soluble vitamins in the blood of undialyzed and dialyzed patients with chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 1986; 9(1):17-24.
- Gentile MG, Manna GM, D'Amico G y cols. Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation. *Contrib Nephrol* 1988; 65:43-50.
- Stein G, Sperschneider H, Kopple S. Vitamin levels in chronic renal failure and need for supplementation. *Blood Purif* 1985; 3:52-62.
- Kopple JD, Swendseid ME, Holliday MA y cols. Recommendations for nutritional evaluation of patients on chronic dialysis. *Kidney Int Suppl* 1975; 249-252.
- Okada H, Moriwaki K, Kanno Y, Sugahara S, Nakamoto H, Yoshizawa M, Suzuki H. Vitamin B₆ supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1410-1413.
- Stone WJ, Warnock LG, Wagner C. Vitamin B₆ deficiency in uremia. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:950-957.
- Dobbelstein H, Korner WF, Mempel W y cols. Vitamin B₆ deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. *Kidney Int* 1974; 5:233-239.
- Wolfson M, Kopple JD. The effect of vitamin B₆ deficiency on food intake, growth, and renal function in chronically azotemic rats. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:398-402.
- Labadarios D, Shephard GS, Mineur LG y cols. Biochemical vitamin B₆ deficiency in adults with chronic glomerulonephritis with and without the nephritic syndrome. *Int J Vitam Nutr Res* 1984; 54:313-319.
- Ubbink JB, Delport R, Becker PJ y cols. Evidence of a theophylline-induced vitamin B₆ deficiency caused by noncompetitive inhibition of pyridoxal kinase. *J Lab Clin Med* 1989; 113:15-22.
- Kopple JD, Mercurio K, Blumenkrantz MJ y cols. Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure. *Kidney Int* 1981; 19:694-704.
- Spannuth CL, Warnock LG, Wagner C y cols. Increased plasma clearance of pyridoxal 5'-phosphate in vitamin B₆-deficient uremic man. *J Lab Clin Med* 1977; 90:632-637.
- Mydlik M, Derzsiova K. Vitamin levels in the serum and erythrocytes during erythropoietin therapy in hemodialyzed patients. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100:426-431.
- Hörl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:50-60.
- Mydlik M, Derzsiova K, Zemberova E. Metabolism of vitamin B₆ and its requirement in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1997; 62:S56-59.
- Chauveau P, Chadeaux B, Coude M y cols. Long-term folic acid (but not pyridoxine) supplementation lowers elevated plasma homocysteine level in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22:106-109.
- Arnadottir M, Brattstorm L, Simonsen O y cols. The effect of the high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40:236-240.
- Said HM, Varizi ND, Kariger RK y cols. Intestinal absorption of 5-methyltetrahydrofolate in experimental uremia. *Acta Vitaminol Enzimol* 1984; 6:339-346.
- Jenette JC, Goldman ID. Inhibition of the membrane transport of folates by anions retained in uremia. *J Lab Clin Med* 1975; 86:834-843.
- Livan E, Tamura T, Johnston K y cols. Plasma folate conjugase activities and folate concentrations in patients receiving hemodialysis. *J Nutr Biochem* 1994; 5:504-508.
- Paine CJ, Hargrove MD, Eichner ER. Folic acid binding protein and folate balance in uremia. *Arch Intern Med*. 1976; 136(7):756-60.
- Hampers CL, Streiff R, Nathan DG y cols. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1967; 276:551-554.
- Siddiqui J, Freeburger R, Freeman RM. Folic acid, hypersegmented polymorphonuclear leukocytes and the uremic syndrome. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:11-16.
- Litwin M, Abuaba M, Wawer ZT y cols. Sulphur aminoacids, vitamin B₁₂ and folic acid in children with chronic renal failure. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8:268-269.
- Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995; 71:395-400.
- Ono K, Hisasue Y. Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Clin Nephrol* 1992; 38:290-292.
- Perna AF, Santo NG. Homocysteine. En: Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 118-124.

39. Carluccio F, Siems W, Stefanelli G, Sommerburg O, Grune T, Riedel E, Hampl H. Homocysteine in chronic renal failure in relation to renal anemia and to oxidative stress parameters 4-hydroxynonenal and malondialdehyde. *Clinical Nephrology* 2002; 58:26-30.
40. Zhang C, Cai Y, Adachi MT, Oshiro S, Aso T, Kaufman RJ, Kitajima S. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *Biol Chem* 2001; 276:35867-35874.
41. Lentz SR. Mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5:343-349.
42. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J* 2000; 139:446-53.
43. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:517-527.
44. Wouters MG, Moorrees MT, Van der Mooren MJ y cols. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 801-805.
45. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2.693-98.
46. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236:633-641.
47. Robinson K, Mayer EL, Miller DP y cols. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92:2825-30.
48. De Bree A, Verschuren WMM, Kromhout D, Kluijtmans AJ, Blom H. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54:599-618.
49. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52(1):10-20.
50. Skoupy S, Födinger M, Veitl M, Perschl A, Puttinger H, Röhrer C, Schindler K, Vychytil A, Hörl W, Sunder-Plassmann G. Riboflavin is a determinant of total homocysteine plasma concentrations in end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1331-1337.
51. Robinson K, Gupta A, Dennis VW y cols. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94:2743-2748.
52. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Jr., Hankey G, Yusuf S: Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375.
53. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
54. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH: Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-434.
55. Hong SY, Yang DH, Chang SK. Plasma homocysteine, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and folic acid in end-stage renal disease during low-dose supplementation with folic acid. *Am J Nephrol*. 1998; 18:367-372.
56. Van Guldener C, Stam F, Stehouwer CDA: Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001; 59:234-237.
57. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4):489-494.
58. Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(3):1106-1113.
59. McGregor DO, Dellow WJ, Lever M, George PM, Robson RA, Chambers ST. Dimethylglycine accumulates in uremia and predicts elevated plasma homocysteine concentrations. *Kidney Int* 2001; 59(6):2267-2272.
60. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 114(5):473-501.
61. Suliman ME, Lindholm B, Barany P y cols. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to nutritional status and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(8): 734-738.
62. Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocysteine impairs endothelial function. *J Cell Biochem* 2001; 82:491-500.
63. Fuchs D, Jaeger M, Widner B, Wirleitner B, Artner-Dworzak E, Leblhuber F. Is hyperhomocysteinemia due to the oxidative depletion of folate rather than to insufficient dietary intake? *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:691-694.
64. Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J. Uremic toxicity En: Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 63-98.
65. McGrecor DO, Dellow WJ, Robson RA, Lever M, George PM, Chambers ST. Betaine supplementation decreases post-methionine hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61(6):1041-6.
66. De Gómez NT, Giammona AM, Touceda LA. Variations in the profile of patients with chronic renal failure treated with pyridoxine. *Lipids in Health and Disease* 2003; 2:7.
67. Jungers P, Joly D, Massy Z, Chauveau P, Nguyen A, Aupetit J, Chadeaux B. Sustained reduction of hyperhomocysteinemia with folic acid supplementation in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2903-2906.
68. Sunder-Plassmann G, Födinger M, Buchmayer H y cols. Effect of High dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1109-1116.
69. Poge U, Look M, Gerhardt T, Klehr Hu, Sauerbruch T, Woitas RP. Intravenous treatment of hiperhomocisteinemia in patients on chronic hemodialysis. A pilot study. *Ren Fail* 2004; 26(6): 703-8.
70. Hunter R, Barnes J, Oakeley HF, Matthews DM. Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to health volunteers. *Lancet* 1970; i:60-63.
71. Herbert V, Bigauette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B₁₂ to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:572-573.
72. Obeid R, Kuhlmann M, Kirsh CM, Herrmann W. Cellular uptake of vitamin B₁₂ in patients with chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2005; 99:42-48.
73. Mudd SH, Levy HL, Skovby F: Methionine transamination (Disorders of transsulfuration). En: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed., edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, McGraw-Hill, Inc., 1995: 1283-1284.
74. Franken DG, Blom HJ, Boers GH, Tangerman A, Thomas CM, Trijbels FJ: Thiamine (vitamin B₁) supplementation does not reduce fasting blood homocysteine concentration in most homozygotes for homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317:101-104.
75. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877-881.
76. Shimakawa T, Nieto FJ, Malinow MR, Chambliss LE, Schreiner PJ, Szklo M: Vitamin intake: a possible determinant of plasma homocyst(e)ine among middle-aged adults. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 285-293.
77. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J: Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613-621.

78. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J: Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000; 46: 1065-1071.
79. Verhoef P, Rimm EB, Hunter DJ, Chen J, Willett WC, Kelsey K, Stampfer MJ: A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and risk of coronary heart disease: Results among US men. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 353-359.
80. Ramírez G, Chen M, Boyce HW, Fuller SM, Ganguly R, Brueggemeyer CD, Butcher DE: Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 1986; 30: 99-106.
81. Niwa T, Ito T, Matsui E: Plasma thiamine levels with hemodialysis. *JAMA* 1971; 218:885-886.
82. DeBari VA, Frank O, Baker H, Needle MA: Water soluble vitamins in granulocytes, erythrocytes, and plasma obtained from chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1984; 39:410-415.
83. Mydlik M, Derzsiova K, Valek A, Szabo T, Dandar V, Takac M: Vitamins and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Int Urol Nephrol* 1985; 17:281-286.
84. Descombes E, Hanck AB, Fellay G: Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993; 43:1319-1328.
85. Ito T, Niwa T, Matsui E: Vitamin B₂ and vitamin E in long-term hemodialysis. *JAMA* 1971; 217:699.
86. Blumberg A, Hanck A, Sander G: Vitamin nutrition in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 1983; 20:244-250.
87. Boeschoten EW, Schrijver J, Krediet RT, Schreurs WH, Arisz L: Deficiencies of vitamins in CAPD patients: the effect of supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 2:187-193.
88. Sterzel RB, Semar M, Loneragan ET, Treser G, Lange K: Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J Clin Invest* 1971; 50:2295-2304.
89. Kuriyama M, Mizuma A, Yokomine R, Igata A, Otuji Y: Erythrocyte transketolase activity in uremia. *Clin Chim Acta* 1980; 108:169-177.
90. Allman MA, Pang E, Yau DF, Stewart PM, Tiller DJ, Truswell AS: Elevated plasma vitamers of vitamin B₆ in patients with chronic renal failure on regular haemodialysis. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46:679-683.

Original

Oral glutamine in addition to parenteral nutrition improves mortality and the healing of high-output intestinal fistulas

J. E. de Aguilar-Nascimento, C. Caporossi, D. Borges Dock-Nascimento, I. S. de Arruda, K. Moreno y W. Moreno

Department of Surgery. Julio Muller University Hospital. University of Mato Grosso. Cuiabá, Brazil.

Abstract

Objective: Anastomotic leakage is one of the most important causes of morbidity and mortality in gastrointestinal surgery. We investigated the effect of oral glutamine on the healing of high-output intestinal fistula. **Setting:** A tertiary University Hospital of the University of Mato Grosso, Cuiabá, Brazil. **Patients and methods:** 28 patients (25 males and 3 females; median age = 45 [18-71] years old) admitted with high output post-operative small bowel fistulas (median volume in 24 h: 850 [600-2,200] mL) during a 4 years period were retrospectively studied. **Interventions:** In the first two years 19 (67.9%) patients received only TPN as the initial nutritional support. In the last two years however, due to a change in the protocol for the nutritional support in cases of intestinal fistula 9 patients (32.1%) received oral glutamine (0.3 g/kg/day; 150 mL/day) in addition to TPN. Endpoints of the study were mortality, resolution of the fistula, and length of hospital stay (LOS). **Results:** The overall mortality was 46.4% (13 patients). Fistula closure was observed in all other 15 patients (53.6%) that survived. In the subset of survived patients LOS was similar in those who received or not received glutamine. The multivariate regression analysis showed that resolution of the fistula was 13 times greater in patients that received oral glutamine (OR = 13.2 [95% CI = 1.1-160.5]; $p = 0.04$) and 15 times greater in non-malnourished patients (OR = 15.4 [95% CI = 1.1-215.5]; $p = 0.04$). **Conclusions:** We conclude that oral glutamine accelerated the healing and diminished the mortality in this series of patients with post-operative high-output intestinal fistula receiving TPN.

(Nutr Hosp. 2007;22:672-6)

Key words: *Fistula. Glutamine. Anastomotic dehiscence. Small bowel. Parenteral nutrition. Malnutrition.*

GLUTAMINA ORAL EN ADICIÓN A NUTRICIÓN PARENTERAL MEJORA LA MORTALIDAD Y LA CICATRIZACIÓN DE FÍSTULAS INTESTINALES DE ALTO DÉBITO

Resumen

Objetivo: La fístula anastomótica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en cirugía general. Investigamos el efecto de la glutamina oral en la cicatrización de fístulas intestinales de alto débito. **Ámbito:** Una unidad terciaria de un Hospital Universitario de la Universidad Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil. **Pacientes y métodos:** 28 pacientes (25 M y 3 F; edad mediana = 45 [18-71] años) admitidos con fístulas pos-operatorias del intestino delgado de alto débito (volumen mediano en 24 h: 850 [600-2.200] mL) durante un período de 4 años fueron retrospectivamente estudiados. **Intervenciones:** En los dos primeros años 19 pacientes (67,3%) recibieron únicamente TPN como soporte nutricional. En los últimos dos años sin embargo, debido a un cambio del protocolo para el soporte nutricional en casos de la fístula intestinal 9 pacientes (32,1%) recibieron glutamina oral (0,3 g/kg/día; 150 mL/día) además de TPN. Las variables de resultado del estudio fueron la mortalidad, la resolución de la fístula, y el tiempo de hospitalización (LOS). **Resultados:** La mortalidad fue de 46,4% (13 pacientes). La cicatrización de la fístula fue observada en 15 pacientes (53,6%) que sobrevivieron. Entre los pacientes que sobrevivieron la permanencia hospitalaria fue similar en aquellos que recibieron o no recibieron glutamina. El análisis multivariante mostró que la resolución de la fístula fue 13 veces mayor en los pacientes que recibieron glutamina oral (OR = 13,2 [95% CI = 1,1-160,5]; $p = 0,04$) y 15 veces mayor entre los pacientes no desnutridos (OR = 15,4 [95% CI = 1,1-215,5]; $p = 0,04$). **Conclusiones:** La glutamina oral acelera la cicatrización y disminuyó la mortalidad en nuestros pacientes con fístula intestinal de alto débito que recibieron TPN.

(Nutr Hosp. 2007;22:672-6)

Palabras clave: *Fístula. Glutamina. Dehiscencia anastomótica. Intestino delgado. Nutrición parenteral. Desnutrición.*

Correspondence: José Eduardo de Aguilar-Nascimento.
Rua Estevão de Mendonça, 81, apto. 801.
78043-330 Cuiabá, MT, Brazil.
E-mail: aguilar@terra.com.br

Recibido: 8-XI-2006.
Aceptado: 15-V-2007.

Introduction

Anastomotic leakage is one of the most important causes of morbidity and mortality in gastrointestinal surgery. The amount of leakage in 24 h categorizes the fistula in high- (above 500 mL/day) and low-output (less than 500 mL/day). High-output fistula is usually associated with poorer prognosis and greater length of hospital stay (LOS) when compared with low-output fistula¹. Nutritional support with either enteral (EN) or total parenteral nutrition (TPN) is the most important weapon in the management of these cases. Enteral feeding may have considerable advantages over parenteral feeding in critically ill surgical patients such as those with fistula². In particular, EN when compared with TPN improves intestinal barrier function, maintains immune competence, and reduces the rate of infectious complications³. However, patients presenting with high-output fistula are most prone to receive TPN than EN.

Glutamine, a conditionally essential amino acid, is the most important fuel for the enterocytes and immune cells⁴. Either enteral or intravenous route has been used to deliver glutamine in critical patients aiming at reducing infectious morbidity with controversial results⁵. Glutamine supplies nitrogen for purine and pyrimidine synthesis that is essential for cells in mitosis⁶. Consequently, the use of glutamine seems to decrease the occurrence of bacterial translocation and inflammatory response, reducing the possibility of events such as systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and MODS⁵. Moreover, diets enriched with immune nutrients seem to reduce the days of mechanical ventilation and hospitalization⁷.

To date, no paper of our knowledge has investigated the effect of oral glutamine in promoting healing after anastomotic dehiscence. Experimentally, peri-operative oral glutamine supplementation seems to both increase anastomotic resistance and improve collagen maturation at the anastomotic site⁸. Theoretically thus, glutamine could improve fistula closure by enhancing both healing process and gut trophism. In the Julio Muller University Hospital of the Federal University of Mato Grosso the protocol of nutritional support for intestinal fistula changed recently. In this new protocol, oral glutamine was given for patients candidates for TPN due to high-output intestinal fistulas. This study aimed at investigating whether the introduction of oral glutamine in the new protocol have modified the results of the treatment of postoperative high-output intestinal fistula.

Materials and methods

Over a 4-year period the charts of 45 patients with small bowel fistulas (17 with low output and 28 with high output) seen at the Department of Surgery of Julio Muller University Hospital (HUJM) were reviewed.

Table I
Clinical features of the 28 patients with post-operative high-output fistula

Variable	N	%
Clinical condition		
Peptic ulcer	6	21.4
Trauma	5	17.9
Crohn	3	10.7
Gastric cancer	3	10.7
Small bowel obstruction	3	10.7
Right colon cancer	2	7.2
Miscellaneous	6	21.4
Site		
Duodenum	3	10.7
Jejunum	20	71.4
Ileum	5	17.9
Serum albumin		
< 3.0 g/dL	13	46.4
> 3.0 g/dL	15	54.6
Nutritional status		
Malnutrition	13	46.3
Normal	15	54.6
Hospital of origin		
HUJM	18	64.3
Other	10	35.7
Age		
< 50y	18	64.3
> 50y	10	35.7
Oral glutamine		
Yes	9	32.1
No	19	67.9
Gender		
Male	25	89.3
Female	3	10.7

Inclusion criteria of the study were postoperative anastomotic dehiscence and high output fistula. Twenty-eight patients (25; 89.3% males and 3; 11.7% females; median age = 45 [18-71] years old) with high output post-operative small bowel fistula (median volume in 24 h: 850 mL, ranging from 600 to 2,200 mL) were eligible for the study. Nine patients (32.1%) were operated on in other hospitals and were transferred to this tertiary unit to receive specialized treatment for intestinal fistula whereas 19 (67.9%) were originally patients from this hospital. In all cases the leakage was due to anastomotic breakdown. Clinical characteristics of the patients can be observed in table I.

Malnutrition assessed by global subjective evaluation was present in 13 (46.4%) cases (10 with severe [grade C] and three with mild malnutrition [grade B]). Serum albumin was assayed on admission day one. Thirteen patients (46.4%) showed serum albumin

Table II
Distribution of the patients according to the use of oral glutamine

Variable	Group N (%)		P
	Glutamine	Without glutamine	
Males	7/9 (77.8)	18/19 (94.7)	0.23
> 50 years old	5/9 (55.6)	6/19 (31.6)	0.67
Malnutrition	3/9 (33.3)	10/19 (52.6)	0.43
Serum albumin < 3.0 g/dL	3/9 (33.3)	10/19 (52.6)	0.43
Jejunum	8/9 (88.9)	16/19 (84.2)	1.00
HUJM*	6/9 (66.7)	12/19 (63.2)	1.00

* = Patients operated on at the Julio Muller University Hospital.

below 3.0 g/dL. All patients received TPN either in the first 48 h from the diagnosis of the anastomotic leakage or immediately after admission if referred from other hospital. The daily requirements offered were 30 kcal and 1.5 g of protein per kilogram of body weight.

Patients were divided in two groups according to two different protocols. During the last two years of the study nine patients (32.1%) received approximately 0,3 g/kg/day of oral glutamine (Glutamin, Support, Brazil) three times a day (50 mL per dose containing water and glutamine powder; 150 mL/day) in addition to TPN (glutamine group). In the first two years, oral glutamine therapy was not yet included in our protocol and thus patients received only TPN (n = 19; 67.9%) as the sole nutritional support. No patients received glutamine either parenterally or enterally. The distribution of the patients who received or not received oral glutamine according to the clinical characteristics can be seen in table II.

Patients were followed-up daily until they were discharged or died. Endpoints of the study were mortality, resolution of the fistula, and LOS. Prognostic factors (independent variables) studied were gender, age (analyzed as a categorical variable, including patients less or above 50 years-old), use of oral glutamine, nutritional status (malnourished or not), albumin level (below or above 3.0 g/dL), and referral of the patient (HUJM or other hospital).

Statistical analysis

Chi-square or Fisher's exact test were used for univariate analysis of categorical variables for both fistula closure and mortality. Student T test or Mann-Whitney test was used to compare LOS and days of parenteral nutrition in the two groups. Multivariate logistic regression analysis was carried out taking fistula closure (yes or no) and mortality (yes or no) as dependent variables. All independent variables were examined together using the enter method for multivariate regression. A 5% level ($p \leq 0.05$) was considered as significant.

Data were presented as either mean $\pm$ SD or median (range) as appropriated.

Results

The overall mortality was 46.4% (13 patients). Fistula closure was observed in all other 15 patients (53.6%) that survived. Thus, for the rest of the analysis both considered endpoints (mortality and fistula closure) were studied together. Spontaneous closure was achieved in eight (53.3%) patients whereas seven (46.7%) required an operation to complete resolution of the leakage. Patients receiving oral glutamine did not present an increased output during evolution.

Length of hospital stay

The mean LOS was 42 (18-98) days. LOS was greater in patients that received glutamine (53 days; ranging from 33 to 93 days) than in others (33 days; ranging from 7 to 55 days; $p = 0.01$). However in the subset of patients that survived LOS was similar in patients that received (51 days; ranging from 35 to 92 days) or not received (39 days; ranging from 27 to 58 days; $p = 0.13$) oral glutamine. The length of days on TPN was 24 (7-55 days) and was similar in either patients treated (29 days; ranging from 7 to 55 days) or not treated with glutamine (21 days; ranging from 8 to 40 days; $p = 0.17$). Age, fistula closure, albumin, hospital of origin, and nutritional status did not correlate with either LOS or days in TPN.

Fistula closure and mortality

There was a similar distribution between patients with only TPN and oral glutamine in addition to TPN with respect to sex, age, site of the fistula, nutritional status, albumin level and hospital of origin (table II). The univariate associations for the potential prognostic factors in fistula closure/mortality can be seen in table III. Malnutrition, low albumin, and use of oral glutamine were significantly related to fistula closure and mortality. The multivariate logistic regression analysis showed that resolution of the fistula was 13 times greater in patients that received oral glutamine (OR = 13.2 [95% CI = 1.1-160.5]; $p = 0.04$) and 15 times greater in non-malnourished patients (OR = 15.4 [95% CI = 1.1-215.5]; $p = 0.04$). Other independent variables examined showed no correlation with fistula closure in the multivariate model of logistic regression analysis.

Discussion

The overall results confirm the poor prognosis in patients with high-output intestinal fistulas. The fin-

Table III
Univariate analysis of prognostic factors associated with fistula closure/mortality

Variable	Fistula closure/mortality N (%)		OR (95% CI)	P
	Yes	No		
Gender				
Male	12 (48)	13 (52)	0.5 (0.3-0.7)	0.60
Female	0 (0)	3 (100)		
Age				
< 50y	10 (55.6)	8 (44.4)	0.9 (0.4-2.0)	1.00
> 50y	5 (50)	5 (50)		
Serum albumin				
> 3.0 g/dL	4 (31.2)	11 (68.8)	2.9 (1.2-7.0)	0.02
< 3.0 g/dL	10 (76.9)	3 (23.1)		
Nutritional status				
Malnutrition	3 (23.1)	10 (76.9)	3.8 (1.3-11.0)	< 0.01
Normal	12 (80)	3 (20)		
Oral glutamine				
Yes	8 (89.9)	1 (11.1)	2.4 (1.3-4.5)	0.01
No	7 (36.8)	12 (63.2)		
Hospital of origin				
HUJM*	10 (55.6)	8 (44.4)	0.9 (0.4-2.0)	1.00
Other	5 (50)	5 (50)		

* = HUJM, Julio Muller Universitary Hospital.

dings also are in agreement with previous reports that have highlighted the vital influence of malnutrition to establish the prognosis^{9,10}. However, the most interesting finding of this study was the association of oral glutamine in addition to TPN with fistula resolution and thus, with better prognosis. In fact, patients that received oral glutamine during the course of TPN had approximately 13 times more chance of survival and having their anastomotic dehiscence healed.

However, it was interesting to notice that patients who received approximately 150 mL of glutamine by oral route have not increased fistula output. Although this was a retrospective study, these findings are important and evoke further controlled randomized trail to examine whether oral glutamine may accelerate or not the healing of high-output postoperative intestinal fistula and thus, diminish the mortality rate.

Luminal factors have been associated with gut mucosal trophism in many previous reports^{11,12}. Glutamine is the most important metabolic substrate to the enterocytes, and directly stimulates gut mucosal trophism. There is evidence from the literature that glutamine may increase the anastomotic healing process¹³. Taking all this in account it could be possible that the presence intraluminal glutamine near the fistula site may induce regional mucosal trophism that may result in faster fistula closure. Moreover, glutamine may improve gut and systemic immune response⁴ and thus,

diminish infectious complications that are common in these patients and really accounts for higher morbidity and mortality¹³.

The maintenance of enteral nutrition in cases of high output fistulas may be contra-indicated. However, specific nutrients for the mucosa such as glutamine may enhance the gastrointestinal blood flow and thus cause some benefits¹⁴. In this context, it may be expected some improvement in gut immune response and healing^{3,15}, and decrease in bacterial translocation¹³. In accordance, fibers which are considered as prebiotics may accelerate the healing of colorectal fistula¹⁶. Although patients on glutamine received additional nitrogen than others it is unlikely that this minimal surplus was the key point of the observed benefit.

The greater LOS in patients receiving oral glutamine can be explained by the less mortality and longer length of days in treatment that occurred in this group. In fact, no differences were seen in the subset of survived patients who had received or not oral glutamine.

As far as our knowledge allows us to state, this is the first study that associated the use of oral glutamine in addition to TPN with postoperative intestinal fistula closure. However, there are a number of limitations of this current study. The data are retrospective and compared two groups of patients in two different periods, and even though not statistically significant, the rate of malnutrition in the group that received oral glutamine

was lower. However, the two groups were statistically comparable, and the use of oral glutamine survived the multivariate analysis, and together with malnutrition was significantly associated with fistula closure. Thus, the overall results permit the conclusion that in this series of cases of patients with high-output postoperative small bowel fistula receiving TPN oral glutamine associated to TPN accelerated the healing and diminished mortality. This conclusion may be limited to the studied population and thus further prospective randomized trials are necessary.

References

1. Meguid MM, Campos AC. Nutritional management of patients with gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 1035-80.
2. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poret HA y cols. Enteral *versus* parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992; 215:503-11.
3. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002; 183:390-8.
4. Van Der Hulst RRW, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF y cols. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341:1363-5.
5. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared to parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534-42.
6. Tekin E, Taneri F, Ersoy E y cols. The effects of glutamine-enriched feeding on incisional healing in rats. *Eur J Plast Surg* 2000; 23:78-81.
7. MacFie J. European round table. The use of immunonutrients in the critically ill. *Clin Nutr* 2005; 23:1426-9.
8. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M y cols. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg* 1990; 125:1040-5.
9. Campos AC, Andrade DF, Campos GM, Matías JE, Coelho JC. A multivariate model to determine prognostic factors in gastrointestinal fistulas. *J Am Coll Surg* 1999; 188:483-90.
10. Fazio VW, Coutsoftides T, Stieger E. Factors influencing the output of treatment of small bowel cutaneous fistula. *World J Surg* 1983; 7:481-8.
11. Saito H, Furukawa S, Matsuda T. Glutamine as an immunoenhancing nutrient. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(5 Supl.): S59-61.
12. Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine-derived inflammatory responses. *Am J Surg* 2003; 185:16-21.
13. El-Malt M, Ceelen W, Boterberg T, Claeys G, De Hemptinne B, De Neve W, Pattyn P. Does the addition of glutamine to total parenteral nutrition have beneficial effect on the healing of colon anastomosis and bacterial translocation after preoperative radiotherapy? *Am J Clin Oncol* 2003; 26(3): e54-9.
14. Matheson PJ, Hurt RT, Mittel OF y cols. Immune-enhancing enteral diet increases blood flow and proinflammatory cytokines in the rat ileum. *J Surg Res* 2003; 110:360-70.
15. Da Costa MA, Campos AC, Coelho JC, De Barros AM, Matsumoto HM. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27(3):182-5.
16. Everad S. Does rich fiber diet accelerate the healing process of low-output colorectal fistula? *Dig Dis Sci* 2002; 47:2635-7.

Original

Estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el programa de Hemodiálisis del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

V. Ordóñez Pérez^{1*}, E. Barranco Hernández^{2*}, G. Guerra Bustillo^{2*}, J. Barreto Penié^{3*}, S. Santana Porbén^{4*}, A. Espinosa Borrás^{5*}, C. Martínez González^{5*} y A. Anías Martínez^{5*}

¹Especialista de Primer Grado en Nefrología. ²Especialista de Segundo Grado en Nefrología. ³Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. ⁴Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. ⁵Licenciado(a) en Enfermería. ^{*}Servicio de Nefrología. [§]Grupo de Apoyo Nutricional. Cuba.

Resumen

Introducción: La heterogeneidad de las tasas de desnutrición asociada a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en Hemodiálisis (HD) implica rendimiento(s) dispar(es) del (los) indicador(es) empleado(s).

Objetivos: Identificar aquellos indicadores que mejor describan el estado nutricional y la evolución natural del paciente con IRC en HD.

Escenario: Programa de Hemodiálisis, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (Ciudad La Habana, Cuba).

Métodos: Se reclutaron 28 pacientes. Se registraron los ingresos entre diciembre 2001-diciembre 2002. Se registró la condición (Vivo/Fallecido) al año de observación. A cada paciente se le rellenó la Encuesta Subjetiva Global (ESG). El perfil nutricional incluyó: talla, peso, circunferencia del brazo (CB), pliegue cutáneo tricipital (PCT), albúmina y conteo total de linfocitos (CTL). El estado nutricional descrito mediante la albúmina y la CB se correlacionó con la ESG, la ocurrencia de ingresos y la condición final.

Resultados: Las tasas de desnutrición fueron: (albúmina < 35 g/L): 42,9%; (CB < punto de corte): 60,7%; [(CB < Punto de corte) y/o (albúmina < 35)]: 71,4%; (ESG = En riesgo/Desnutrido): 42,9%. La ESG fue un predictor independiente de la ocurrencia de ingresos [OR = 14,14; IC 95%: 1,5-137,3] y la mortalidad [OR = 21,0; IC 95%: 2,9-151,4]. La albúmina fue un predictor independiente de la mortalidad [OR = 21,0; IC 95%: 2,9-151,4]. La regla [(CB < punto de corte) y/o (albúmina < 35)] falló en predecir la morbi-mortalidad del paciente. El 77,8% de los pacientes con + 60 años falleció durante el año de observación [OR = 13,2; IC 95%: 1,9-89,5].

Correspondencia: Sergio Santana Porbén.
Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".
San Lázaro, 701. Ciudad La Habana
10300 Cuba
E-mail: ssergito@infomed.sld.cu

Recibido: 22-IX-2006.
Aceptado: 16-VIII-2007.

NUTRITIONAL STATUS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS ASSISTED AT THE HEMODIALYSIS PROGRAM OF THE "HERMANOS AMEIJERAS" HOSPITAL

Abstract

Introduction: Heterogeneity of malnutrition rates associated with End-Stage Renal Disease (ESRD) under Haemodialysis (HD) points towards differing performances of the used indicators.

Objectives: To identify those indicators that better describe the nutritional state of the patient with ESRD under HD.

Setting: Program of Haemodialysis, Service of Nephrology, "Hermanos Ameijeiras" Hospital (Havana City, Cuba).

Methods: Twenty-eight patients were recruited. Hospital admissions between december 2001-december 2002 were recorded. The condition of the patient (alive/deceased) after one year of observation was registered. The Subjective Global Assessment (SGA) form was administered to each patient. The nutritional profile included: height, weight, mid-arm circumference (MAC), triceps skinfold (TSF), albumin and total lymphocyte count (TLC). Nutritional status as described by means of albumin and MAC was correlated with SGA score, the occurrence of hospital admissions and the final condition of the patient.

Results: Malnutrition rates were as follows (albumin < 35 g/L): 42.9%; (MAC < cut-off value): 60.7%; [(MAC < cut-off value) and/or (albumin < 35)]: 71.4%; (SGA score = At Risk/Malnourished): 42.9%. SGA score was an independent predictor of the occurrence of admissions [OR = 14.14; CI 95%: 1.5-137.3] and mortality [OR = 21.0; CI 95%: 2.9-151.4]. Serum albumin was an independent predictor of the patient's mortality [OR = 21.0; CI 95%: 2.9-151.4]. The [(MAC < Cut-off value) and/or (albumin < 35)] rule failed to predict patient's morbimortality. Seventy-seven point eight percent of patients with +60 years-old died during the year of observation [OR = 13.2; CI 95%: 1.9-89.5].

Conclusiones: Una mortalidad incrementada con valores disminuidos de la albúmina y la CB justifica las políticas de intervención nutricional orientadas a preservar los tejidos magros.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:677-94)

Palabras clave: *Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. Evaluación subjetiva global. Desnutrición. Albúmina sérica. Circunferencia del brazo.*

Introducción

La desnutrición puede afectar aislada o simultáneamente los compartimentos tisulares de la economía¹. Se ha reportado una depleción importante de los tejidos magros en los pacientes con IRC en HD con signos de desnutrición².

El Estudio Cubano de Desnutrición Hospitalaria devolvió una frecuencia de desnutrición del 62,5% entre los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en Hemodiálisis (HD) de mantenimiento en los Servicios de Nefrología de 12 hospitales encuestados en 6 provincias del país³. La encuesta conducida en la institución de pertenencia de los autores como parte del Estudio Cubano resultó en una frecuencia estimada de desnutrición del 55,0%⁴.

La desnutrición en el paciente con IRC en HD se asocia con una respuesta subóptima al tratamiento dialítico, aumento en la frecuencia de los ingresos hospitalarios, y morbi-mortalidad incrementada^{5,6}. Es imperativo entonces la identificación de los marcadores apropiados de la integridad de los compartimentos tisulares de la economía para el reconocimiento temprano y el tratamiento oportuno de la desnutrición asociada a la IRC en HD.

De entre los marcadores posibles, la albúmina sérica se ha tenido como un indicador histórico del compartimento visceral⁷. Por su parte, la circunferencia del brazo (CB) se ha propuesto como un marcador del compartimento muscular^{1,8-9}.

Se pensó entonces que la construcción de una regla de clasificación que integrara estos marcadores podría ser útil en la evaluación del estado nutricional del paciente con IRC en HD, y el estudio de la influencia de la desnutrición en la evolución natural de la enfermedad renal.

Una regla de clasificación es una función lógica de la forma $y = \text{Estado Nutricional} = f(\theta_1 \dots \theta_N)$, que relaciona el estado nutricional del paciente con $(\theta_1 \dots \theta_N)$ indicadores. La función devuelve un valor lógico después de ser evaluada para una conjunción especificada de valores de los indicadores: 1 = Desnutrido, 2 = Bien Nutrido. Así, se formularon las hipótesis de trabajo siguientes:

1. El estado nutricional del paciente con IRC en HD puede ser descrito exhaustivamente mediante una regla de clasificación que incluya la albúmina sérica y la CB.

Conclusions: Increased mortality associated with diminished values of albumin and MAC justifies the fostering of nutritional intervention aimed to preserve lean tissues.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:677-94)

Key words: *End-stage renal disease. Haemodialysis. Nutritional assessment. Subjective global assessment. Malnutrition. Serum albumin. Mid-arm circumference.*

2. La regla de clasificación construida puede servir para predecir la ocurrencia de complicaciones después de un año de monitoreo del paciente.
3. La regla de clasificación construida puede servir para predecir la ocurrencia de fallecimientos después de un año de monitoreo del paciente.

La primera hipótesis se docimó de la asociación entre el resultado de la regla de clasificación y la categoría nutricional asignada *a priori* al paciente con IRC en HD mediante la Encuesta Subjetiva Global (ESG). La segunda hipótesis se docimó de la asociación entre el resultado de la regla de clasificación y las complicaciones ocurridas en los pacientes seleccionados durante los 12 meses siguientes a la evaluación nutricional. La tercera hipótesis se docimó de la asociación entre el resultado de la regla de clasificación y los fallecimientos ocurridos en los pacientes seleccionados durante los 12 meses siguientes a la evaluación nutricional.

Casuística

Para la conducción del estudio se reclutaron 28 pacientes atendidos en el Programa de Hemodiálisis de la institución, durante los meses de octubre y noviembre del 2001. Se excluyeron aquellos sujetos que: procedían del Programa de Diálisis Peritoneal; abandonaron el Programa de Hemodiálisis; o evolucionaron con un trasplante renal exitoso.

Métodos

Tratamiento con EPO: Los pacientes reclutados recibían dosis regulares de eritropoietina humana recombinante (r-hEPO) de producción nacional (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Ciudad Habana, Cuba). Tres pacientes desarrollaron cuadros de anemia rebelde a la infusión de rh-EPO. Las causas fueron: 1) tumor ulcerado y sangrante de esófago; 2) rectocele sangrante, y 3) adenocarcinoma de próstata.

Tratamiento dialítico: Los pacientes participantes en el estudio recibieron dosis intermitentes de hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", a razón de 3 sesiones semanales. La

dosis de diálisis se ajustó según las cifras séricas de Urea del paciente para asegurar valores de Kt/V entre 1,3-1,4. Se emplearon membranas Cuprophane® de celulosa (Fresenius AG, Alemania). Se empleó una solución de acetato como dializador. El flujo del líquido de diálisis se ajustó a 500 mL/minuto.

Evaluación Subjetiva Global del Estado Nutricional: La Evaluación Subjetiva Global (ESG) del estado nutricional del paciente se realizó en el momento de la captación del paciente¹⁰. Los resultados de la ESG sirvieron para establecer independientemente el estado nutricional del paciente. De acuerdo a la percepción subjetiva del examinador, el paciente puede ser asignada a cualquiera de 3 categorías nutricionales posibles: A: No Desnutrido; B: En Riesgo de Desnutrición/ Moderadamente Desnutrido, y C: Gravemente Desnutrido.

Perfil Nutricional: Se construyó un perfil nutricional con las variables siguientes:

- **Variables antropométricas:** Talla, peso (después de la diálisis), circunferencia del brazo (CB), pliegue cutáneo tricipital (PCT). La recogida y el registro de las variables antropométricas, el cálculo de metámetros (Índice de Masa Corporal, IMC),

y la interpretación de los indicadores antropométricos (variables y metámetros) se hizo según los procedimientos establecidos por el Grupo de Apoyo Nutricional¹¹.

- **Variables bioquímicas:** Conteo Total de Linfocitos (CTL), albúmina.

El Perfil Nutricional se aplicó en el momento de la captación del paciente (octubre-noviembre del 2001). Los valores de las variables antropométricas y bioquímicas se dicotomizaron según los puntos de corte definidos previamente¹².

Registro de la evolución natural del paciente: Una vez terminada la fase de reclutamiento, los pacientes se monitorearon a lo largo de los 12 meses siguientes. El período de observación se extendió desde diciembre del 2001 a diciembre del 2002. Durante el período de observación se registraron: 1) Complicaciones ocurridas durante el tiempo de duración del estudio; 2) Número de ingresos por paciente durante el tiempo de duración del estudio, y 3) Condición al término del estudio: Vivo/Fallecido.

Construcción de la regla de clasificación del estado nutricional del paciente: El estado nutricional del paciente se estableció mediante las siguientes reglas de clasificación:

Reglas		Valores notables
1: y = f (ESG)	Según los apuntes de la ESG	y = 2 = (Bien Nutrido si (ESG = A) y = 1 = Desnutrido en caso contrario
2: y = f (Albúmina sérica)	Según los valores de la albúmina sérica	y = 2 = Bien Nutrido si (Albúmina sérica $\geq$ 35 g/L) y = 1 = Desnutrido en caso contrario
3: y = f (CB)	Según los valores de la Circunferencia del Brazo	y = 2 = Bien Nutrido si (CB $\geq$ Punto de corte) y = 1 = Desnutrido en caso contrario
4: y = f (CB; Albúmina sérica)	Según los valores de los indicadores antropométricos y bioquímicos	y = 2 = Bien Nutrido si (CB $\geq$ Punto de corte) y (Albúmina sérica $\geq$ 35 g/L) y = 1 = Desnutrido en caso contrario

En el caso de la CB, se emplearon dos puntos de corte diferentes:

Punto de corte	Sexo	
	Masculino	Femenino
Grupo de Apoyo Nutricional (Hospital Ameijeiras) ^a	25,2	22,4
Grupo de Crecimiento y Desarrollo (MINSAP) ⁹	26,0	24,0

^a Percentil 25 de la distribución de referencia para sujetos cubanos¹¹.

Tabla I
Características demográficas y clínicas de los pacientes reclutados en el estudio presente. Se muestran el número de pacientes y [entre corchetes] la frecuencia correspondiente para cada característica

<i>Característica</i>	<i>Hallazgo principal</i>	<i>Otros hallazgos</i>
Sexo	Masculino: 17 [60,7%]	Femenino: 11 [39,3%]
Edad	Menor o Igual de 60 años: 19 [67,9%]	Mayor de 60 años: 9 [32,1%]
Color de la piel	Blanca: 15 [53,6%]	Negra: 7 [25,0%] Mestiza: 6 [21,4%]
Enfermedad causante de la pérdida de la función renal	Hipertensión arterial: 9 [32,1%]	Poliquistosis renal: 6 [21,4%] Nefritis intersticial: 6 [21,6%] ¹ Glomerulonefritis crónica: 4 [14,3%] Diabetes mellitus: 2 [7,1%] Indeterminada: 1 [3,6%]
Tiempo de permanencia en el Programa de Hemodiálisis	Entre 1 - 12 meses: 12 [42,9%]	Entre 13 - 24 meses: 6 [21,4%] Más de 24 meses: 10 [35,7%]

¹Causas de la nefritis intersticial: Uretritis gonocócica [1], Vejiga neuropática [1], Valva uretral posterior [1], Infiltración neoplásica del triángulo vesical [1], Litiasis coraliforme bilateral [1], De causa no aclarada [1].

Análisis estadístico-matemático: La significación estadística de las diferencias entre los valores anotados de las variables antropométricas y bioquímicas segregadas según el sexo del paciente o las categorías de la ESG se establecieron mediante técnicas estadísticas basadas en las distribuciones F de Fisher-Snedecor o *t* de Student, según correspondiera¹³.

La utilidad diagnóstica de las variables antropométricas y bioquímicas se estableció después del análisis de las características operacionales y la construcción de curvas ROC¹⁴. El puntaje de la ESG se utilizó como “patrón dorado”.

Se construyeron tablas de contingencias con los resultados de la regla de clasificación construida para la evaluación del estado nutricional del paciente segregados de acuerdo a las variables demográficas y clínicas registradas en el estudio, y la ocurrencia de eventos morbidos y la mortalidad a los 12 meses.

La significación estadística de las diferencias entre las frecuencias observadas se evaluó mediante el cálculo de la probabilidad exacta de Fisher, o después de la conducción de técnicas basadas en la distribución ji-cuadrado, según el caso¹³.

La capacidad de las variables demográficas y clínicas, y del estado nutricional del paciente, de predecir la ocurrencia de eventos morbidos y de fallecimientos se evaluó mediante el cálculo de las razones de disparidades (OR; del inglés odds-ratios)¹⁵.

En todas las instancias, los resultados se denotaron como estadísticamente significativos si su probabilidad de ocurrencia fue menor de un 5%¹³.

Resultados

La serie de estudio estuvo integrada finalmente por 28 pacientes seleccionados del Programa de Hemodiálisis de la institución de pertenencia de los autores. De

los restantes 10 pacientes atendidos en este Programa, se excluyeron 7 por reingreso después del fracaso de un anterior injerto renal, y otros 3 por haber sido remitidos del Programa de Diálisis Peritoneal.

En la tabla I se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes integrantes de la serie de estudio. Es de notar que el perfil promedio del paciente con IRC en HD de la serie se correspondió con un hombre blanco menor de 60 años. La hipertensión arterial [32,1%], la poliquistosis renal [21,4%] y la nefritis intersticial [21,4%] fueron las causas más frecuentes de pérdida de la función renal entre los pacientes de la serie de estudio. El 42,9% de los pacientes tenía entre 1-12 meses de permanencia en el Programa de Hemodiálisis en el momento de su inclusión en este estudio. La mediana del tiempo de permanencia en el Programa fue de 20,5 meses [Mínimo: 2 meses; Máximo: 67 meses].

En la tabla II se muestran los valores promedios de los indicadores antropométricos y bioquímicos del estado nutricional de los pacientes con IRC en HD reclutados para la realización de este estudio. Sólo se comprobaron diferencias entre pacientes de uno u otro sexo respecto de los valores de la circunferencia del brazo y la albúmina sérica. Debe hacerse notar que, para cualquier indicador propuesto, una mayor proporción de mujeres mostraba valores inferiores al punto de corte propuesto.

En la tabla III se muestran los valores promedios de los indicadores antropométricos y bioquímicos del estado nutricional de los pacientes con IRC en HD reclutados para la realización de este estudio, después de segregados según la categoría nutricional de la ESG. Los pacientes con diferentes categorías nutricionales de la ESG sólo difirieron entre sí respecto de los valores de la circunferencia del brazo y la albúmina sérica.

La constatación de que, de los indicadores empleados en la evaluación nutricional del paciente con IRC

Tabla II
Variables antropométricas y bioquímicas empleadas en la evaluación nutricional de los pacientes con IRC en HD de mantenimiento. Para cada categoría, se presentan la media $\pm$ error estándar de las determinaciones, y la proporción de resultados de la variables inferiores al punto de corte definido

Variable	Todos los hombres N = 17	Todas las mujeres N = 11	Totales Totales = 28
Índice de Masa Corporal [‡] (kg/m ²)	22,2 $\pm$ 0,80 1 [5,9%]	20,4 $\pm$ 0,69 2 [18,2%]	21,5 $\pm$ 0,57 3 [10,7%]
Circunferencia del Brazo [‡] (cm)	24,7 $\pm$ 0,96 9 [52,9%]	21,9 $\pm$ 0,70 8 [72,7%]	23,6 $\pm$ 0,69 17 [60,7%]
Pliegue Cutáneo Tricipital (mm)	7,5 $\pm$ 0,82 4 [23,5%]	8,9 $\pm$ 1,22 6 [54,5%]	8,0 $\pm$ 0,69 10 [35,7%]
Conteo Total de Linfocitos (células/mm ³)	1.734 $\pm$ 121,9 8 [47,1%]	1.321 $\pm$ 165,6 8 [72,7%]	1.572 $\pm$ 104 16 [57,1%]
Albúmina [‡] (g/L)	39,5 $\pm$ 1,84 6 [35,3%]	33,3 $\pm$ 2,29 6 [54,5%]	37,0 $\pm$ 1,52 12 [42,9%]

[‡]p = 0,045.

[‡]p < 0,05.

Tamaño de la serie: 28 pacientes.

Fuente: Serie de estudio.

en HD, sólo la circunferencia del brazo y la albúmina sérica se correlacionaron con las categorías de la ESG, justificó la primera de las hipótesis del presente estudio, y sirvió de base para la construcción de las reglas de clasificación del estado nutricional que incorporaran estos indicadores por separado o en combinación.

En la tabla IV se muestran los estimados de frecuencia de desnutrición en la serie de pacientes participantes en este estudio, según las diferentes reglas de clasificación empleadas. Debe hacerse notar los diferentes estimados de desnutrición después de la aplicación de diferentes reglas para la clasificación del estado nutri-

Tabla III
Variables antropométricas y bioquímicas empleadas en la evaluación nutricional de los pacientes con IRC en HD de mantenimiento, y su relación con el resultado de la ESG. Para cada categoría, se presentan la media $\pm$ error estándar de las determinaciones, y la proporción de resultados de la variable inferiores al punto de corte definido

Variable	A Bien Nutrido Subtotales = 16	B Riesgo de Desnutrición/ Moderadamente Desnutrido Subtotales = 7	C Gravemente Desnutridos Subtotales = 5	Totales Totales = 28
Índice de Masa Corporal [‡] (kg/m ²)	22,2 $\pm$ 0,74 1 [6,3%]	19,1 $\pm$ 0,63 2 [28,6%]	22,6 $\pm$ 1,50 0	21,5 $\pm$ 0,57 3 [10,7%]
Circunferencia del Brazo [‡] (cm)	25,6 $\pm$ 0,78 7 [43,7%]	20,7 $\pm$ 1,04 6 [85,7%]	21,3 $\pm$ 0,80 4 [80,0%]	23,6 $\pm$ 0,69 18 [64,3%]
Pliegue Cutáneo Tricipital (mm)	8,8 $\pm$ 0,99 5 [31,3%]	7,11 $\pm$ 1,06 3 [42,9%]	6,9 $\pm$ 1,66 2 [40,0%]	8,0 $\pm$ 0,69 10 [35,7%]
Conteo Total de Linfocitos (células/mm ³)	1.617 $\pm$ 153 9 [56,3%]	1.767 $\pm$ 175 2 [28,6%]	1.156 $\pm$ 76,5 5 [100,0%]	1.572 $\pm$ 104 16 [57,1%]
Albúmina [‡] (g/L)	41,7 $\pm$ 1,55 2 [12,5%]	32,0 $\pm$ 2,56 5 [71,4%]	29,0 $\pm$ 1,52 5 [100,0%]	37,0 $\pm$ 1,52 12 [42,9%]

[‡]p = 0,045.

[‡]p < 0,05.

Tamaño de la serie: 28 pacientes.

Fuente: Serie de estudio.

Tabla IV
Desnutrición en pacientes con IRC en HD de mantenimiento: estimados obtenidos después del uso de las diferentes reglas de clasificación. Entre corchetes: los intervalos de confianza al 95%

Regla de clasificación	Frecuencia estimada [%]
Regla 1: (ESG = B o C)	42,9 [37,7-48,0]
Regla 2: (Albúmina < 35)	42,9 [37,7-48,0]
Regla 3.a.: (CB < Punto de Corte_1) ¹	60,7 [55,6-65,8]
Regla 3.b.: (CB < Punto de Corte_2) ²	67,9 [63,0-72,7]
Regla 4.a.: (CB < Punto de Corte_1) ¹ y/o (Albúmina < 35)	71,4 [66,7-76,1]
Regla 4.b.: (CB < Punto de Corte_2) ² y/o (Albúmina < 35)	71,4 [66,7-76,1]

¹ Punto de corte propuesto por los especialistas del GAN¹¹.

² Punto de corte propuesto por el Grupo de Crecimiento y Desarrollo del MINSAP⁹.

Tamaño de la serie: 28 pacientes.

Fuente: Serie de estudio.

cional de los pacientes incluidos en la serie de estudio. La aplicación de la ESG resultó en el menor estimado de desnutrición, con un 42,9%, mientras que la combinación de una albúmina sérica < 35 g/L y una circunferencia del brazo inferior al punto de corte definido [empleando indistintamente el documentado en el PNO elaborado por los especialistas del GAN de la institución, como el propuesto en un artículo reciente del Grupo de Desarrollo Humano del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba]⁹, resultó en una frecuencia del 71,4%.

En la tabla V se muestran las características operacionales de las reglas construidas para la clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD. La Regla 2: $f = [(Albúmina < 35)]$ exhibió las mejores características operacionales, con una sensibilidad y especificidad mayores del 80,0%. Se constató una baja exactitud (69,7%) cuando se empleó un indicador antropométrico para la clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD {Regla 3.a: $f = [(CB < Punto de corte)]$ }. La exactitud diagnóstica de esta regla de clasificación mejoró (78,1%) al incrementar el punto de corte, tal y como ha propuesto el Grupo de Desarrollo Humano del MINSAP⁹. La combinación de dos indicadores, uno bioquímico y otro antropométrico,

redunda en un 100,0% de sensibilidad, junto con una exactitud diagnóstica del 75,0% {Regla 4: $f = [(CB < Punto de corte); (albúmina < 35)]$ }, si bien la especificidad es baja (50,0%). De los pacientes clasificados como desnutridos mediante las reglas construidas con estos dos indicadores, 4 [14,3%] pacientes mostraron valores de Albúmina sérica menores de 35 g/L, otros 8 [28,6%] tenían valores de CB inferiores al estándar empleado como punto de corte, mientras que los restantes 8 [28,6%] pacientes exhibieron valores anómalos de los 2 indicadores.

En la figura 1 se muestran las curvas ROC construidas para evaluar la calidad del rendimiento de las reglas de clasificación construidas con los indicadores propuestos. Se comprobó que el área bajo la curva (estadígrafo que expresa la exactitud diagnóstica de la regla de clasificación propuesta) disminuía cuando se empleaba un indicador antropométrico {Regla 3: $f = [(CB < Punto de corte)]$ }, o cuando se incluían ambos indicadores en una única regla {Regla 4: $f = [(CB < Punto de corte); (albúmina < 35)]$ }. El área bajo la curva ROC construida para la Regla 2: $f = [(albúmina < 35)]$ fue la mayor de todas ($A_z = 0,85$).

Después de examinar las características operacionales, se escogió la Regla 4.a.: $f = [(CB < Punto de corte);$

Tabla V
Características operacionales de los indicadores antropométricos y bioquímicos seleccionados. Se utilizó el puntaje de la ESG como patrón dorado

Escenario	Sensibilidad	(1 - Especificidad)	A_z^3
Albúmina < 35 vs (ESG = B o C)	0,833	0,125	0,854 ± 0,077
(CB < Punto de Corte_1) ¹ vs (ESG = B o C)	0,833	0,437	0,697 ± 0,099
(CB < Punto de Corte_2) ² vs (ESG = B o C)	1,000	0,437	0,781 ± 0,092
[(CB < Punto de Corte_1) ¹ y/o (Albúmina < 35)] vs (ESG = B o C)	1,000	0,500	0,750 ± 0,097
[(CB < Punto de Corte_2) ² y/o (Albúmina < 35)] vs (ESG = B o C)	1,000	0,500	0,750 ± 0,097

¹ Punto de corte propuesto por los especialistas del GAN¹¹.

² Punto de corte propuesto por el Grupo de Crecimiento y Desarrollo del MINSAP⁹.

³ Área bajo la curva ROC. A_z se calculó mediante el método descrito¹⁶. Se presentan los valores de $A_z \pm SE$.

Tamaño de la serie: 28 pacientes.

Fuente: Serie de estudio.

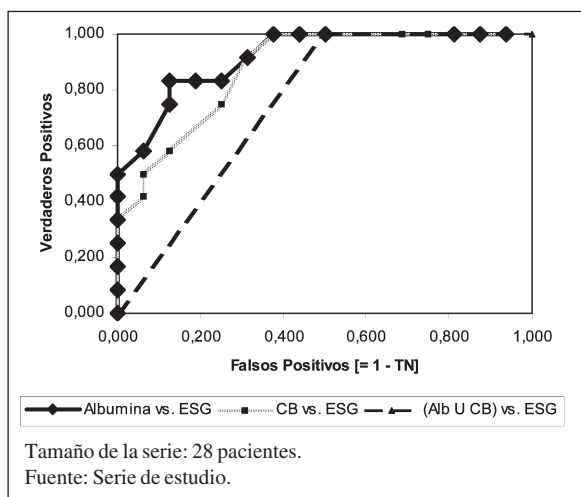


Fig. 1.—Características operaciones de las reglas de clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD.

(albúmina < 35)], con los estándares de CB propuestos por el GAN, para examinar: 1) la asociación entre el estado nutricional del paciente con IRC en HD y las variables demográficas y clínicas recogidas en el estudio, y 2) la capacidad del estado nutricional del paciente como predictor de la morbi-mortalidad.

En la tabla VI se muestran las asociaciones entre las variables demográficas y clínicas registradas en el estudio y el estado nutricional del paciente con IRC en HD, establecido después de aplicada la regla de clasificación escogida. El estado nutricional del paciente con IRC en HD fue independiente del sexo, la edad, o el color de la piel. Asimismo, el estado nutricional del paciente fue independiente de la entidad causante de la pérdida de la función renal y el tiempo de permanencia en el Programa de Hemodiálisis.

En la tabla VII se muestran los ingresos acumulados durante el período de observación de los pacientes. Durante el período de monitoreo se acumularon 28 ingresos hospitalarios. 11 [39,3%] de los pacientes acumularon al menos un ingreso durante el período de monitoreo; 4 [14,3%] acumularon 2 ingresos, y 3 [10,7%] exhibieron 3 ingresos. Las causas más frecuentes de ingreso hospitalario fueron: neumonía con derrame pleural [25,0%], sangramiento digestivo [21,4%], bacteriemia no complicada [14,3%], y pericarditis [10,7%]. Es de notar que 2 pacientes que recibieron un injerto renal durante el período de monitoreo desarrollaron disfunción precoz del órgano trasplantado, y nunca pudieron abandonar el Programa de Hemodiálisis. En uno de ellos fue necesario retirar el injerto.

Tabla VI
Variables demográficas y clínicas segregadas por los valores de la función de clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD

Variable		Estado nutricional ¹		Estadígrafo
		Desnutrido	No Desnutrido	
Sexo	Masculino	10 [58,8%]	7 [41,2%]	Probabilidad exacta de Fisher: 0,068
	Femenino	10 [90,9%]	1 [9,1%]	
Edad	≤ 60 años	13 [68,4%]	6 [31,6%]	Probabilidad exacta de Fisher: 0,314
	> 60 años	7 [77,8%]	2 [22,2%]	
Color de la piel	Blanca	11 [73,3%]	4 [22,7%]	χ^2 de independencia: 1,14 [p > 0,05]
	Mestiza	5 [83,3%]	1 [16,7%]	
	Negra	4 [57,1%]	3 [42,9%]	
Entidad causante de la IRC	Hipertensión arterial esencial	6	3	χ^2 de independencia: 4,31 [p > 0,05]
	Poliquistosis renal	4	2	
	Nefritis intersticial	3	3	
	Diabetes mellitus	2	0	
	Glomerulonefritis crónica	4	0	
	Nefropatía de etiología no aclarada	1	0	
Tiempo de Permanencia	1 - 12 meses	6 [50,0%]	6 [50,0%]	χ^2 de independencia: 5,46 [p > 0,05]
	13 - 24 meses	6 [100,0%]	0	
	Más de 24 meses	8 [80,0%]	2 [20,0%]	
Totales		20 [71,4%]	8 [28,6%]	

¹ Regla de clasificación del estado nutricional del paciente: $y = f(\text{CB}; \text{albúmina sérica})$:

> y = 2 = Bien Nutrido si (CB ≥ Punto de corte) Y (albúmina sérica ≥ 35 g/L).

> y = 1 = Desnutrido en caso contrario.

Tamaño de la serie: 28 pacientes.

Fuente: Serie de estudio.

Tabla VII
Causas de los ingresos hospitalarios durante el periodo de monitoreo

<i>Causa del ingreso</i>	<i>Número de ingresos [%]</i>
Neumonía con derrame pleural	7 [25,0]
Sangramiento digestivo ¹	6 [21,4]
Bacteriemia no complicada	4 [14,3]
Pericarditis	3 [10,7]
Disfunción temprana del injerto renal ²	2 [7,1]
Hepatitis aguda a virus C	2 [7,1]
Bacteriemia complicada con sepsis sistémica	1 [3,6]
Encefalopatía hepatoamoniaca	1 [3,6]
Linfangitis necrotizante de miembros inferiores	1 [3,6]
Retención urinaria aguda ³	1 [3,6]
Totales	28 [100,0]

¹ Rectocele [1], Gastropatía urémica [2], Tumor ulcerado y sangrante de esófago [1], Varices esofágicas sangrantes [1].

² Los pacientes no abandonaron el Programa de Hemodiálisis. En uno de ellos se decidió el retiro del injerto.

³ Se diagnosticó un adenocarcinoma de próstata en un paciente con función urinaria residual.

Tamaño de la serie: 28 pacientes.

Fuente: Serie de estudio.

En la tabla VIII se muestran la asociación entre las variables demográficas y clínicas del estudio y la morbilidad del paciente con IRC en HD. La morbilidad del paciente fue independiente de las variables demográficas y clínicas empleadas en el estudio ($p > 0,05$). Asimismo, la morbilidad del paciente fue independiente del estado nutricional evaluado mediante la regla de clasificación construida con los indicadores antropométricos y bioquímicos, y de la albúmina sérica.

En la tabla IX se muestra la asociación entre la ESG y la morbilidad del paciente con IRC en HD. La ESG fue un predictor independiente de la morbilidad del paciente: el 61,1% de los pacientes con IRC en HD que desarrollaron eventos mórbidos durante el período de monitoreo había recibido puntajes B/C ($p < 0,05$). Un puntaje B o C incrementó en 14 veces el riesgo del paciente de desarrollar complicaciones en los próximos 12 meses [OR = 14,14; IC 95%: 1,5-137,3].

Al término del período de monitoreo habían fallecido 11 [39,3%] de los 28 pacientes con IRC en HD. Ocho [72,7%] de las 11 muertes ocurrieron antes de los 6 meses de monitoreo.

En la tabla X se muestran las asociaciones entre las variables demográficas y clínicas del estudio y la mortalidad del paciente al término del período de observación. La mortalidad a los 12 meses fue sólo dependiente de la edad del paciente: la tasa de mortalidad observada entre los pacientes con edades mayores de 60 años fue del 77,8%, en contraste con un 21,1% en los sujetos con edades menores o iguales de 60 años ($p < 0,05$).

En la tabla IX se muestra la asociación entre los indicadores nutricionales empleados y la morbilidad del paciente con IRC en HD. Solo la ESG fue un predictor independiente de la morbilidad del paciente: el 61,1% de los pacientes con IRC en HD que desarrollaron eventos mórbidos durante el periodo de monitoreo había recibido puntajes B/C ($p < 0,05$). Un puntaje B o C incrementó en 14 veces el riesgo del paciente de desarrollar complicaciones en los próximos 12 meses [OR = 14,14; IC 95%: 1,5-137,3]. Una albúmina sérica menor de 35 g/L incrementó en 21 veces el riesgo del paciente de fallecer antes de los 12 meses [OR = 21,0; IC 95%: 2,9-151,4]. Por el contrario, no se pudo demostrar una asociación entre la CB y la mortalidad antes de los 12 meses ($p > 0,05$).

Tampoco se pudo demostrar que el estado nutricional del paciente establecido mediante la regla de clasificación construida con los indicadores antropométricos y bioquímicos fuera un predictor de la mortalidad al término del período de observación ($p > 0,05$). Sin embargo, la concurrencia de valores anómalos de ambos indicadores significó un riesgo incrementado en ~43 veces de fallecer antes de los 12 meses de monitoreo [OR = 42,7; IC 95% = 3,8-478,4].

Por su parte, la ESG fue un predictor independiente de la mortalidad del paciente antes de los 12 meses de monitoreo: el 75,0% de los pacientes que fallecieron antes de los 12 meses había recibido un puntaje B/C ($p < 0,05$). Un puntaje B o C incrementó en 21 veces el riesgo del paciente de fallecer antes de los 12 meses [OR = 21,0; IC 95%: 2,9-151,4].

Discusión

Históricamente, el estado nutricional del paciente con IRC en HD se ha establecido mediante el empleo de indicadores como el IMC, la CB, los pliegues cutáneos, la albúmina sérica, la prealbúmina y el CTL¹⁶⁻²¹. También se ha empleado la ESG, tanto en su formato original²², o como una versión abreviada²³. El estado nutricional del paciente se ha denotado como Desnutrido si al menos uno de los indicadores utilizados muestra valores inferiores al punto de corte establecido en sujetos de poblaciones sanas. La constatación de 2 o más indicadores anómalos permite establecer la gravedad del deterioro nutricional. Esta práctica ha resultado en dispares estimados de desnutrición en subpoblaciones de pacientes con IRC en HD, tales y como se recogen en la tabla XII. Cabría preguntarse entonces: ¿Se corresponden estos estimados con la realidad? ¿En qué

Tabla VIII
Influencia de las variables demográficas y clínicas en la ocurrencia de eventos mórbidos durante el monitoreo de los pacientes con IRC en HD

Variable		Ocurrencia de eventos mórbidos		Estadígrafo
		Sí	No	
Sexo	Masculino	12 [70,6%]	5 [29,4%]	Probabilidad exacta de Fisher: 0,217
	Femenino	6 [54,5%]	5 [45,5%]	
Edad	≤ 60 años	11 [57,9%]	8 [42,1%]	Probabilidad exacta de Fisher: 0,207
	> 60 años	7 [77,8%]	2 [22,2%]	
Color de la piel	Blanca	7 [46,7%]	8 [55,3%]	χ^2 de independencia: 5,93 [p > 0,05]
	Mestiza	4 [66,7%]	2 [33,3%]	
	Negra	7 [100,0%]	0 [0]	
Entidad causante de la IRC	Hipertensión arterial esencial	5	4	χ^2 de independencia: 9,24 [p > 0,05]
	Poliquistosis renal	6	0	
	Nefritis intersticial	4	2	
	Diabetes mellitus	2	0	
	Glomerulonefritis crónica	1	3	
	Nefropatía de etiología no aclarada	0	1	
Tiempo de Permanencia	1 - 12 meses	9 [75,0%]	3 [25,0%]	χ^2 de independencia: 1,21 [p > 0,05]
	13 - 24 meses	3 [50,0%]	3 [50,0%]	
	Más de 24 meses	6 [60,0%]	4 [40,0%]	
Totales		18 [64,3%]	10 [35,7%]	

Tamaño de la serie: 28 pacientes.
Fuente: Serie de estudio.

medida los indicadores empleados en el diagnóstico nutricional reflejan el fenómeno de la desnutrición asociada a la IRC? ¿Cuán útiles son los indicadores tradicionales del estado nutricional del paciente con IRC en HD?

La desnutrición es un trastorno de la composición corporal²⁴. Si se considera un nivel tisular de organización²⁵, entonces la desnutrición puede afectar diferencialmente y en grado variable los compartimentos muscular, graso y visceral de la composición corporal del sujeto²⁶. Por lo tanto, las reglas de clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD deberían incluir indicadores del estado de integridad de estos 3 compartimentos. En la práctica de los autores, la consideración de un modelo tisular es más que suficiente para establecer la composición corporal del sujeto: la consideración de otros niveles de organización de la composición corporal: celular, molecular o atómico, puede hacer más engorroso el diagnóstico por la necesidad de recurrir a técnicas diagnósticas más complejas y no siempre disponibles al lado de la cama del paciente.

¿Qué indicadores incluir, entonces? Pues aquellos que reflejen los cambios que puedan ocurrir en los compartimentos de interés. Una de las hipótesis de este estudio fue precisamente establecer la utilidad de los indicadores tradicionalmente empleados en el diagnóstico del estado nutricional del paciente con IRC en HD, cuando se aplican a pacientes segregados según los

puntajes de la ESG. Se hipotetizaba que, si el indicador era útil, debería correlacionarse con el puntaje de la ESG: a peor categoría nutricional, entonces cabría esperar una mayor proporción de pacientes con valores anómalos del indicador propuesto.

Si bien el IMC, el PCT y el CTL fallaron en identificar subgrupos de pacientes con diferentes categorías del estado nutricional, estos resultados podrían haberse anticipado.

El IMC es fuertemente influido por el peso actual del paciente, y éste, a su vez, por el estado de la distribución hídrica. El peso actual del paciente puede estar distorsionado por la presencia de edemas, ascitis, y el secuestro de líquidos en espacios virtuales de la economía. En el caso de la serie corriente de estudio, los pacientes con un puntaje C de la ESG exhibían los valores mayores del IMC. A su vez, estos individuos se presentaron con edemas en miembros inferiores y/o ascitis. Por lo tanto, el IMC no resulta útil para el diagnóstico del estado nutricional del paciente con IRC en HD, a menos que pueda asegurarse que se encuentre en “peso seco”.

Por su parte, el PCT es un indicador clásico del estado de la integridad del compartimento graso^{17,18}. En el caso de la serie de estudio, no se constataron diferencias significativas entre los valores del PCT observados en individuos segregados de acuerdo con las categorías nutricionales de la ESG. Este hallazgo pudiera implicar que, al menos en los pacientes de la serie de

Tabla IX
Influencia de los indicadores nutricionales en la ocurrencia de eventos mórbidos durante el monitoreo de los pacientes con IRC en HD

Indicador		Ocurrencia de eventos mórbidos		Estadígrafo
		Sí	No	
Albúmina sérica	< 35 g/L ≥ 35 g/L	10 [55,6%] 8 [44,4%]	2 [20,0%] 8 [80,0%]	$P_F = 0,0640$
CB	< Punto de corte ≥ Punto de corte	11 [61,1%] 7 [38,9%]	6 [60,0%] 4 [40,0%]	$P_F = 0,3112$
Regla bivariada de clasificación nutricional	(CB ≥ Punto de corte) y (Albúmina ≥ 35)	5 [27,8%]	3 [30,0%]	$P_F = 0,3300$
	(CB < Punto de corte) y/o (Albúmina < 35)	13 [72,2%]	7 [70,0%]	
ESG	B o C	11 [61,1%]	9 [90,0%]	$P_F = 0,0104$ OR = 14,14 [IC 95%: 1,5-137,3]
	A	7 [38,9%]	1 [10,0%]	
Totales		18 [64,3%]	10 [35,7%]	

Tamaño de la serie: 28 pacientes.
Fuente: Serie de estudio.

estudio, los trastornos propios de la enfermedad urémica respetan el compartimento graso y/o afectan preferencialmente otros compartimentos corporales. Tal vez la constatación de pliegues cutáneos disminuidos en un paciente con IRC en HD sea un signo de mal pronóstico: el 57,0% de los pacientes que fallecieron antes de los 6 meses de completado el estudio tenían valores de los pliegues cutáneos inferiores al percentil 25 de la distribución para sujetos cubanos de uno u otro sexo.

El CTL se ha criticado como un indicador inespecífico del estado nutricional del paciente con IRC en HD. En el caso de la serie de estudio, no hubo diferencias entre los pacientes segregados según la categoría nutricional de la ESG respecto de los valores del CTL. Sí se debe hacer notar que la linfopenia fue el hallazgo predominante en los pacientes con peor categoría nutricional.

Esto no quiere decir que tales indicadores sean desechados, pero es más probable que su utilidad en la categorización del estado nutricional del paciente con IRC en HD sea casuística antes que poblacional²⁷.

La albúmina sérica y la circunferencia del brazo fueron los indicadores que mejor se correlacionaron con el puntaje nutricional de la ESG. Los valores de la albúmina sérica y la CB difirieron significativamente entre pacientes con diferentes categorías nutricionales. A medida que empeoraba el puntaje nutricional del paciente, era mayor la proporción de pacientes con resultados anómalos de estos indicadores. Estos hallazgos son interesantes, por cuanto la albúmina sérica y la CB se han tenido históricamente como indicadores de los compartimentos visceral y muscular, respectiva-

mente, y su afectación conjunta permite establecer el diagnóstico de estados de desnutrición secundarios a ingresos deficientes de proteínas dietéticas y/o estados de hipercatabolia^{2,7-8}. Adicionalmente, la elección de la CB como indicador de la desnutrición asociada a la IRC en HD refuerza la imagen de un paciente con miembros inferiores engrosados (por la presencia de edemas), pero con brazos enflaquecidos (por la pérdida de masa muscular).

Por todo lo anterior, y en virtud de la correlación observada entre estos dos indicadores y el puntaje de la ESG, se decidió su utilización en la construcción de reglas de clasificación del estado nutricional de las subpoblaciones de pacientes con IRC en HD.

Llama la atención la existencia de diferentes tasas de desnutrición obtenidas después del uso de las reglas de clasificación construidas. De hecho, la frecuencia estimada de desnutrición puede asumir cualquier valor entre 42,9% (empleando indistintamente la ESG o la albúmina sérica) y 71,4% (empleando una combinación de los indicadores antropométrico y bioquímico).

Estos dispares estimados de frecuencia de desnutrición observados en la misma serie de estudio obligan a examinar las características operacionales de las reglas de clasificación empleadas para establecer el estado nutricional del paciente.

Teniendo el juicio clínico del examinador (expresado mediante el puntaje de la ESG) como patrón dorado, se constató que la albúmina sérica fue suficiente para establecer el diagnóstico del estado nutricional del paciente con IRC en HD con una exactitud del 85,4%. Esto es: de 2 pacientes con IRC en HD extraídos independientemente y al azar de sendas poblaciones que

Tabla X
Influencia de las variables demográficas y clínicas en la ocurrencia de fallecimientos al término del monitoreo de los pacientes con IRC en HD

Variable		Ocurrencia de fallecimientos		Estadígrafo
		Sí	No	
Sexo	Masculino	5 [29,4%]	12 [70,6%]	Probabilidad exacta de Fisher: 0,133
	Femenino	6 [54,5%]	5 [45,5%]	
Edad	≤ 60 años	4 [23,5%]	15 [76,5%]	Probabilidad exacta de Fisher: 0,007
	> 60 años	7 [77,8%]	2 [22,2%]	
Color de la piel	Blanca	7 [46,7%]	8 [53,3%]	χ^2 de independencia: 0,77 [p > 0,05]
	Mestiza	2 [33,3%]	4 [66,7%]	
	Negra	2 [28,6%]	5 [71,4%]	
Entidad causante de la IRC	Hipertensión arterial esencial	3	6	χ^2 de independencia: 4,59 [p > 0,05]
	Poliquistosis renal	3	3	
	Nefritis intersticial	2	4	
	Diabetes mellitus	2	0	
	Glomerulonefritis crónica	1	3	
	Nefropatía de etiología no aclarada	0	1	
Tiempo de Permanencia	1 - 12 meses	4 [33,3%]	8 [66,7%]	χ^2 de independencia: 0,47 [p > 0,05]
	13 - 24 meses	3 [50,0%]	3 [50,0%]	
	Más de 24 meses	4 [40,0%]	6 [60,0%]	
Totales		11 [39,3%]	17 [60,7%]	

Tamaño de la serie: 28 pacientes.
Fuente: Serie de estudio.

difieren en los puntajes nutricionales asignados mediante la ESG, se obtendrá una albúmina sérica menor de 35 g/L en aquel con un peor puntaje nutricional (B o C) en el 85,4% de las veces.

El empleo de la CB en el diagnóstico del estado nutricional del paciente con IRC en HD permitió identificar 5 pacientes adicionales como desnutridos por presentar valores del indicador antropométrico inferiores al estándar aconsejado para una población sana. Ello resultó en una tasa de desnutrición superior (60,7%), pero con una inferior exactitud (69,7%). Debe hacerse notar que el cambio del estándar empleado como punto de corte de la CB [tal y como se ha propuesto recientemente por el Grupo de Desarrollo Humano del MINSAP]⁹ se traduce en una exactitud diagnóstica mejorada de la regla de clasificación antropométrica (78,1%), sin que se incremente significativamente la tasa estimada de desnutrición. El empleo de la regla mixta de clasificación identificó otros 3 pacientes más, para una tasa final de desnutrición del 71,4%, con una exactitud diagnóstica del 75,0%.

Se constataron discrepancias entre los estimados de desnutrición obtenidos mediante la ESG y la regla mixta de clasificación [42,9% vs 71,4%; p < 0,05]: ocho [50,0%] de los pacientes que habían recibido un puntaje A mediante la ESG presentaban valores anómalos de la albúmina sérica y/o de la CB como para ser denotados como Desnutridos mediante la regla mixta de clasificación.

Tal vez la ESG sea insuficiente en reconocer signos tempranos de desnutrición. La ESG refleja la percepción subjetiva del examinador, y en virtud de ello, tal vez sea muy difícil establecer, sólo por simple inspección, una reducción de la CB por debajo de los estándares considerados como propios de una población de referencia, máxime en presencia de pliegues cutáneos preservados. Además, los creadores de esta herramienta exigen del examinador que no le asigne al paciente un peor puntaje nutricional del que pudiera tener en realidad. Esta práctica resultaría en la postergación de pacientes con depleción incipiente de uno u otro de los compartimentos corporales magros. A manera de ejemplo: 4 [20,0%] de los pacientes clasificados como desnutridos mediante la regla mixta tenían valores de albúmina sérica entre 31-35 g/L coexistiendo con valores normales de la CB. Estos valores de albúmina sérica son compatibles con grados leves de hipoalbuminemia, y es poco probable que se expresen clínicamente. Por otro lado, otros 8 [40,0%] de los pacientes incluidos en la categoría de desnutridos mostraban valores anómalos de la CB asociados a cifras normales de la albúmina sérica, sin que ello resultara en un cuadro clínico que inclinara al examinador a asignarles un puntaje nutricional agravado.

Ahora bien, puede que las discrepancias entre la ESG y las reglas antropométrica y mixta de clasificación anotadas anteriormente no sean enteramente atribuibles a fallas de las características operacionales de

Tabla XI
Asociación entre la mortalidad y los indicadores antropométricos y bioquímicos empleados en la construcción de la regla de clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD

<i>Indicador</i>	<i>Número de frecuencia</i>	<i>Mortalidad al año [%]</i>	
Albúmina $\geq$ 35 g/L	12	12,5	
CB $\geq$ Punto de corte ¹	11	18,2	
Ambos indicadores preservados	8	12,5	
Albúmina < 35 g/L	12	75,0	p < 0,05 ^a OR = 21,0 [IC 95%: 2,9-151,4]
CB < Punto de corte ¹	17	52,9	p > 0,05 ^a
Albúmina y/o Circunferencia del Brazo afectados	20	50,0	p > 0,05 ^b
Albúmina y Circunferencia del Brazo afectados	9	88,9	p < 0,05 ^c OR = 42,7 [IC 95%: 3,8-478,4]
Encuesta Subjetiva Global: B o C	12	75,0	p < 0,05 ^d OR = 21,0 [IC 95%: 2,9-151,4]

¹ Según las recomendaciones del Grupo de Apoyo Nutricional (Hospital Hermanos Ameijeiras). Para más detalles, consulte la Sección Material y Métodos del presente artículo.

^a Respecto de aquellos pacientes con valores preservados del indicador en cuestión.

^b Respecto de aquellos pacientes con valores preservados de ambos indicadores.

^c Respecto de aquellos pacientes con solo uno de los indicadores afectado.

^d Respecto de aquellos pacientes con puntajes A de la ESG.

Tamaño de la serie: 28 pacientes.

Fuente: Serie de estudio.

la primera de las herramientas. Se han descrito cambios fundamentales en los compartimentos corporales a medida que el paciente acumula un mayor tiempo de permanencia en un programa de hemodiálisis, de los cuales la depleción muscular (sin que ello se equipare forzosamente con la emaciación) resulta el más llamativo²⁸⁻³¹. Así, el paciente adquiere un hábito externo que tal vez sea exagerado denotarlo como desnutrido, pero que a lo mejor no se corresponde con el propio de su estado prediálisis, lo que puede confundir al examinador en su capacidad de asignarle un puntaje con la ESG. Esta circunstancia explicaría que muchos pacientes con IRC en HD que han experimentado depleción de los compartimentos corporales reciban un puntaje A en lugar de uno B, con una reducción concomitante de la sensibilidad diagnóstica de la herramienta.

No obstante, si se aceptan como válidos los estimados de desnutrición devueltos por las reglas de clasificación del estado nutricional presentadas en este artículo, ¿podrían parecer exageradas las tasas de desnutrición obtenidas? ¿En qué medida la afectación de la albúmina sérica y la CB es la resultante de ingresos dietéticos disminuidos y/o requerimientos energéticos incrementados, o de la acción de factores inespecíficos?

Respecto de la primera interrogante: en los pacientes con IRC en HD se han descrito tasas metabólicas en el reposo incrementadas³². Si el ingreso energético es insuficiente (y la anorexia es un hallazgo frecuente entre los pacientes con IRC en HD), el déficit será

cubierto entonces a través de la movilización de los aminoácidos glucogénicos a partir de sitios preferenciales como el tejido muscular, y ello se traducirá en una depleción de los compartimentos musculares.

Por otro lado, los compartimentos magros pueden estar afectados inespecíficamente por factores disímiles, que pueden solaparse en sus interacciones. La acidosis metabólica condicionada por la uremia propia de la enfermedad renal crónica condiciona un incremento de la movilización de los aminoácidos glucogénicos desde el compartimento muscular³³⁻³⁷, junto con aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina, e hipertrigliceridemia³⁸⁻⁴⁰. La corrección de la acidosis se traduce en un incremento de la albúmina sérica⁴¹. La uremia crónica se acompaña de un estado inflamatorio mantenido⁴², el que, a su vez, condiciona un aumento de la gluconeogénesis, resistencia periférica incrementada a la acción de la insulina, e hipertrigliceridemia. El estado inflamatorio mantenido asociado a la uremia crónica causa una diversión de la síntesis hepática de proteínas hacia la liberación de reactantes de fase aguda⁴³, en detrimento de la síntesis de albúmina. La compatibilidad de las membranas dialíticas, la composición del dializador, y las características del régimen dialítico también contribuyen a la depleción del compartimento magro⁴⁴⁻⁴⁶. Mejoras en el régimen dialítico se traducen en un incremento de las cifras séricas de albúmina sérica⁴⁶. Pueden ocurrir pérdidas importantes de aminoácidos y proteínas durante el acto dialítico⁴⁷, las que, si no se reponen de alguna manera, contribuyen a agravar la hipoalbumine-

mia y a acentuar la depleción de los compartimentos musculares. La coexistencia de enfermedades hepáticas crónicas también contribuye a agravar la hipoalbuminemia⁴⁸. Catorce [50,0%] de los pacientes con IRC en HD de esta serie de estudio tenían un diagnóstico de enfermedad hepática crónica. Dos [14,3%] de ellos habían progresado hacia la cirrosis hepática. Así, la enfermedad hepática crónica *per se* es capaz de modificar la etiopatogenia de la desnutrición asociada a la IRC.

Esto no quiere decir tampoco que los factores nutricionales actúen independientemente de los inespecíficos. De hecho, se ha descrito una relación entre la dosis de diálisis y los ingresos dietéticos. A pesar de una intervención nutricional enérgica, agresiva e intensiva, se han detectado ingresos energéticos y proteicos insuficientes en subpoblaciones de pacientes con IRC en HD⁴⁹. Ha sido entonces necesario modificar la dosis de diálisis para lograr un incremento de los ingresos alimentarios⁵⁰⁻⁵². Esta última circunstancia refuerza para muchos investigadores la idea de un círculo vicioso uremia-acidosis-inflamación mantenida-anorexia-diálisis insuficiente-ingresos dietéticos disminuidos-desnutrición en el paciente con IRC en HD, círculo que se hace muy difícil de quebrar, y que causa muchos fracasos y frustraciones⁵³⁻⁵⁸.

Además, los reportes de la literatura internacional son consistentes en afirmar que la enfermedad renal crónica (esté o no el paciente en HD) se asocia con una disminución significativa de las concentraciones de las proteínas secretoras hepáticas y una reducción del tejido magro corporal (tabla XII). No importa que la reducción en los ingresos dietéticos o cualquiera de los factores inespecíficos antes mencionados sea el evento primario en el desencadenamiento de la secuencia de hechos que finalmente traerán consigo una afectación de los compartimentos corporales: los cambios en los hábitos dietéticos del paciente se pueden coaligar con otros elementos propios de la enfermedad urémica y/o del tratamiento dialítico para perpetuar, e incluso, agravar el deterioro del estado nutricional del paciente con IRC en HD.

Por todo lo anterior, cabe esperar que un paciente con IRC en HD compensado nutricionalmente exhiba, forzosamente, valores normales de la albúmina sérica y la CB. Esta hipótesis se corrobora por la ocurrencia de 8 pacientes en la presente serie de estudio con valores deseados de los indicadores en cuestión. La hipótesis en cuestión también ha sido validada por un reporte anterior³⁹. Por lo tanto, y dadas las connotaciones biológicas, económicas y legales de la desnutrición asociada a la IRC, entonces interesaría diagnosticar la presencia de DEN. Se necesitaría entonces una regla de clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD que sea más sensible que específica. La aplicación de la regla propuesta en este estudio, que combina los indicadores antropométrico y bioquímico del estado nutricional, asegura que sean identificados y segregados todos aquellos pacientes con valores anómalos de uno u otro indicador, aún cuando ello resulte en una tasa

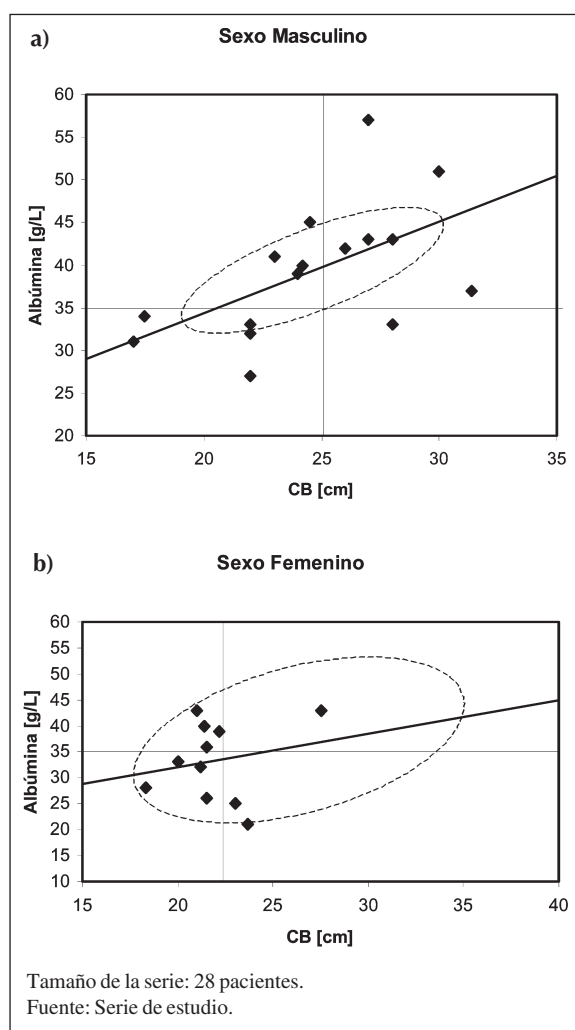


Fig. 2.—Un análisis bivariado del estado nutricional de los pacientes con IRC en HD. La elipse bivariada agrupa a las parejas de valores [Circunferencia del Brazo, Albúmina] que no difieren del centroide de la elipse, para un 99% de confianza estadística. Eje Y: Albúmina sérica: g/L. Eje X: CB: Circunferencia del brazo: centímetro.

superior de desnutrición. Con ello, queda satisfecha la primera hipótesis expuesta al inicio de este estudio.

La utilización de la regla mixta de clasificación de la desnutrición asociada a la IRC en HD podría resultar en ganancias adicionales, al permitir una interpretación bivariada del estado nutricional del paciente. En efecto, las disímiles tasas de desnutrición observadas en los pacientes de la serie actual de estudio después de la aplicación de diferentes reglas de clasificación del estado nutricional podrían explicarse en virtud de las insuficiencias de una interpretación univariada de la información ofrecida por varias dimensiones del estado nutricional del sujeto que pueden estar correlacionadas entre sí en grado variable. Si un objeto se describe exhaustivamente por ($n \geq 2$) variables, la probabilidad de que (al menos) una de las variables caiga fuera de los intervalos tenidos como propios para el objeto se

Tabla XII
Estimados de desnutrición en subpoblaciones de pacientes con IRC en HD

<i>Autor(es)</i>	<i>Tamaño de la serie</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Regla de clasificación</i>	<i>Tasa de desnutrición [%]</i>
Bansal VK y cols. (1980) ⁶⁵	52	- Juicio clínico - Pruebas de hipersensibilidad cutánea	- Presencia de signos de desnutrición - Anergia a 4 antígenos - Falla en responder al DNCB	- Juicio clínico: 19,0 - Anergia: 60,0 - Falla en responder al DNCB: 60,0
Thunberg BJ, Swamy AP, Cestero RV (1981) ⁶⁶	58	- Encuestas dietéticas - Antropometría - Exámenes de laboratorio	- Ingresos dietéticos inferiores a los recomendados - PCT < Punto de corte - Transferrina < 1,5 g/L - CTL < 1.500 células/mL	- Ingresos dietéticos disminuidos: 50,0 - PCT < Punto de corte: 72,0 - Transferrina < 1,5: 81,0 - CTL < 1.500: 69,0 - Más de 3 indicadores anómalos: 62,0
Lowrie EG y Lew NL (1982) ⁶⁷	+ 12.000	Albúmina	Albúmina < 40 g/L	66,0
Oksa H y cols. (1991) ²	29	Circunferencia Muscular del Brazo	CMB < Punto de corte	17,0
Goldwasser P y cols. (1993) ⁶⁸	184	Albúmina	Albúmina < 35 g/L	- Casos recientes (< 1 año en HD): 31,0 - Casos crónicos (> 1 año en HD): 12,0
Marcen R y cols. (1997) ⁶⁹	761	- Juicio clínico - Examen físico - IMC - Antropometría - Exámenes de laboratorio	Sistema de puntuación que pondera la información reunida de los indicadores empleados	49,8 - CMB < p 25: 13,9% - PCT < p 25: 41,0%
Qureshi AR y cols. (1998) ⁷⁰	128	ESG	Puntajes: B o C	64,0
Leavey SF y cols. (1998) ⁷¹	3.607	Percepción subjetiva del examinador	“Malnutrido/Caquético”	20,1
Kalantar-Zadeh K y cols. (1998) ⁷²	59	ESG	Puntajes: B o C	54,0
Aparicio M y cols. (1999) ⁷³	7.123	- IMC - Albúmina - Prealbúmina	- IMC < 20 kg/m² - Albúmina < 35 g/L - Prealbúmina < 0,3 g/L	- IMC < 20: 24,0 - Albúmina < 35: 20,0 - Prealbúmina < 0,3: 36,0
Laws RA y cols. (2000) ⁷⁴	64	- ESG - Antropometría - Exámenes de laboratorio	Sistema de puntuación que pondera la información reunida de los indicadores empleados	36,0
Rocco MV y cols. (2002) ⁷⁵	1.000	- Encuestas dietéticas - Albúmina	- Ingresos dietéticos inferiores a los recomendados - Albúmina < 35	- Albúmina < 35: 29,0 - Ingresos energéticos inferiores: 76,0 - Ingresos proteicos inferiores: 61,0
Grupo Nacional para el Estudio de la Desnutrición Hospitalaria (Cuba, 2002) ³	64	ESG	Puntajes: B o C	62,5
Barreto Penié J y cols. (2002) ⁴	15	ESG	Puntajes: B o C	52,0
Ordóñez Vy cols. (2002) Estudio presente	28	ESG Albúmina CB	- ESG: Puntajes B o C - Albúmina < 35 g/L - CB < Punto de corte (Albúmina < 35 g/L) o (CB < Punto de corte)	ESG: B o C: 42,9 Albúmina < 35: 42,9 CB < Punto de corte: 60,7 (Albúmina < 35) o (CB < Punto de corte): 71,4 (Albúmina < 35) y (CB < Punto de corte): 32,1

incrementa exponencialmente a medida que se incorporan más variables al modelo. El examinador correría entonces el riesgo de penalizar exponencialmente al paciente con IRC en HD con un peor estado nutricional a medida que el perfil nutricional se hace cada vez más polimórfico.

Podría ser entonces una mejor estrategia construir un espacio bi-dimensional que considere la influencia conjunta de las variables descriptoras, máxime si no se puede descartar una interacción significativa entre las mismas, como pudiera ser el caso de la albúmina sérica y la CB, indicadores de cambios en el mismo compartimento, y en las que cabe esperar un comportamiento paralelo. El área de normalidad bivariada estaría representada por una elipse cuyo centro de gravedad coincidiría con los valores promedios de los indicadores, y fronteras delimitadas por las varianzas de los mismos. La elipse estaría rotada en mayor o menor grado respecto del eje cartesiano en dependencia de la interacción entre los indicadores. Los pacientes cuyos valores de albúmina sérica y CB queden incluidos dentro del área bivariada serían entonces clasificados como No Desnutridos, no importa que exhiban valores limítrofes de los indicadores propuestos. La categoría No Desnutrido se le otorgaría también a los pacientes con valores de los indicadores fuera del área bivariada, siempre y cuando queden a la derecha y por encima de las rectas que representen los puntos de corte de los indicadores (fig. 2).

La segunda hipótesis de este estudio consideró si el estado nutricional predicho de una regla de clasificación que incorpora indicadores antropométricos y bioquímicos sirve para predecir la ocurrencia de eventos mórbidos en el paciente con IRC en HD. Se espera que los pacientes desnutridos sean los más propensos a sufrir complicaciones en el curso de la terapia dialítica, y experimentarán entonces un mayor número de ingresos hospitalarios. Existen varios estudios cuyos resultados han corroborado esta hipótesis⁶⁰⁻⁶³.

En el caso de la serie corriente de estudio, ni la regla mixta de clasificación, ni la albúmina sérica, fueron predictores de la morbilidad del paciente (surrogada en el número de ingresos hospitalarios). Es probable que la relación entre la morbilidad y el estado nutricional del paciente haya sido oscurecida por el pequeño tamaño de la muestra. Por otro lado, ninguna de las variables demográficas y clínicas definidas en el estudio fue capaz de predecir la ocurrencia de eventos mórbidos en el paciente.

Así, no se pudo satisfacer la segunda de las hipótesis avanzadas: la regla mixta de clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD no fue útil para predecir la ocurrencia de eventos mórbidos en los siguientes 12 meses.

Sí es de destacar que la ESG pronosticó la morbilidad del paciente en algún momento del período de observación. Ello justifica los esfuerzos para convertirla en la herramienta de elección en el pesquiasaje de la desnutrición en estas subpoblaciones de pacientes.

Respecto de la tercera hipótesis del estudio: la utilidad práctica podría ser un criterio ulterior de validación de cualquier regla propuesta para la clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD. Esto es: si la regla de clasificación del estado nutricional es de alguna utilidad, debería predecir la mortalidad a corto, mediano y largo plazo del paciente con IRC en HD. La hipótesis a docimar sería que los pacientes con peor estado nutricional serían aquellos más propensos a fallecer en un plazo de tiempo especificado: 1 año, 2 años ó 5 años.

Sin embargo, pudiera ocurrir que la asociación entre la mortalidad y el estado nutricional del paciente con IRC en HD no sea tan directa, o que esté mediatizada por otras variables confundidoras que interactúan en grado variable con los indicadores del estado nutricional. Esta hipótesis ha sido corroborada por numerosos estudios en los que se concluye que la mortalidad del paciente con IRC en HD puede ser explicada totalmente por la edad del sujeto (a semejanza del estudio presente), el tiempo de permanencia en el Programa de Hemodiálisis, y la ocurrencia de comorbilidades (de las que la Diabetes mellitus es determinante). Por consiguiente, un estado nutricional deteriorado puede ser el elemento distintivo de una subpoblación de pacientes por demás anciana, diabética, y con tiempos prolongados de permanencia en los Programas de Hemodiálisis.

Factores demográficos y clínicos aparte, el estado nutricional del paciente fue invocado como un predictor independiente de mortalidad del paciente con IRC en HD en 8 [53,3%] de los estudios orientados a explorar los factores de riesgo de mortalidad y revisados para la redacción de este trabajo. En el caso de la presente serie de estudio, la mortalidad al año fue del 12,5% entre los pacientes con indicadores preservados del estado nutricional. Una tasa similar de mortalidad fue observada entre los pacientes con valores preservados de la albúmina sérica. Por el contrario, los pacientes con una albuminemia < 35 g/L eran 21 veces más propensos a fallecer al año de evolución que los que presentaron una albúmina sérica mayor del punto de corte prefijado. Estos resultados refuerzan la utilidad de la albúmina como un predictor independiente de la mortalidad del paciente con IRC en HD, a pesar de las críticas de algunos autores⁶⁴. Asimismo, aquellos pacientes que recibieron un puntaje B/C de la ESG en el momento del reclutamiento eran 21 veces más propensos a fallecer en cualquier momento del período de observación que los que recibieron un puntaje A. Por lo tanto, los esfuerzos orientados al diagnóstico del estado nutricional del paciente con IRC en HD están más que justificados por la repercusión negativa de la desnutrición sobre la evolución natural de estas subpoblaciones.

Sin embargo, la regla mixta de clasificación (empleando la CB y la albúmina sérica) falló en predecir el riesgo de mortalidad en la serie corriente de estudio. Tal vez la concurrencia de una elevada tasa de desnutrición observada con esta regla y el pequeño tamaño de la muestra, unido a la circunstancia de que gran parte

de la mortalidad se debió a una edad avanzada del paciente, haya oscurecido esta asociación.

Así, tampoco se pudo satisfacer la tercera de las hipótesis avanzadas: la regla mixta de clasificación del estado nutricional del paciente con IRC en HD no fue útil para predecir la ocurrencia de fallecimientos en los siguientes 12 meses. Sin embargo, es necesario hacer una salvedad: más allá de la ausencia de diferencias estadísticas, sí es alarmante que la mortalidad entre aquellos con al menos uno de los indicadores afectados fuera del 50,0%, en contraste con el 12,5% observado entre aquellos con ambos indicadores preservados. También hay que destacar que la mayor tasa de mortalidad se observó entre los pacientes con valores anómalos de ambos indicadores antropométrico y bioquímico: 88,9% ($p < 0,05$).

El propósito de cualquier diagnóstico es facilitar la intervención. Los estimados tan elevados de desnutrición asociada a la IRC son un recordatorio permanente de que estos pacientes, por razones propias de la enfermedad de base y del tratamiento dialítico, se encuentran en riesgo de desnutrición, y por ende, deben tomarse las acciones necesarias para preservar la integridad de los compartimentos corporales. La constatación de valores anómalos de albúmina sérica y/o la CB debe estimular la adopción de acciones para elucidar la(s) causa(s) subyacente(s) de estas afectaciones. De proseguir estas causas sin una intervención eficaz, se corre el riesgo de que ocurra depleción de los compartimentos corporales más allá de un punto de no-regreso en el que cualquier acción terapéutica ulterior no surtiría efecto alguno. Si no se observa una mejora sustancial de los indicadores afectados después de corregidas las causas inespecíficas de afectación de los compartimentos corporales, se deben programar otras acciones de intervención. Pero: ¿es necesario intervenir en todos los pacientes que se denoten como desnutridos? ¿Se justifica intervenir nutricionalmente no sólo en aquellos pacientes con dos indicadores anómalos, sino también en los que muestren aunque sea un indicador anómalo? Si nos atenemos a los resultados documentados en el presente estudio, las tasas de mortalidad son intolerablemente elevadas tanto entre los pacientes con un indicador anómalo, como con los 2 afectados, significaciones estadísticas aparte. Por lo tanto, es tan urgente intervenir nutricionalmente en aquellos con una Circunferencia del Brazo disminuida (con una tasa de mortalidad del 50,0%), como en los que se constata una albúmina menor de 35 g/L (tasa de mortalidad: 75,0%), o en los que concurren valores anómalos de los indicadores antropométrico y bioquímico (tasa de mortalidad: 88,9%).

Conclusiones

La desnutrición asociada a la IRC en HD es un evento frecuente: las tasas de desnutrición se estiman entre 40,0-70,0%, dependiendo de la regla de clasificación del

estado nutricional del paciente que se emplee. El estado nutricional del paciente con IRC en HD puede establecerse exhaustivamente a partir de la Albúmina sérica o la Circunferencia del brazo (exactitud diagnóstica: 70,0-84,5%). La combinación de ambos indicadores en una única regla de clasificación resulta en la identificación de todos los pacientes con un puntaje anómalo de la ESG (exactitud: 75,0%). El 30,0% de los pacientes con IRC en HD puede exhibir valores anómalos de los 2 indicadores nutricionales propuestos. La regla bivariada de clasificación nutricional fue independiente de las variables demográficas y clínicas registradas en el estudio. Solo la ESG fue capaz de predecir la ocurrencia de eventos mórbidos en el paciente con IRC en HD durante el año de observación: los pacientes con puntajes B o C eran 14 veces más propensos a ser hospitalizados que aquellos con puntajes A. La mortalidad al año del paciente con IRC en HD puede ser predicha tanto del puntaje de la ESG (un puntaje B/C incrementa en 21 veces el riesgo de fallecer antes del año), y los valores de la Albúmina sérica (un valor < 35 g/L incrementa en 21 veces el riesgo de fallecer el año), como de la edad del sujeto: la mortalidad al año fue del 70,0% entre los pacientes con edades iguales o mayores de 60 años fue del 70,0%, en contraste con un 22,2% entre los pacientes con edades menores de 60 años. Aunque la regla bivariada de clasificación nutricional construida en este estudio falló en predecir la mortalidad del enfermo al año, fue preocupante que el 50,0% de aquellos que tuvieron valores bajos de Albúmina sérica y/o disminución de la CB falleció antes de que concluyera el año de observación.

Agradecimientos

Dra. Beatriz Valdés Girona (Departamento de Educación para la Salud, Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"), Dr. Carlos Martínez (Servicio de Hematología, Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"), por la asistencia prestada en la redacción de este artículo.

Referencias

1. Barac-Nieto M, Spurr GB, Lotero H, Maksud MC. Body composition in chronic undernutrition. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:23-40.
2. Oksa H, Ahonen K, Pasternack A, Marnela KM. Malnutrition in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25:157-61.
3. Barreto Penié J; for the Cuban Group for the Study of Hospital Malnutrition. State of malnutrition in Cuban hospitals. *Nutrition* 2005; 21(4):487-97.
4. Barreto Penié J, Santana Porbén S, Martínez González C, Espinosa Borrás A. Desnutrición hospitalaria: la experiencia del Hospital "Hermanos Ameijeiras". *Acta Médica* 2003; 10(1):76-95.
5. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1983; 16:S199-S203.
6. Becker BN, Coomer RW, Fotiadis C, Evanson J, Shyr Y, Hakim RM. Risk factors for hospitalization in well-dialyzed chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999; 19:565-70.

7. Forse RA, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr JPEN* 1980; 4:450-4.
8. Trowbridge FL, Staehling N. Sensitivity and specificity of arm circumference indicators in identifying malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:687-96.
9. Berdasco Gómez A, Romero del Sol JM. Circunferencia del brazo como evaluadora del estado nutricional del adulto. *Rev Cub Aliment Nutr* 1998; 12:86-90.
10. PNO 2.011.98: Evaluación Subjetiva Global del estado nutricional del paciente hospitalizado. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Hermanos Ameijeiras. Segunda Edición. Ciudad Habana: 2001.
11. PNO 2.013.98: Mediciones antropométricas. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Hermanos Ameijeiras. Segunda Edición. Ciudad Habana: 2001.
12. PNO 2.012.98: Evaluación del estado nutricional del paciente hospitalizado. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Hermanos Ameijeiras. Segunda Edición. Ciudad Habana: 2001.
13. Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana: 1990.
14. Zweig MH, Campbell G. Receiver operating characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39:561-77.
15. Szczech LA, Coladonato JA, Owen Jr WF. Key concepts in Biostatistics: using statistics to answer the question "Is there is a difference?". *Semin Dial* 2002; 15:347-51.
16. Cantor SB, Kattan MW. Determining the area under the ROC curve for a binary diagnostic test. *Med Dec Making* 2000; 20:460-70.
17. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman RA, Chan YK, Barbour GL, Roberts C y cols. Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1567-85.
18. Harvey KB, Blumenkrantz MJ, Levine Se, Blackburn GL. Nutritional assessment and treatment of chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1586-97.
19. Guarnieri G, Faccini L, Lipartiti T, Ranieri F, Spangaro F, Giuntini D y cols. Simple methods for nutritional assessment in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1598-607.
20. Wolfson M, Strong CJ, Minturn D, Gray DK, Kopple JD. Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1984; 39:547-55.
21. Cano NJ. Metabolism and clinical interest of serum transthyretin (prealbumin) in dialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:1313-9.
22. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1094-8.
23. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1732-8.
24. Koch J. The role of body composition measurements in wasting syndromes. *Semin Oncol* 1998; 25(Supl. 6): 12-9.
25. Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:19-28.
26. Barac-Nieto M, Spurr GB, Lotero H, Maksud MC. Body composition in chronic undernutrition. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:23-40.
27. Rayner HC, Stroud DB, Salamon KM, Strauss BJ, Thomson NM, Atkins RC y cols. Anthropometry underestimates body protein depletion in haemodialysis patients. *Nephron* 1991; 59:33-40.
28. Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57:1176-81.
29. Chazot M, Laurent G, Charra B, Blanc C, VoVan C, Jean G y cols. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:61-9.
30. Ifudu O, Brezsnayak WF, Reydel C, McClendon E, Surgue T, DiRienzo R y cols. Pathobiology and functional status of long-term hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1995; 15:379-85.
31. Williams AJ, McArdle A. Body composition, treatment time, and outcome in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 1999; 9:157-62.
32. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2646-53.
33. Mochizuki T. The effect of metabolic acidosis on amino and keto acid metabolism in chronic renal failure. *Jap J Nephrol* 1991; 33:214-44.
34. Reaich D, Channon SH, Scrimgeour CM, Daley SE, Wilkinson R, Goodship THJ. Correction of acidosis in human with CRF decreases protein degradation and aminoacid oxidation. *Am J Physiol* 1993; 265:E230-E235.
35. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Gilmour E, Passlick-Deetjen J, Goodship THJ. Correction of acidosis in CAPD decreases whole body protein degradation. *Kidney Int* 1996; 49:1396-1400.
36. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Goodship THJ. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:632-7.
37. Lofberg E, Werneman J, Anderstam B, Bergstrom J. Correction of metabolic acidosis in dialysis patients increases branched-chain and total essential amino acid levels in muscle. *Clin Nephrol* 1997; 48:230-7.
38. De Fronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andrés R. Glucose intolerance in uremia. Quantitation of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978; 62:425-35.
39. De Fronzo RA, Beckles AD. Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol* 1979; 236:E328-334.
40. De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67:563-8.
41. Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13:252-5.
42. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E Jr, Owen WF Jr, Lowrie EG, Calasack RJ y cols. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic hemodialysis patients? *Semin Dial* 2000; 13:163-76.
43. Docci D, Blancioni R, Baldrati L, Capponcini C, Turci F, Feletti C. Elevated acute phase reactants in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1990; 34:88-91.
44. Parker TF 3rd, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49:551-6.
45. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G. Effect of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996; 50:1293-302.
46. McClellan WM, Frankfield DL, Frederick PR, Flanders WD, Alfaro-Correa A, Rocco M y cols. Can dialysis therapy be improved? A report from the ESRD Core Indicators Project. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1975-82.
47. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46:830-7.
48. Cano NJ, Leverve XM. Influence of chronic liver disease and chronic renal failure on nutrient metabolism and undernutrition. *Nutrition* 1997; 13:381-3.
49. Lindsay RM, Spanner E. A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialysis uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1989; 132:382-9.
50. Bergstrom J. Nutrition and adequacy of dialysis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S261-S267.
51. Lindsay RM, Spanner E, Heidenheim P, Kortas C, Blake PG. Which comes first, Kt/V or PCR- Chicken or egg? *Kidney Int Suppl* 1993; 43:S39-S50.
52. Acchiardo SR, Moore L, Smith SO, Burk LB, Smith SJ, Will K. Increased dialysis prescription improved nutrition [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:571.
53. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:125-37.
54. Bergstrom J. Why are dialysis patients malnourished? *Am J Kidney Dis* 1995; 26:229-41.

55. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50:343-57.
56. Mitch WE, Maroni BJ. Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:176-9.
57. Laville M, Fouque D. Nutritional aspects in hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 2000; 76:S133-S139.
58. Mitch WE. Insights into the abnormalities of chronic renal disease attributed to malnutrition. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:S22-S27.
59. Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, Peterson DW, Singh S, Pollack VE. Anthropometric norms for the dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:32-7.
60. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P y cols. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:214-34.
61. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1983; 16:S199-S203.
62. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55:1945-51.
63. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1343-50.
64. Law MR, Morris JK, Wald NJ, Hale AK. Serum albumin and mortality in the BUPA study. British United Provident Association. *Int J Epidemiol* 1994; 23:38-41.
65. Bansal VK, Popli S, Pickering J, Ing TS, Vertuno LL, Hano JE. Protein-calorie malnutrition and cutaneous anergy in hemodialysis maintained patients. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1608-11.
66. Thunberg BJ, Swamy AP, Cestero RV. Cross-sectional and longitudinal nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2005-12.
67. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458-82.
68. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel MA, Collier J, Avram MM. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1613-22.
69. Marcen R, Teruel JL, De la Cal MA, Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2324-31.
70. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutiérrez A, Lindholm B y cols. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53:773-82.
71. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:997-1006.
72. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Ahern K, Nelson M, Koslowe R y cols. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:263-72.
73. Aparicio M, Cano N, Chaveau P, Azar R, Canaud B, Flory A y cols. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1679-86.
74. Laws RA, Tapsell LC, Kelly J. Nutritional status and its relationship to quality of life in a sample of chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10:139-47.
75. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, Cockram DB, Dwyer JT, Kusek JW y cols. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:245-56.

Original

Aversiones y preferencias alimentarias de los adolescentes de 14 a 18 años de edad, escolarizados en la ciudad de Santander

P. de Rufino-Rivas, C. Redondo Figuero, M.^a T. Viadero Ubierna, T. Amigo Lanza, D. González-Lamuño y M. García Fuentes

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Área de Pediatría. Universidad de Cantabria. España.

Resumen

Objetivo: Describir las aversiones y preferencias alimentarias de los adolescentes, de 14 a 18 años de edad, escolarizados en Santander y analizar los cambios ocurridos en las mismas en la última década.

Sujetos: Se realizó un estudio transversal, analizando una muestra de 1.134: 549 varones (48,4%, IC-95%: 45,5% a 51,3%) y 585 mujeres (51,6%, IC-95%: 48,7% a 54,5%), de edades comprendidas entre los 14 y los 18 años, escolarizados en siete centros de enseñanza secundaria de Santander, mediante un cuestionario.

Resultados: Las verduras y hortalizas (54,7%) y las legumbres (18,7%) constituyen las principales aversiones alimentarias de los adolescentes. Por otro lado, los cereales (53,3%) y la carne (14,6%) son los grupos de alimentos preferidos. Las lentejas, la lechuga, la fresa, el agua y la pasta en general fueron los alimentos más valorados dentro de sus respectivos grupos de alimentos y bebidas.

Conclusión: Las aversiones y preferencias alimentarias de los adolescentes santanderinos son, en líneas generales, bastante similares a las observadas en otros estudios, y no han sufrido cambios sustanciales a lo largo de la última década. Los datos obtenidos pueden ser útiles para observar las futuras tendencias sobre preferencias alimentarias, que conjuntamente con otros parámetros permitan caracterizar el comportamiento alimentario de nuestros adolescentes.

(Nutr Hosp. 2007;22:695-701)

Palabras clave: Aversión alimentaria. Preferencia alimentaria. Adolescentes.

NUTRITIONAL AVERSIONS AND PREFERENCES OF 14-18 YEARS OLD ADOLESCENTS, SCHOOLED AT THE CITY OF SANTANDER

Abstract

Objective: To describe the nutritional aversions and preferences of 14-18 years old adolescents schooled at Santander and analyze the changes taking place within the last decade.

Subjects: A cross-sectional study was carried out analyzing a sample of 1134 adolescents: 549 males (48.4%, 95% CI: 45.5%-51.3%) and 585 females (51.6%, 95% CI: 48.7%-54.5%), ages comprised between 14 and 18 years, and schooled at centers of secondary educational level from Santander, by means of a questionnaire.

Results: vegetables (54.7%) and legumes (18.7%) represent the main nutritional aversions of adolescents. On the other hand, grains (53.3%) and meats (14.6%) are the preferred foods. Lentils, lettuce, strawberry, water, and pasta generally were the best-valued foods within the groups of foods and drinks to which they belong.

Conclusion: nutritional aversions and preferences of adolescents from Santander generally are very similar to those observed in other studies and we have not observed important changes within the last decade. The data obtained may be useful to observe future trends on nutritional preferences that, together with other parameters, may help characterized the nutritional behavior of our adolescents.

(Nutr Hosp. 2007;22:695-701)

Key words: Nutritional aversion. Nutritional preferences. Adolescents.

Correspondencia: Pedro de Rufino-Rivas.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.
C/ Cardenal Herrera Oria, s/n.
39011 Santander. Cantabria.
E-mail: pedromanuel.derufino@unican.es

Recibido: 2-XI-2006.
Aceptado: 9-VIII-2007.

Introducción

A lo largo de las últimas décadas se ha puesto de manifiesto que la nutrición es un determinante fundamental de la salud. Las enfermedades con una base nutricional son las que presentan una mayor prevalencia e incidencia, además la mayoría de ellas tienen su inicio en la edad pediátrica, debiendo, por tanto, ser prevenidas desde la infancia¹.

La optimización de la dieta, tanto desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo, combinada con un estilo de vida saludable, son factores fundamentales para disminuir la incidencia de enfermedades, especialmente las cardiovasculares y el cáncer. Se estima que el 50% de las enfermedades cardiovasculares y, aproximadamente, un tercio de los casos de cáncer se asocian con factores dietéticos^{1,2}.

La adolescencia constituye una de las etapas cruciales en la ontogenia del individuo que comienza con los cambios físicos (estirón puberal) y culmina al cesar totalmente el crecimiento³, pero que se acompaña de otra serie de cambios de índole psicológica y social⁴ que finalizan en la madurez de la personalidad del individuo⁵. De este modo, la adolescencia es la única etapa de la vida en la que se produce un desarrollo psicológico, psicosocial y cognitivo⁶.

En la adolescencia se produce un intenso crecimiento y desarrollo, de tal forma que en un periodo relativamente corto de tiempo se llega a alcanzar el 50% del peso corporal definitivo⁷, esto hace que las necesidades energéticas y de nutrientes sean superiores a las demandadas en las otras etapas de la vida⁸. Por tanto, entre los factores ambientales que más influyen en el crecimiento y desarrollo de los adolescentes, se encuentran los nutricionales⁹. Por otro lado, los profundos cambios biológicos, psicológicos y sociales que se producen a lo largo de esta etapa permiten considerar a los adolescentes como un grupo de riesgo nutricional¹⁰⁻¹³. Este riesgo se traduce en la mayoría de las ocasiones en la aparición de nuevos hábitos alimentarios¹³⁻¹⁶ que pueden llevar a desequilibrios y trastornos nutricionales¹⁷⁻²⁰, así como ser la base para el establecimiento del comportamiento alimentario en el individuo adulto^{10,21-23}.

Por tanto, parece necesario, y de suma importancia, el conocimiento de los factores que condicionan la configuración de los hábitos alimentarios tanto en la infancia, como en la adolescencia²⁴.

El comportamiento alimentario de un individuo es el resultado de un sinergismo entre los ambientes biológico, ecológico y sociocultural en los que está inmerso^{25,26}. Para llegar a su conocimiento no debe utilizarse, exclusivamente, la metodología que aporte información del consumo de alimentos, sino que se han de incorporar los métodos necesarios que permitan obtener información de otros ámbitos del comportamiento alimentario relacionados con las influencias socioculturales²⁷. Ignorar estas concomitancias socioculturales puede provocar el fracaso de los proyectos de intervención sobre las pautas alimentarias de una determinada sociedad²⁸⁻²⁹.

Dentro de las variables individuales que conforman el comportamiento alimentario de los individuos se encuadran las aversiones y preferencias alimentarias. Éstas, se estructuran como resultado de complejas interacciones de múltiples factores, tales como la disponibilidad de alimentos, el aprendizaje condicionado, factores económicos, factores genéticos, etc.^{30,31}.

Los objetivos del presente estudio son, por un lado describir las aversiones y preferencias alimentarias de los adolescentes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 14 y los 18 años, escolarizados en la ciudad de Santander; y por otro analizar los cambios ocurridos en las aversiones y preferencias alimentarias de dicha población a lo largo de la última década.

Metodología

Sujetos

El universo del estudio lo constituyeron los adolescentes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 14 y 18 años, escolarizados en la ciudad de Santander.

Teniendo en cuenta, que uno de los objetivos del proyecto es analizar los cambios en las aversiones y preferencias alimentarias a lo largo de la última década y considerando que el porcentaje más desfavorable correspondió a las aversiones a las verduras y hortalizas (47,3%)³², para el cálculo del tamaño de la muestra se consideraron las siguientes asunciones: *a*) se estimó que debido a la mejora en la información y educación sanitaria nutricional se habría producido un cambio de al menos un 9% en la aversión a la verduras y hortalizas; *b*) potencia estadística del 80%, y *c*) nivel de significación del 5% y contraste bilateral. El tamaño de la muestra necesario, utilizando el método de Fleiss con corrección de continuidad³³, debe comprender a 991 individuos. No obstante, considerando que puede producirse una pérdida de datos del 10%, el tamaño de la muestra definido debería ascender a 1.101 adolescentes. Finalmente, el número total de adolescentes encuestados fue de 1.134: 549 varones (48,4%, IC-95%: 45,5 a 51,3) y 585 mujeres (51,6%, IC-95%: 48,7 a 54,5).

El muestreo se realizó por conglomerados, empleando como unidad de muestra el centro escolar, y estratificado por edad y medio geográfico de ubicación del centro.

La muestra fue recogida entre el alumnado que cursaba Educación Secundaria Obligatoria (ESO), Bachillerato o Ciclos formativos de grado medio y superior en centros de carácter público (IES Cantabria, IES Augusto González Linares, IES Leonardo Torres Quevedo e IES El Alisal) y concertado (Colegio Sagrado Corazón de Jesús y Colegio San Agustín).

El muestreo se llevó a cabo en los meses de enero a marzo y junio de 2006.

Método

Se realizó un estudio de carácter transversal. Para la recogida de datos se empleó un cuestionario donde el adolescente anotaba sus respuestas. Este cuestionario, fue explicado y facilitado a alguno de los componentes de la Dirección de los diferentes centros de estudio.

El cuestionario constaba de nueve apartados. Las variables que se incluyen en cada uno de éstos, así como las escalas para su medición, se describen a continuación:

1. Características demográficas

1. *Edad*: se registraba la fecha de nacimiento, siendo el margen de edades utilizadas para el estudio de 14 a 18 años, ambas inclusive.
2. *Sexo*: según correspondiera a mujer o varón.

2. Aversiones y preferencias alimentarias

1. *Aversiones y preferencias de los siguientes alimentos*: arroz, pasta, patatas, carne, pan, pescado, marisco, huevos, embutidos, verduras, legumbres, frutas, leche, derivados lácteos, jamón serrano y otros (describir). Se puntuaba cada una de las variables desde el valor cero (máxima aversión) hasta el valor diez (máxima preferencia).
2. *Aversiones y preferencias alimentarias de las siguientes bebidas*: agua, bebidas de cola, refrescos, zumos naturales, zumos envasados, leche, batidos, horchata, vino, mosto, vinos dulces, calimochó, cerveza, licores, café, té, otras infusiones. Se puntuaba cada una de las variables desde el valor cero (máxima aversión) hasta el valor diez (máxima preferencia).
3. *Aversiones y preferencias alimentarias de las siguientes frutas*: manzana, pera, naranja, mandarina, ciruela, fresa, frambuesa, cereza, guinda, higo, piña, plátano, melocotón, albaricoque, melón, sandía, uva, kiwi, pomelo, otras (describir). Se puntuaba cada una de las variables desde el valor cero (máxima aversión) hasta el valor diez (máxima preferencia).
4. *Aversiones y preferencias alimentarias de las siguientes legumbres*: alubias blancas, alubias rojas, garbanzos, lentejas, guisante y habas. Se puntuaba cada una de las variables desde el valor cero (máxima aversión) hasta el valor diez (máxima preferencia).
5. *Aversiones y preferencias alimentarias de las siguientes verduras y hortalizas*: tomate, lechuga, escarola, puerros, acelgas, col, berza, coliflor, zanahoria, calabacín, calabaza, espinacas, alcachofas, espárragos, berenjenas, brécol, judías verdes, pepinos, pimientos, cebolla, otras (describir). Se puntuaba cada una de las variables desde el valor cero (máxima aversión) hasta el valor diez (máxima preferencia).

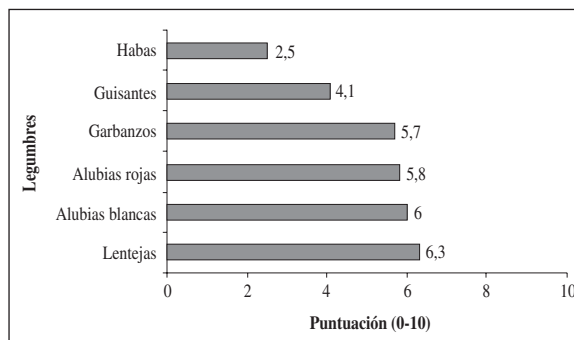


Fig. 1.—Puntuaciones otorgadas por los adolescentes a diferentes legumbres.

6. *Aversiones alimentarias*: este apartado era de respuesta libre, y en él se le pedía al encuestado que citara el alimento o plato que no le gusta absolutamente nada.

7. *Preferencias alimentarias*: de igual forma que en el caso anterior, en éste el adolescente debía citar el alimento o plato que más le gusta.

Para la elaboración de las figuras de los apartados del 1 al 5 se utilizaron los valores medios de cada una de las variables.

Análisis estadístico

Para la recogida de datos se diseñó una base de datos en Access de Microsoft dotada de mecanismos que impedían la introducción de valores erróneos. Posteriormente se analizaron los datos empleando el paquete estadístico S-PLUS v. 6.1. En todos los contrastes de hipótesis el nivel de significación se situó en el 0,05. Para el cálculo del intervalo de confianza de una proporción se utilizó el método recomendado de Wilson. Para comprobar la relación entre variables cualitativas se realizó el test de chi cuadrado, y para comparar las diferencias en las preferencias a determinados alimentos entre chicos y chicas se utilizó la prueba *t* de Student con la corrección de Welch.

Resultados y discusión

Preferencias de legumbres

Como puede observarse en la figura 1, las lentejas, las alubias blancas y las alubias rojas, por este orden, fueron las legumbres de primera elección. Existe una ligera discrepancia con relación a los resultados obtenidos en jóvenes españoles de 2 a 24 años de edad³⁴, en el que los garbanzos ocupan el segundo lugar. Todas las legumbres fueron más valoradas por los varones que por las mujeres, existiendo diferencias estadísticamente significativas en el caso de las alubias rojas ($p = 0,002$), alubias blancas ($p = 0,001$) y las lentejas ($p =$

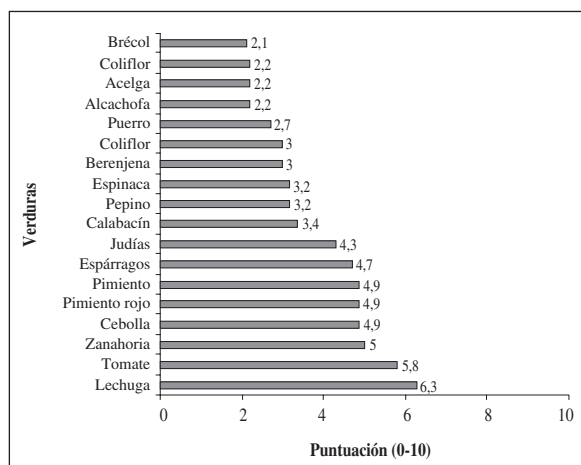


Fig. 2.—Puntuaciones medias otorgadas por los adolescentes a diferentes verduras.

0,010). Esta valoración coincide con la detectada en los adolescentes cántabros en 1995³².

Preferencias de verduras y hortalizas

Dentro de este grupo de alimentos, destaca la mayor preferencia por la lechuga y el tomate, componentes habituales de la ensalada, seguidos de las zanahorias (fig. 2). Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en estudios de ámbito nacional e internacional^{34,35}. Todas las verduras y hortalizas, excepto la cebolla, fueron más valoradas por las mujeres que por los varones, siendo estadísticamente significativa la diferenciación en la lechuga ($p = 0,000$), la col ($p = 0,004$), la coliflor ($p = 0,000$), la zanahoria ($p = 0,000$), el calabacín ($p = 0,000$), los espárragos ($p = 0,000$), las berenjenas ($p = 0,000$), el brécol ($p = 0,003$), las judías verdes ($p = 0,002$) y los pepinos ($p = 0,009$). También en el año 1995 se constataba una mayor preferencia de las verduras por las mujeres que por los varones³².

Preferencias de frutas

La fresa, la mandarina y la manzana son, por este orden, las tres frutas preferidas por los adolescentes santanderinos (fig. 3). Este patrón es el mismo en el caso de las mujeres, sin embargo, en los varones la manzana ocupa el segundo lugar en detrimento de la mandarina. También se observan diferencias estadísticamente significativas en la valoración de la mandarina ($p = 0,014$), la fresa ($p = 0,001$), la cereza ($p = 0,000$), el melocotón ($p = 0,001$) y el kiwi ($p = 0,016$), siendo, en todos los casos, las preferencias más elevadas en las mujeres que entre los varones.

Al comparar nuestros datos con los del estudio a nivel nacional³⁴, se observa que en éste último la fruta de mayor predilección es el plátano, seguido de la manzana, la naranja, la fresa y la sandía, por tanto, se cons-

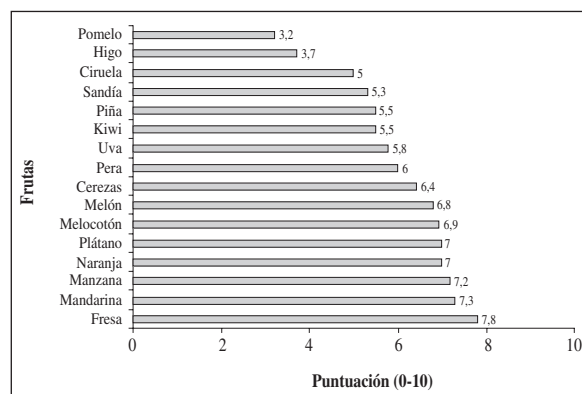


Fig. 3.—Puntuaciones medias otorgadas por los adolescentes a diferentes frutas.

tata un cambio en la fruta más preferida y, además, aparece la mandarina entre las más valoradas.

Preferencias de bebidas

En la figura 4 se muestran las puntuaciones medias otorgadas por los adolescentes a diferentes bebidas. El agua, los zumos naturales, los refrescos y las bebidas de cola son las bebidas más valoradas por los adolescentes. Este patrón se mantiene en ambos sexos. Sin embargo, varía con relación a los adolescentes españoles³⁴, ya que, aunque el agua es igualmente la bebida más valorada, son los refrescos de cola los que aparecen en segundo lugar, seguido de la leche y los zumos naturales. También es el agua la bebida preferida entre los adolescentes eslovenos e italianos³⁵. Destaca la ausencia de la leche entre las bebidas de mayor preferencia entre los adolescentes santanderinos, ya que un consumo adecuado de leche y derivados lácteos en la adolescencia es necesario para lograr una adecuada masa ósea. Lograr una correcta calcificación ósea es especialmente importante en las mujeres, porque si no se alcanza la misma existe un riesgo potencial de osteoporosis en la etapa postmenopáusica³⁶.

En general, existe una mayor valoración de las bebidas por parte de los varones, excepto en el agua, el té y otras infusiones, en las que las mujeres alcanzaron mayor puntuación. Además, se constataron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todas las bebidas, excepto en los zumos naturales ($p = 0,470$), el café ($p = 0,601$), el té ($p = 0,162$) y otras infusiones ($p = 0,454$).

Preferencias generales de alimentos

La pasta alimenticia ocupa el primer lugar como alimento preferido por los adolescentes santanderinos, seguido por la carne y a continuación las patatas y el jamón con idéntica puntuación (fig. 5). La pasta es, igualmente, el alimento de mayor predilección entre los jóvenes españoles de 2 a 24 años; sin embargo, en éstos, los

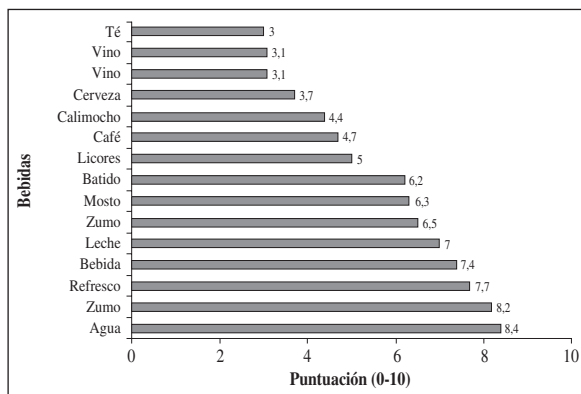


Fig. 4.—Puntuaciones medias otorgadas por los adolescentes a diferentes bebidas.

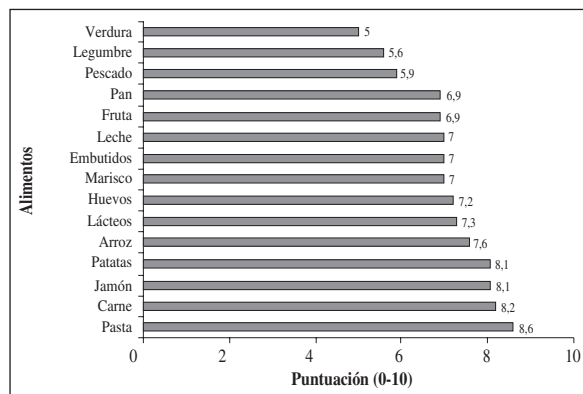


Fig. 5.—Puntuaciones medias otorgadas por los adolescentes a diferentes alimentos.

siguientes alimentos de mayor preferencia son el arroz, las carnes y las patatas³⁴. En estudios internacionales, también aparece la pasta entre los alimentos preferidos de los adolescentes^{35,37}. Por otro lado, el grupo de alimentos más rechazado, en ambos sexos, es el de las verduras, lo que coincide con los resultados obtenidos en otros estudios de carácter nacional e internacional^{32,37-39}.

El análisis por sexos muestra que para las mujeres el orden de las primeras preferencias es pasta, patatas, carne y jamón serrano. Sin embargo, para los varones el orden difiere ligeramente: carne, pasta y jamón, igualmente valorados, y patatas. Se constatan ligeras diferencias con relación al estudio a nivel nacional, ya que en éste, en el colectivo masculino las carnes ocupan el segundo lugar en el orden de preferencias, mientras que en las mujeres las carnes descienden al cuarto puesto y las patatas ocupan la tercera posición³⁴.

Por otro lado, los alimentos de mayor preferencia por las mujeres que por los varones en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron: la pasta ($p = 0,004$), el pescado ($p = 0,001$), las verduras ($p = 0,000$) y las frutas ($p = 0,023$). Sin embargo, los alimentos con mayor predilección por parte de los varones fueron: la carne ($p = 0,000$), el pan ($p = 0,000$), los huevos ($p = 0,022$), los embutidos ($p = 0,000$), la leche ($p = 0,000$) y el jamón ($p = 0,000$). La mayor predilección de frutas y verduras por parte de las mujeres se observa igualmente en otros estudios^{32,34,37,38}. El hecho de que los varones prefieran alimentos de mayor densidad energética puede ser debido a que sus requerimientos energéticos son más elevados que los de las mujeres coetáneas³⁷. Por otro lado, la presión social que se ejerce sobre las mujeres con relación a su figura corporal, puede que también sea un factor importante en la elección de sus preferencias alimentarias⁴⁰.

Aversiones y preferencias alimentarias por grupos de alimentos

Finalmente, a partir de las preguntas de respuesta libre sobre sus aversiones y preferencias alimentarias,

se recogieron un total de 156 aversiones, 11 adolescentes opinaron que les gustaba todo y 72 no contestaron; por otro lado, el total de preferencias mencionadas fue de 251, tres adolescentes contestaron, respectivamente: “todo me gusta”, “no le gustan muchos”, “hay muchos”, y 26 no contestaron. Se observa que se menciona un mayor número de preferencias que de aversiones alimentarias, lo que es coincidente con otros estudios³².

Para englobar los platos más complejos en alguno de los grupos de alimentos, se siguió el criterio de hacerlo en función del componente mayoritario del plato.

En la figura 6 se muestran las *aversiones alimentarias* clasificadas por grupos de alimentos. Destaca de forma muy marcada el grupo de las verduras y hortalizas (54,7%). A continuación, le siguen el grupo de las legumbres (18,7%) y en tercer lugar el pescado (7,5%). Al comparar estos resultados con los obtenidos en 1995, se constata que verduras (47,3%) y legumbres (21%) ocupaban, como actualmente, las primeras posiciones. No obstante, se aprecia un repunte importante hacia la verdura como aversión, mientras que al grupo de las legumbres le ha ocurrido lo contrario, es decir, son más apreciadas que entonces. En tercera posición, en 1995 se encontraba la carne, sin embargo hay que considerar que en éste grupo estaban englobadas las vísceras³².

La descripción de las *preferencias alimentarias* clasificadas por grupos de alimentos se puede observar en la figura 7. En la misma se observa como el grupo de los cereales se destaca (53,3%) de forma importante sobre el resto. A continuación le siguen el grupo de la carne y derivados (12,7%) y los huevos (8,3%). En éste último grupo, la tortilla de patatas o española fue el alimento que más contribuyó a lograr ese porcentaje. De igual forma, es interesante remarcar que el cuarto grupo de alimentos de mayor predilección entre los adolescentes sea el de las verduras y hortalizas (7,6%), y que la fruta constituya uno de los alimentos de menor predilección por los adolescentes. También en el año 1995, fueron los cereales y la carne los grupos de alimentos preferidos por los adolescentes³².

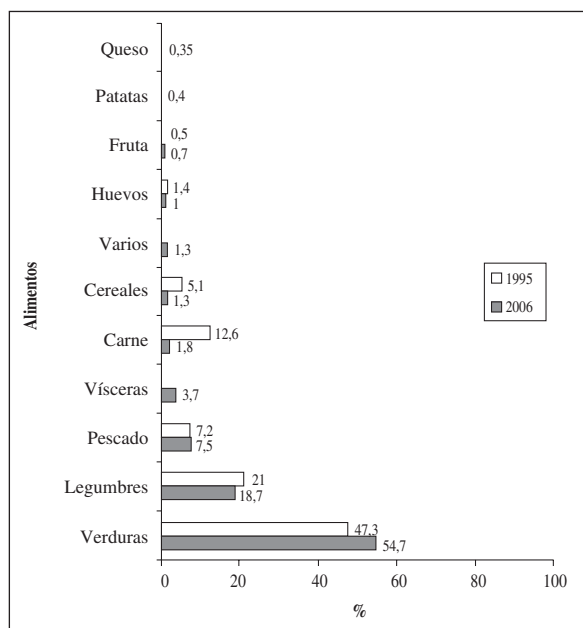


Fig. 6.—Aversiones por grupos de alimentos.

Las preferencias alimentarias se aprenden a través de la experiencia con los alimentos y la comida^{24,41} y, por ello, pueden ser modificables. Aunque esto resulte más fácil llevarlo a cabo a una edad temprana, también en la adolescencia pueden producirse cambios hacia un consumo de alimentos más saludables, ya que con la edad se amplía el rango de alimentos probados al disminuir la neofobia y al aumentar su autonomía con relación a los alimentos y la comida³⁹. El concepto de promoción de la salud lleva implícito la creación de un medio social donde los factores físicos, psíquicos y

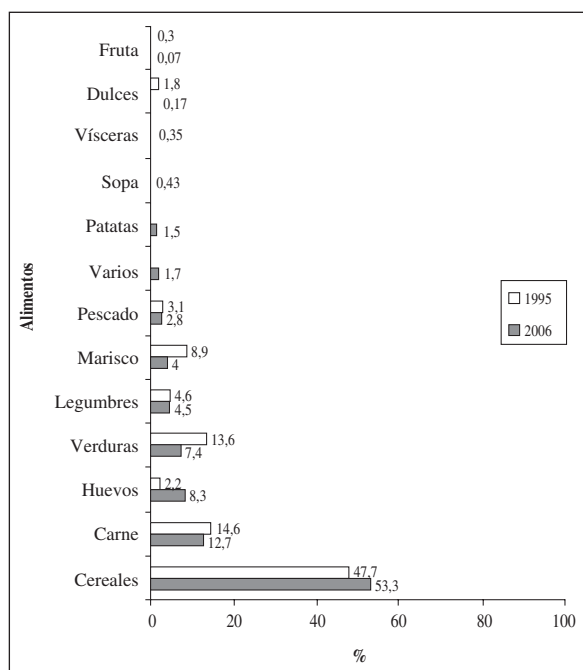


Fig. 7.—Preferencias por grupos de alimentos.

sociales ayuden a que las elecciones más fáciles coincidan con las más saludables^{24,42}. Por ello, los programas de educación nutricional deberían promover el acceso y la disponibilidad a los alimentos más saludables.

Como conclusión principal ha de destacarse como las aversiones y preferencias alimentarias de los adolescentes santanderinos de 14 a 18 años son, en líneas generales, bastante similares a las observadas en otros estudios, y no han sufrido cambios sustanciales a lo largo de la última década. Los datos obtenidos pueden ser útiles para observar las futuras tendencias sobre preferencias alimentarias, que conjuntamente con otros parámetros permitan caracterizar el comportamiento alimentario de nuestros adolescentes.

Referencias

1. Ballabriga A. Estilo de vida, medioambiente y enfermedades en la infancia. *An Esp Pediatr* 1990; 33:1-19.
2. Saura-Calixto F, Goñi I. Alimentos funcionales: fibra dietética y antioxidantes de la dieta española. *Alm Nut Salud* 2005; 12:132-149.
3. Martínez Rubio A, Sánchez Villarés E. La atención al adolescente. *An Esp Pediatr* 1987; 26:197-204.
4. Hernández Rodríguez M. Alimentación infantil. Madrid: Díaz de Santos, 1993.
5. Argemí J. Cambios psicológicos en la adolescencia. *An Esp Pediatr* 1983; 19(S18):109-115.
6. Martín Orte E, Prieto MT, Arijá V, Ortín E, Fernández J. Desarrollo del gusto alimentario y su influencia sobre el estado nutricional. Estudio longitudinal durante la pubertad. En: Premios de nutrición infantil, Barcelona: Nestlé España, 1992.
7. Bueno M. Crecimiento y desarrollo humano y sus trastornos (2ª ed). Madrid: Ergón, 1996.
8. FAO/WHO/UNU. Expert consultation report. Energy and protein requirements. Technical Report Series 724. WHO. Ginebra, 1985.
9. Alonso Franch M. Crecimiento y desarrollo: una visión integral. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Rodríguez-Santos F (editores). Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid. Krece Plus. Vol. 4. Barcelona: Masson, 2003: pp. 1-9.
10. Cavadini C. Dietary habits in adolescence: contribution of snacking. En: Ballabriga A (editor). Feeding from toddlers to adolescence. Philadelphia: Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol 27, 1996.
11. Samuelson G, Bratteby LE, Enghardt H, Hedgren M. Food habits and energy and nutrient intake in Swedish adolescents approaching the year 2000. *Acta Paediatr* 1996;(Supl. 415):1-20.
12. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, García Closas R. Estudio enKid: objetivos y metodología. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, editores. Desayuno y equilibrio alimentario. Estudio enKid. Barcelona: Masson, 2000: pp. 1-8.
13. Truswell AS. Food habits of adolescents. *Nutrition Reviews* 1981; 39:73-88.
14. Truswell AS. Children and adolescents. *Br Med J* 1985; 291:397-399.
15. Mataix Verdú J, Carazo Marín E. Nutrición para educadores. Madrid: Díaz de Santos, 1995.
16. Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Pérez Rodrigo C, Ribas Barba L, Delgado Rubio, A. Alimentación infantil y juvenil: recomendaciones para una alimentación saludable. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, editores. Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid. Vol. 3. Barcelona: Masson, 2002: pp. 69-80.
17. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. La obesidad, un problema emergente en pediatría. Conferencia inaugural del VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición, Murcia, 24-27 de octubre de 2001. *Nutr Hosp* 2002; 17:75-79.

18. Lytle LA. Nutritional issues for adolescents. *J Am Diet Assoc* 2002; 102(Supl.):S8-S12.
19. Aranceta J. Nutrición en el niño y adolescente. En: Meneghello J (editor). *Diálogos en pediatría* 9. Santiago de Chile: Mediterráneo, 1997; pp. 136-144.
20. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Moreno Esteban B, Tojo Sierra R, Delgado Rubio, A y grupo colaborador AEP-SENC-SEEDO. Curvas de referencia para la tipificación ponderal y criterios para la prevención de la obesidad en la población infantil y juvenil española. Alimentación infantil y juvenil: recomendaciones para una alimentación saludable. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Rodríguez-Santos F, editores. *Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid. Krece Plus*. Vol. 4. Barcelona: Masson, 2003; pp. 99-111.
21. Anderson AS, Macintyre S, West P. Adolescent meal patterns among adolescents in the west of Scotland. *British Journal of Nutrition* 1994; 71:111-122.
22. Serra Majem L, Aranceta Bartrina. Obesidad infantil y juvenil. *Estudio enKid*. Vol. 2. Barcelona: Masson, 2001; pp. 1-195.
23. Mataix J, Llopis J, Aranda P. Valoración de la ingesta de nutrientes y del perfil bioquímico e inmunitario. En: Tojo R (editor). *Tratado de nutrición pediátrica*. Barcelona: Doyma, 2001; pp. 491-504.
24. Birch L, Fisher J. Development of eating behaviours among children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 101(Supl.):593-594.
25. Párraga I. Determinants of food consumption. *J Am Diet Assoc* 1990; 90: 661-663.
26. Story M, Neumark-Sztainer D, French S. Individual and environmental influences on adolescent eating behaviours. *J Am Diet Assoc* 2002; 102(Supl.):S40-S51.
27. Carrasco Pons S. Cultura, alimentación y salud: una propuesta de análisis metodológico. En: Xavier Medina F (ed.). *La alimentación mediterránea. Historia, cultura, nutrición*. Barcelona: Icaria, 1996: 377-383.
28. Castro A. La Antropología aplicada a las políticas de alimentación y nutrición. *ROL* 1992; 169:75-78.
29. Contreras J. Antropología de la alimentación. Madrid: Eudema, 1993.
30. Rozin P. Perspectivas psicobiológicas sobre las preferencias y aversiones alimentarias. En: Contreras, J. *Alimentación y cultura*. Barcelona: Universitat de Barcelona, 1995.
31. Birch L. Development of food preferences. *Ann Rev Nutr* 1999; 19:41-62.
32. De Rufino Rivas PM. Determinantes socioculturales del comportamiento alimentario de los adolescentes escolarizados de Cantabria. Santander: Consejería de Educación y Juventud. Gobierno de Cantabria, 1999.
33. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating simple sizes for comparing independent proportions. *Biometrics* 1980; 36:343-346).
34. Pérez Rodrigo C, Ribas Barba L, Serra Majem LI, Aranceta Bartrina J. Preferencias alimentarias, conocimientos y opiniones sobre temas relacionados con alimentación y nutrición. *Estudio enKid*. En: Serra Majem LI, Aranceta Bartrina J. *Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid*. Barcelona: Masson, 2002: 41-50.
35. Despierto E, López C, Bogataj J, Kolenc A, Pericol D. Preferencias alimentarias de un colectivo de adolescentes de tres países europeos mediterráneos. *Nutr Hosp* 2005; XX(Supl. 1): 108.
36. Mataix Verdú J, Sánchez Campos M. Adolescencia. En: Mataix Verdú J (editor). *Nutrición y alimentación humana*. Barcelona: Océano, 2006; pp. 869-881.
37. Cooke LJ, Wardle J. Age and gender differences in children's food preferences. *British Journal of Nutrition* 2005; 93:741-746.
38. Lien N, Litle LA, Klepp KI. Stability in consumption of fruit, vegetables and sugary foods in a cohort from age 14 to age 21. *Prevent Med* 2001; 33:217-226.
39. Ton Nu, MacLeod P, Barthelemy J. Effects of age and gender on adolescents' food habits and preferences. *Food Qual Prefer* 1996; 7:251-262.
40. Warldle J, Haase AM, Steptoe A, Nillapun M, Jonwutiwes K, Belliste F. Gender differences in food choice: the contribution of health beliefs and dieting. *Ann Behav Med* 2004; 27:107-116.
41. Serra Majem L, Ribas Barba L, García Closas R, Pérez Rodrigo C, Peña Quintana L, Aranceta Bartrina J. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en la población infantil y juvenil española (1998-2000): variables socioeconómicas y geográficas. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J (editores). *Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid*. Vol. 3. Barcelona: Masson SA, 2002; pp. 13-28.
42. López Nomdedeu C. Educación nutricional de niños/as y adolescentes. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J (editores). *Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid*. Vol. 3. Barcelona: Masson, 2002; pp. 61-68.

Original

Prevalencia de desnutrición del adulto mayor al ingreso hospitalario

J. G. Gutiérrez Reyes, A. Serralde Zúñiga y M. Guevara Cruz

Servicio de Nutriología Clínica del "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán". Tlalpán, México D. F.

Resumen

Antecedentes: Los cambios demográficos en México están aumentando la proporción de adultos mayores de 60 años en riesgo de inseguridad alimentaria. La desnutrición en este grupo de edad es frecuente en la comunidad pero se exacerba durante las hospitalizaciones frecuentes, lo que aumenta la morbi-mortalidad y los costos en los servicios de salud.

Objetivo: Describir la frecuencia de desnutrición al ingreso hospitalario de pacientes mayores de 60 años.

Diseño: Observacional, transversal y descriptivo.

Ubicación: Hospital de tercer nivel de referencia.

Sujetos: 97 pacientes mayores de 60 años de edad ingresados consecutivamente a los sectores de hospitalización durante un periodo de seis meses del año 2006.

Intervenciones: Al ingreso se realizó la valoración nutricional mediante la aplicación de la Mini Valoración Nutricional (MNA: Mini Nutritional Assessment) y la Valoración Global Subjetiva más la recolección de datos de laboratorio rutinarios (albúmina sérica y linfocitos totales) y del estado socioeconómico y educativo.

Resultados: De 97 pacientes incluidos, 48% sólo completaron educación primaria y 66% tenían ingresos económicos medios. La Mini Valoración Nutricional clasificó a 69% de los pacientes con riesgo franco asociado a desnutrición (18% severa y 50% moderada) lo que se correlaciona a la versión corta de este instrumento que identificó a 73% de los individuos en riesgo. La Valoración Global Subjetiva clasificó a 46% de pacientes con desnutrición moderada y 20% con desnutrición severa. El valor de Kappa entre ambos métodos fue del 42%. El Índice de Riesgo Nutricio promedio fue de 85.9 ± 11 puntos, con 80% de los pacientes con riesgo asociado a desnutrición moderada y severa, siendo la concordancia con la Mini Valoración Nutricional de sólo 11%. 70% de los pacientes tuvieron valores de albúmina menores de 3 g/dl. Según el método Chang 52% tuvieron desnutrición calórica, 29% proteica y 18% mixta.

Conclusiones: La desnutrición al ingreso hospitalario de los adultos mayores es un hallazgo frecuente a partir

PREVALENCE OF HYPONUTRITION IN THE ELDERLY AT ADMISSION TO THE HOSPITAL

Abstract

Background: The population older than 60 years in Mexico is growing changing the classic pyramidal demographic structure. This fact is increasing the risk of malnutrition in the elderly, specially under nutrition which is a common problem among elderly people living at home and during hospitalizations, condition that is closely related to the increasing of morbidity, mortality and costs.

Objective: Describe the prevalence of malnourished elderly who needs hospital admission.

Design: Cross-sectional observational study.

Setting: Third-level reference hospital.

Subjects: Ninety seven consecutive subjects older than 60 years admitted to hospitalization.

Interventions: During the first three days of admission all subjects were evaluated to determine their nutritional status using Mini Nutritional Assessment and Subjective Global Assessment; albumin, total lymphocytes, level of income and school grade were also included.

Results: Just 48% of patients have finished primary school and 66% had middle economic incomes. According to Mini Nutritional Assessment 69% of patients had risk associated to malnutrition (18% at high risk and 50% at moderate risk). The short form of the Mini Nutritional Assessment described 73% of patients at risk related to malnutrition in correlation with the complete Mini Nutritional Assessment. 46% and 20% of patients were classified at moderate malnutrition and severe malnutrition respectively using the Subjective Global Assessment. Kappa between Mini Nutritional Assessment and Subjective Global Assessment was of 42%. The Nutritional Risk Index mean value was of 85.9 ± 11 , with 80% of patients at risk associated with malnutrition when moderate and severe risk was included. Kappa between Nutritional Risk Index and Mini Nutritional Assessment was 11%. 70% of patients had serum albumin values under 3 g/dl. According to Chang's method 52% had caloric undernutrition, 29% protein undernutrition and 18% mixed undernutrition.

Conclusions: Malnutrition is a common problem in elderly population at hospital admissions according to different methods used. Mini Nutritional Assessment and Subjective Global Assessment are useful low cost and replicable nutritional evaluation tools in elderly population. Mini Nutritional Assessment could have a better

Correspondencia: José Guillermo Gutiérrez Reyes.
Servicio de Nutriología Clínica.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga, 15. Colonia Sección XVI.
C.P. 14000, Tlalpán, México D. F.
E-mail: memedoc10@hotmail.com

Recibido: 30-XII-2006.

Aceptado: 28-II-2007.

de los diferentes métodos aplicados. La Mini Valoración Nutricional y la Valoración Global Subjetiva son métodos estructurados de bajo costo que pueden ser fácilmente aplicados y replicados, útiles para establecer la frecuencia de desnutrición en esta población de pacientes. La Mini Valoración Nutricional podría tener más utilidad como predictor de morbi-mortalidad tanto en los ancianos institucionalizados como los hospitalizados.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:702-9)

Palabras clave: *Desnutrición. Anciano. Mini valoración nutricional. Valoración global subjetiva.*

Introducción

Para el año 2010 se estima que 10 millones de mexicanos tendrán más de 60 años. Las tasas de fecundidad y la proporción de jóvenes irá disminuyendo paulatinamente mientras que la población mayor de 60 años aumentará su volumen hasta representar el 11,7% de la población total para el año 2030^{1,2}. Este aumento de la esperanza de vida ha traído consigo el establecimiento de factores sociales preocupantes que afectan la calidad de vida y el estado de salud de los adultos mayores. En el año 2003 la Encuesta Nacional del Empleo en México reportó que los individuos mayores de 60 años constituían el 7,7% de la población económicamente activa, de los cuales sólo 26% eran asalariados, y 3 de cada 4 eran hombres³. En el aspecto educativo la población mayor de 60 años tenía una escolaridad promedio de 3,4 años, lo cual representaba 3 puntos por debajo de la media nacional. De los 6,8 millones de adultos mayores de 60 años censados para el año 2000, 21% tenían algún tipo de pensión y sólo el 49% recibían atención médica en algún tipo de cobertura de seguridad social⁴. Este escenario explica que la combinación de deficiencias en el ingreso económico, la desigualdad entre géneros, la falta de educación formal, la inequidad y la deficiencia en el acceso a los servicios de salud, de la mano con la mayor incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas en los adultos mayores, los hace un grupo especialmente vulnerable que demandará mayores recursos financieros y logísticos a mediano plazo ejerciendo un severo impacto en la estructura económica⁵.

Estos cambios demográficos y el déficit de recursos implicarán mayores riesgos de inseguridad alimentaria en los ancianos, ya que el acceso a la cantidad y calidad de alimentos se verá afectado de forma dramática, incrementando así la probabilidad de desarrollar desnutrición. De hecho, en la actualidad la desnutrición es el tipo más frecuente de malnutrición en el anciano. Diversos estudios muestran que entre el 5 y el 10% de los ancianos que viven en la comunidad se encuentran desnutridos⁶. Los estudios en hospitales y asilos indican que la desnutrición afecta a 26% de los pacientes internados por padecimientos agudos, y entre el 30% y 60% de los ancianos hospitalizados en unidades de cui-

value to predict morbidity and mortality in institutionalized and community elderly subjects.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:702-9)

Key words: *Malnutrition. Elderly. Mini nutritional assessment. Subjective global assessment.*

dados intensivos o los que se encuentran confinados en asilos⁷.

El tipo de desnutrición más frecuente entre los ancianos hospitalizados es la desnutrición proteico-calórica la cual explica entre 30 y 65% de los casos⁷. La desnutrición en el anciano está en general condicionada por cinco ejes causales: cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, modificaciones del medio hormonal y mediadores plasmáticos, coexistencia de enfermedades crónicas, alteraciones psicológicas y aspectos determinados por el medio ambiente⁸.

Los pacientes hospitalizados con desnutrición, y en especial los adultos mayores, desarrollan mayores índices de morbi-mortalidad, incrementando así los días de estancia y los costos invertidos en los sistemas de salud^{9,10}. Debido a que no existe un estándar de oro para el diagnóstico del estado nutricional al ingreso hospitalario se recomiendan en la actualidad el uso de diversos cuestionarios validados, la obtención de datos antropométricos y la medición de diversos marcadores bioquímicos, o bien la combinación de todos o parte de estos parámetros para una clasificación más precisa. El presente trabajo propone establecer la frecuencia de desnutrición en los adultos mayores de 60 años que ingresan a un hospital del tercer nivel en México utilizando para ello la Valoración Global Subjetiva (VGS) y la Mini Valoración Nutricional (MNA: Mini Nutritional Assessment), más la recolección de datos de laboratorio rutinarios y socioeconómicos para realizar así una descripción inicial del perfil del adulto mayor desnutrido que ayudará a diseñar estudios complementarios y a redefinir planes preventivos y de tratamiento.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal y descriptivo que recolectó 97 pacientes mayores de 60 años ingresados de forma consecutiva a las áreas de hospitalización del "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán" (INNSZ) localizado en la Ciudad de México durante un intervalo de seis meses del año 2006.

Durante los primeros tres días de ingreso se procedió a realizar una entrevista estructurada a cada paciente

Tabla I
Características demográficas, antropométricas y de laboratorio de los pacientes incluidos en el estudio (n: 97)

<i>Variable</i>	<i>Promedios y frecuencias</i>
Edad	71 ± 7,7 años
Sexo	42% (41) Hombres 58% (56) Mujeres
Peso	65,6 ± 16,4 kg
Talla	1,60 ± 0,9 metros
Índice de masa corporal	25,5 ± 5,6 kg/m ²
Circunferencia de brazo	28,4 ± 4,9 cm
Circunferencia de pierna	31 ± 4,4 cm
Distancia talón-rodilla	46,2 ± 4,7 cm
Pliegue tricipital	14,8 ± 5,7 mm
Linfocitos totales	5.200 ± 1.200 linfocitos/mm ²
Albúmina sérica	3 ± 0,7 g/dl

que consistió en la aplicación de la VGS y el MNA más la recolección de datos sobre la condición socioeconómica y los valores de albúmina y citología hemática anotados en el expediente clínico. La recolección de datos utilizando estos cuestionarios estructurados fue realizada por 3 miembros del Servicio de Nutriología Clínica del INNSZ familiarizados con tales instrumentos. El coeficiente Kappa entre los tres investigadores obtenido a partir de la evaluación de 20 pacientes en una fase anterior al inicio del estudio fue de 0,88. La variable dependiente se definió como la presencia de desnutrición expresada por cada uno de los métodos clínicos o de laboratorio.

La VGS estableció tres categorías de estado nutricional a partir de la valoración clínica sobre el cambio en el peso corporal, patrón de ingesta, síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, presencia de edemas y apreciación de las reservas de grasa y músculo. De esta forma se denominaron a los pacientes en A (sin desnutrición), B (desnutrición moderada o sospecha de desnutrición) y C (desnutrición severa)^{11,12}.

EL MNA fue aplicado en sus dos formas: la fase de cribaje u corta (utilizada como un método corto y sencillo para identificar pacientes en riesgo de desnutrición) que consta de 6 apartados que miden un parámetro dietético, dos antropométricos y tres de evaluación global; y la fase de evaluación que está compuesta por 12 parámetros: 2 antropométricos, 3 de evaluación global, 5 dietéticos y 2 de valoración subjetiva. La primera fase posee un puntaje total máximo de 14 puntos y la segunda 16 puntos. De esta forma los pacientes se clasificaron en tres categorías al sumar el puntaje de las dos fases: Sin desnutrición (puntaje mayor a 23,5), desnutrición moderada o en riesgo (puntaje de 17,5 a 23,5) y desnutrición severa (puntaje menor a 17,5)^{13,14}.

Además, se calculó el Índice de Riesgo Nutricio a partir del cambio ponderal expresado en forma porcentual y el valor de albúmina al ingreso según la fórmula:

$IRN = (1.519 \times \text{albúmina sérica (g/l)}) + (41,7 \times \text{peso corporal actual/peso corporal habitual})$. Los pacientes fueron clasificados en cuatro categorías de riesgo: sin riesgo (valor mayor de 100 puntos), riesgo leve (97,5-100 puntos), riesgo medio (83,5-97,5 puntos) y alto riesgo (puntaje menor o igual a 83,5)¹⁵.

En relación a la clasificación nutricional utilizando los métodos de laboratorio se tomaron en cuenta los valores de albúmina sérica y cuenta total de linfocitos. Los valores de albúmina fueron categorizados en cuatro rangos: 3,5 g/dl en adelante, 3-3,5 g/dl, 2,5-3 g/dl y de 0-2,5 g/dl (equivalentes a bien nutrido, levemente desnutrido, moderadamente desnutrido y severamente desnutrido respectivamente). Los valores de linfocitos se categorizaron en cuatro rangos: > 1.500 linfocitos/mm², 1.000 a 1.499 linfocitos/mm², 750 a 999 linfocitos/mm² y < 750 linfocitos/mm² (clasificando a los pacientes en normales, con desnutrición leve, moderada y con desnutrición severa respectivamente).

Todas las mediciones antropométricas fueron tomadas mediante técnicas estándar e incluyeron: circunferencia media del brazo, pliegue cutáneo tricipital, longitud talón-rodilla, circunferencia media de la pierna, peso y talla.

Estas categorías establecidas para los datos de albúmina, linfocitos totales, cambio ponderal, pliegue tricipital (PT), circunferencia media del brazo (CMB) fueron utilizados además para clasificar a los pacientes en normales o con desnutrición tipo proteica, calórica o mixta (leve, moderada y severa para cada categoría) a partir del protocolo diagnóstico de Chang²³.

El número de pacientes requerido tomando en cuenta una proporción anticipada de desnutrición del 30% y un grado de precisión absoluta del 10% e intervalo de confianza del 90% se calculó en 57 pacientes. Los datos recolectados fueron procesados estadísticamente mediante el sistema SPSS versión 10 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Las variables continuas fueron expresadas en promedios y desviación estándar. Las variables dicotómicas en frecuencias y porcentajes. Los promedios se compararon utilizando la t de Student. Para las variables continuas sin distribución normal se aplicaron métodos no paramétricos. La comparación entre variables ordinales o categorizadas se hizo mediante Chi cuadrada. El nivel de concordancia entre los métodos de valoración nutricional se estableció mediante el cálculo de Kappa. El valor significativo de p para dos colas se definió en < 0,05.

Resultados

Descripción General y Socioeconómica

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 97 pacientes, la tabla I muestra que de este total, 56 pacientes fueron del sexo femenino y 41 del masculino, lo que correspondió al 57,7 % y 42,3% respectivamente, obteniéndose un promedio de edad de 71 ± 7,72 años. Los datos antropométricos básicos muestran que

Tabla II
Clasificación nutricional con el MNA corto, MNA total y la VGS (n: 97)

Método	Clasificación	Frecuencias
MNA corto	Normal: > 12 puntos	26,8% (26)
	Posible desnutrición: < 11 puntos	73,2% (71)
MNA total	Normal: > 24 puntos	30,9% (30)
	Riesgo de desnutrición: 17-23,5 puntos	50,5% (49)
	Desnutrición: < 17 puntos	18,6% (18)
Valoración global	A: Normal	33% (32)
subjetiva	B: Desnutrición moderada	46,4% (45)
	C: Desnutrición severa	20,6% (20)

MNA: Mini Nutritional Assessment.

el peso promedio fue de $65,6 \pm 16,4$ kg, con talla promedio de $1,60 \pm 0,90$ metros, y un índice de masa corporal de $25,5 \pm 5,7$ kg/m². El valor promedio de albúmina fue de $3 \pm 0,7$ g/dl. En esta tabla también se aprecian los resultados de la antropometría aplicada durante el MNA.

Al ingreso se documentó la clasificación socioeconómica expresada como categorías del número uno al seis asignada por el servicio de trabajo social del hospital. La graduación de este puntaje otorga mayores condiciones socioeconómicas a medida que aumenta su valor progresivamente. De los 97 pacientes incluidos al estudio, 44 pacientes (45,4%) obtuvieron un nivel socioeconómico tres, seguidos de 20 pacientes (20,6%) en el nivel dos, 18 en nivel cuatro (18,6%), 9 en nivel seis (9,3%), cuatro en nivel cinco (4,1%) y dos en nivel uno (2,1%).

El nivel educativo completado por los pacientes al momento del ingreso reflejó que 48,5% (47) sólo había completado la educación primaria, seguidos de un 12,4% para los pacientes con educación secundaria y universitaria (12 pacientes en cada nivel educativo), 10,3% (10) sin ningún tipo de educación formal y sólo 3,1% (3) con educación equivalente a post grado o maestría.

En las tablas III y IV se han agrupado las condiciones educativas y socioeconómicas en tres grupos: bajo, medio y alto, y se establece la distribución de estas categorías en relación a la clasificación del estado nutricional por el MNA y la VGS. En el caso del MNA, de los pacientes con desnutrición moderada 34% tenían educación baja y 29,9% tenían un estado socioeconómico medio. De los pacientes con desnutrición severa, 10,4% tenían bajo nivel educativo y 12,4% tenían un estado socioeconómico medio. Para el nivel B (desnutrición moderada) de la VGS 26,8% tenían bajo nivel educativo y un 27,8% obtuvieron un nivel socioeconómico medio. En el segmento de pacientes con desnutrición severa (clase C) 13,4% obtuvieron una clasificación de bajo nivel educativo mientras 15,5% correspondieron a un

nivel socioeconómico medio. En suma, la tendencia en estos niveles se mantuvo para ambos métodos de tal forma que un 59% de los pacientes se agruparon en un bajo nivel educativo y un 64% lo hicieron en el nivel socioeconómico medio cuando se relacionaron las diferentes categorías de los dos métodos de valoración nutricional con estos parámetros sociales.

Valoración nutricional

En la tabla II se resumen los resultados de la valoración nutricional a partir del uso del MNA y la VGS. El MNA corto reportó un 73,2% (71) de pacientes con posible desnutrición, mientras el MNA total clasificó a los pacientes en un 50,5% (49) con riesgo asociado a desnutrición moderada y 18,6% (18) con desnutrición severa, por lo que 69,1% de los pacientes evaluados con el MNA estaban en riesgo franco asociado a la desnutrición.

Por otra parte, la VGS mostró que 46,4% (45) estaban con desnutrición moderada y 20,6% con desnutrición severa, lo que representó 67% de pacientes en riesgo asociado a desnutrición.

Ambos métodos reflejaron que 42% de las mujeres y 25% de los hombres presentaron riesgo asociado a desnutrición (con evidencia de desnutrición moderada o severa).

Como parte de la valoración nutricional se documentó el porcentaje de pérdida de peso al ingreso a partir de tres categorías: menor del 5%, entre 5% y 10%, y mayor del 10%. De los 97 pacientes, 54,6% tuvieron pérdidas de peso menores al 5%, un 27,8% del 5% al 10%, y 17,5% con pérdidas de peso mayores al 10%. El IRN promedio fue de $85,9 \pm 11,3$ puntos, observándose que 45% de las mujeres y el 44% de los hombres presentaron valores de desnutrición moderada, mientras que en la categoría de desnutrición severa por este método las mujeres correspondieron al 43% de los casos y los hombres al 32%, de tal manera que para ambos sexos alrededor del 80% de los pacientes presentaron datos de riesgo importante asociado a desnutrición.

En relación a la clasificación nutricional utilizando los métodos de laboratorio, solamente 25% de las mujeres y 27% de los hombres tuvieron valores de albúmina mayores de 3,5 g/dl, mientras que un 44% de mujeres y 32% de hombres tuvieron valores de albúmina por debajo de 3 g/dl, por lo que un 39% de la población general presentó valores considerados como indicadores de desnutrición moderada a severa. La cuenta total de linfocitos obtuvo un promedio de 1.194 ± 118 linfocitos/mm³, la categorización de los valores registro que un 85% de los pacientes presentaron cuentas linfocitarias mayores de 2.000 linfocitos/mm³, 14% tuvieron cuentas asociadas a desnutrición leve y sólo 1% presentó valores asociados a desnutrición severa.

Al comparar los resultados del MNA y VGS categorizados en 3 intervalos: sin riesgo, desnutrición moderada, y desnutrición severa, se observa que hay diferen-

Tabla III
Nivel educativo y socioeconómico de los pacientes incluidos en relación a la categoría de estado nutricional mediante MNA (n: 97)

<i>Puntaje del MNA</i>	<i>Nivel Educativo</i>			<i>Nivel Socioeconómico</i>		
	<i>Bajo</i>	<i>Medio</i>	<i>Alto</i>	<i>Bajo</i>	<i>Medio</i>	<i>Alto</i>
> 24 puntos	14,4% (14)	10,3% (10)	6,2% (6)	5,1% (5)	21,6% (21)	4,1% (4)
17-23,5 puntos	34% (33)	8,2% (8)	8,2% (8)	14,4% (14)	29,9% (29)	6,2% (6)
< 17 puntos	10,3% (10)	7,2% (7)	1% (1)	3% (3)	12,4% (12)	3% (3)
Total	58,7% (57)	25,7% (25)	15,4% (15)	22,5% (22)	63,9% (62)	13,3% (13)

cias en las tres categorías, de tal forma que aun en el segmento de los severamente desnutridos por un método existieron pacientes clasificados en riesgo moderado por el otro método. Estas diferencias se reflejan en una Kappa del 42%. Al analizar la concordancia entre el IRN y el MNA se obtuvo un valor de Kappa fue del 11%.

Al utilizar el método de clasificación nutricional propuesto por Chang (ver tabla V) 28,9% de los pacientes tuvieron desnutrición proteica, 52,6% desnutrición calórica y 18,5% del tipo mixta. De estos porcentajes, en el grupo de desnutrición proteica 19,6% eran desnutridos severos; en el caso de desnutrición calórica 34% tuvieron desnutrición moderada y 15,5% severa, mientras que en el caso de la desnutrición mixta 11% pertenecían al grupo de desnutrición moderada.

En la tabla VI se presentan MNA y VGS y su relación con variables continuas antropométricas (IMC, CMB, PT y CP), bioquímicas (albúmina y linfocitos) y el IRN. Al establecer una comparación entre los valores promedio obtenidos por los pacientes sin riesgo de desnutrición con los que poseían desnutrición severa en ambos métodos se observa diferencias significativas, a excepción del PT para el MNA y los linfocitos y totales y el PT para la VGS. El valor promedio de albúmina entre los severamente desnutridos fue de $2,7 \pm 0,6$ g/dl. Las variables que presentaron mayor diferencia ($p < 0,001$) entre el grupo con desnutrición severa y el grupo sin desnutrición fueron IRN (promedio 77 puntos para MNA y 76 para VGS), IMC (21,1 y 21,9 kg/m²), CMB (24,1 y 25,3 cm) y CP (27,4 y 27,6 cm); a excepción del CMB que sólo obtuvo un valor de $p < 0,05$ para el MNA.

Discusión

La muestra obtenida de los pacientes mayores de 60 años que ingresan al INNSZ reflejó que en su mayoría correspondían a la octava década de la vida, con una proporción mujer/hombre de 1,4, e índices de masa corporal en límites normales o altos. De forma llamativa, a pesar de esta tendencia, los valores promedio de albúmina fueron alrededor de 3 g/dl (y de 2,7 g/dl en el grupo de los severamente desnutridos) lo que probable-

mente refleje la influencia de diversas condiciones asociadas al envejecimiento sobre el metabolismo proteico, o bien las influencias de las enfermedades crónicas y degenerativas en este segmento de edad. La albúmina suele fácilmente ser modificada por estados de inflamación agudos de origen infecciosos como degenerativos. Además también puede modificarse por la terapia de reanimación con líquidos endovenosos. Estos hechos sumados a su vida media promedio de 3 semanas no la hacen por sí sola un marcador del estado nutricional ideal que refleje los cambios recientes en un paciente, en especial en el caso de los ancianos ya que la masa magra disminuye por factores asociados al envejecimiento tales como menor actividad física, disminución de la ingesta, alteraciones hormonales, enfermedades crónico-degenerativas concurrentes y alteraciones en la digestión e incorporación de nutrientes.

Los valores de albúmina reflejaron que 70% de hombres y mujeres poseían valores iguales o menores a 3 g/dl. Un 20% de casos en ambos sexos tuvieron valores menores a 2,5 g/dl lo que refleja claramente la combinación de efectos asociados a deficiencias en la ingesta y/o a las enfermedades crónicas relacionadas a este tipo de pacientes. Por lo tanto, de cada diez pacientes ingresados, a partir de la clasificación de desnutrición basado en la albúmina sérica, 2 tenían desnutrición severa y 7 tenían algún grado de desnutrición. A partir de estos hallazgos, el IRN consecuentemente mostró que un 88% de los hombres y el 77% de las mujeres tenían grados de desnutrición moderada a severa, estableciéndose en esa ecuación que el factor de más importancia fue el valor de albúmina sérica y no el porcentaje de cambio en el peso corporal. El hecho de que la albúmina es fácilmente modificable por enfermedades agudas, estados patológicos crónicos o incluso por el tratamiento médico explica la falta de concordancia del IRN con el MNA y la VGS, y su tendencia en incrementar la frecuencia de desnutrición moderada o severa en 10% al 20%.

La baja correlación entre el IRN y el MNA se explica a partir del hecho de que solo 39% de los pacientes tuvieron valores de albúmina menores a 3 g/dl y sólo 17% habían perdido más del 10% de su peso. Estas dos características que son los condicionantes esenciales en la fórmula del IRN modificaron los resultados fina-

Tabla IV
Nivel educativo y socioeconómico de los pacientes incluidos en relación a la categoría de estado nutricional mediante VGS (n: 97)

Categorías de VGS	Nivel Educativo			Nivel Socioeconómico		
	Bajo	Medio	Alto	Bajo	Medio	Alto
A	18,6% (18)	8,2% (8)	6,2% (6)	9,3% (9)	20,6% (20)	3,1% (3)
B	26,8% (26)	12,4% (12)	7,2% (7)	10,3% (10)	27,8% (27)	8,3% (8)
C	13,4% (13)	5,1% (5)	2% (2)	3,1% (3)	15,5% (15)	2% (2)
Total	58,8% (57)	25,7% (25)	15,4% (15)	22,5% (22)	63,9% (62)	13,3% (13)

les. La debilidad del IRN como método de clasificación nutricional en los ancianos se relaciona fuertemente al hecho de que el peso y la albúmina están altamente condicionados por los fenómenos ya mencionados del envejecimiento y las enfermedades concurrentes. Además no toma en cuenta los factores sociales, familiares y antropométricos asociados al enfermo anciano. Por lo tanto, el IRN debería utilizarse como una herramienta más que predice el desenlace quirúrgico y por ello en nuestra opinión no debería utilizarse como método de tamizaje rutinario en la población mayor de 60 años.

Por otra parte, como ya se mencionó el IMC promedio obtuvo valores normales (aun en los pacientes severamente desnutridos) o incluso con tendencia al sobrepeso u obesidad. Sin embargo, 37% de los pacientes presentaron valores menores al 60% de la CMB esperada para la edad y sexo, mientras que en el caso del PT 79% estuvieron por debajo del 60%. Además, el análisis a partir del tipo de desnutrición reflejó que 52% poseían desnutrición calórica y 29% proteica, de tal forma que el IMC en rangos aparentemente normales probablemente se vio afectado por su incapacidad para diferenciar los cambios ocurridos en la composición corporal de los ancianos desnutridos. La ocurrencia de valores bajos de PT y CMB a predominio del primero reflejaron pérdidas acentuadas de la masa grasa. En general 5 de cada 10 sujetos poseían deficiencias nutricionales asociadas a disminución de la ingesta global de calorías mientras 3 de cada 10 poseían mayor tendencia a disminución sólo de la cantidad de proteínas. A pesar de estas tendencias los resultados orientan a que la combinación de 29% de pacientes con desnutrición proteica y 18,5% con desnutrición mixta expli-

can que a pesar de la alta prevalencia de desnutrición hubo mayor pérdida de masa proteica que masa grasa lo que no alteró los resultados del IMC. Es de hacer notar que los cambios asociados al envejecimiento incluyen cambios en la estatura (por pérdida de la masa mineral vertebral y otros cambios músculo-esqueléticos) que sumados a las alteraciones ponderales modifican los componentes del IMC.

Como se observa la utilización de variables aisladas o ecuaciones que toman en cuenta la suma variables cuantitativas pueden ser modificadas por diversos factores. La utilización de cuestionarios estructurados pretende resolver dichas deficiencias y sobre todo pretende realizar una valoración nutricional oportuna, sensible y específica. En este trabajo, la VGS y el MNA estimaron que un 19% al 20% de los pacientes tuvieron desnutrición severa, y un 46% al 50% tuvieron desnutrición moderada. El resultado es que para ambos métodos de cada diez adultos mayores ingresados 6 ó 7 tenían grados importantes de desnutrición.

El MNA tiene un cuestionario corto que funciona como cribaje, el cual en este estudio reflejó que sólo un 26% de los pacientes presentaron puntajes asociados a ausencia de factores de riesgo para el diagnóstico de desnutrición. El MNA total mostró que tomando en cuenta el puntaje acumulado un 31% de los pacientes carecían de factores para hacer diagnóstico de desnutrición, lo que refleja que el cribaje es un instrumento corto y sencillo con una adecuada capacidad discriminativa, ventaja de la cual carece la VGS.

Sin embargo, al comparar la VGS y el MNA se encontró un nivel de concordancia del 42%. Esto se explica debido a que por su naturaleza son distintos, ya que el primero es un método subjetivo y el segundo se

Tabla V
Clasificación del tipo de desnutrición a partir del método Chang (n: 97)

Tipo de desnutrición	Proteica	Calórica	Mixta
Leve	3 (3,1%)	4 (4,1%)	5 (5,1%)
Moderada	6 (6,2%)	32 (33%)	11 (11,3%)
Severa	19 (19,6%)	15 (15,5%)	2 (2,1%)
Total	28 (28,9%)	51 (52,6%)	18 (18,5%)

Tabla VI
Variables bioquímicas y antropométricas en relación a las categorías de estado nutricional obtenidas mediante MNA y VGS (n: 97)

Variables	Puntaje de MNA			VGS		
	> 24	17-23,5	< 17	A	B	C
Albúmina (g/dl)	3,3 ± 0,6	3 ± 0,7	2,7 ± 0,6*	3,3 ± 0,5	3 ± 0,7	2,7 ± 0,6*
Linfocitos totales (clas/mm ²)	1,779 ± 145	1.024 ± 961	681 ± 803*	1.232 ± 143	1.339 ± 112	809 ± 735
IRN	91,8 ± 8,4	85,5 ± 10	77,1 ± 12**	91,8 ± 8,1	85,8 ± 10,5	76,5 ± 11,5**
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 5,9	26 ± 5,3	21,1 ± 3,6**	26,7 ± 4,2	26,4 ± 6,5	21,9 ± 4,2**
PT (mm)	14,5 ± 4,6	15,7 ± 5,8	12,8 ± 6,8	15,6 ± 6,5	14,9 ± 4,1	12,9 ± 6,9
CMB (cm)	29,9 ± 3,6	28,9 ± 5,3	24,1 ± 3,5**	29,7 ± 3,9	28,7 ± 4,8	25,3 ± 5,6*
CP (cm)	33 ± 3,5	31,1 ± 4,5	27,4 ± 3,5**	32,4 ± 3,96	31,6 ± 4,3	27,6 ± 3,8**

* p < 0,05; ** p < 0,001 (t Student entre desnutrición severa y ausencia de desnutrición).

basa en un cuestionario que adquiere valores numéricos y que explora diversos aspectos que afectan la calidad de vida y el estado nutricional de los adultos mayores. A partir de estos aspectos, a pesar de que ambos logran cifras semejantes en la clasificación del estado nutricional con pocas diferencias porcentuales, el mayor grado de no concordancia se da en el segmento de pacientes clasificados como sin desnutrición o como moderadamente desnutridos por parte de la VGS en relación al MNA.

Algunos autores han mencionado que la VGS tiene poca capacidad de establecer riesgo nutricional y que más bien funciona como instrumento que identifica estado nutricional por lo que su capacidad predictiva es limitada. Esta falta de sensibilidad se ve reflejada en el caso de pacientes que padecen diversos tipos de cáncer y los ancianos^{16,17}.

En cambio, el MNA se creó a partir de la sumatoria de variables antropométricas, dietéticas, de valoración global y de auto percepción del estado nutricional que dan por resultado una estratificación de riesgo nutricional numérica, siendo así capaz de predecir morbi-mortalidad en los diversos estudios en los que se ha aplicado en los ancianos¹⁸⁻²¹.

La utilidad del MNA también se ha observado en los adultos mayores en la comunidad donde ha sido capaz de utilizarse como predictor de desenlaces clínicos²².

Por todo lo anterior, nos parece más útil escoger el MNA como método de valoración nutricional ya que que refleja los cambios generales de la composición corporal, los cambios recientes de peso, las modificaciones en el patrón de ingesta, el grado de autonomía, y la auto percepción del estado de salud-enfermedad.

En relación a la condición socioeconómica obtenida en este estudio el perfil del paciente que ingresa al instituto reflejó que un 50% tiene ingresos económicos medios, y de esta forma también 50% de los pacientes solamente había completado el nivel educativo primario. Las tablas III y IV reflejan que 59% de los pacien-

tes presentaron bajos niveles educativos y 64% niveles económicos medios cuando se estratificó la condición socioeconómica con los grados de desnutrición del MNA y VGS.

Estos factores, influyen decididamente sobre la condición nutricional del adulto mayor ya que a menor educación e ingresos económicos es más probable que existan limitantes en el acceso a servicios de salud de calidad, o deficiencias en el mantenimiento de adecuadas redes de apoyo familiar y de autopromoción de la salud. Aunque estos dos factores incluidos en el estudio no obtuvieron significancia estadística, es claro que éstos y otros factores no contemplados se reflejan en los resultados de los diversos métodos utilizados en este estudio sobre el estado nutricional. De esta forma, la VGS y el MNA estimaron que un 19% al 20% de los pacientes tuvieron desnutrición severa, y un 46% al 50% tuvieron desnutrición moderada. El resultado es que para ambos métodos de cada diez adultos mayores ingresados 6 ó 7 tenían grados importantes de desnutrición.

Las tablas III y IV reflejan que 59% (10% al 12% con desnutrición severa) de los pacientes presentaron bajos niveles educativos y 64% (12-15% con desnutrición severa) niveles económicos medios cuando se estratificó la condición socioeconómica con los grados de desnutrición del MNA y VGS.

Para finalizar hay que mencionar que el presente estudio por ser de diseño transversal y descriptivo cuenta con las limitantes de la falta de seguimiento para observar los diversos desenlaces clínicos y su impacto sobre los días de estancia hospitalaria. Además no se recolectaron otros datos antropométricos que hubieran aclarado con mayor objetividad la composición corporal. No obstante, la obtención de alarmantes cifras de desnutrición en este grupo de edad hace de este esfuerzo descriptivo un aporte importante para la reorientación de recursos para la detección temprana y oportuna de desnutrición en los adultos mayores con el objeto de disminuir los costos hospitalarios asociados.

La utilización de un método sencillo, reproducible, y de alta sensibilidad y especificidad debe ser incluido en todo centro de atención de ancianos, en especial aquellos métodos que como el MNA son capaces de reflejar un mejor perfil del tipo de desnutrición y sus causas. Sólo de esta forma se podrá proporcionar una atención médica integral a este segmento poblacional especialmente vulnerable.

Agradecimientos

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez por estimular la investigación y la educación médica continua.

Referencias

1. Ham-Chande R. El envejecimiento: una nueva dimensión de la salud en México. *Salud Pública Mex* 1996; 38:409-18.
2. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la población de México, 1900-2030. México DF: Consejo Nacional de Población, 1996.
3. Encuesta Nacional del Empleo, Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, México, 2003.
4. Estadísticas del sector salud y seguridad social, Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, México, 2002.
5. Arredondo A. Costos y consecuencias financieras del cambio en el perfil epidemiológico en México. Las consecuencias de las transiciones demográfica y epidemiológica en América Latina. El Colegio de México, México, 1999.
6. WHO. Population Aging 1999. Geneva: WHO, 1999.
7. Enzi G. Clinical aspects of malnutrition. *Journal Nutrition Health Aging* 2001; 5:284-7.
8. Velásquez Alva MC, Rodríguez Nocedal SG, Hernández Caballero ML. Desnutrición en las personas de edad avanzada. *Nutrición Clínica* 2003; 6(1):70-79.
9. Chima CS, Barco K, Dewitt MLA, Maeda M, Terán JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status of patients hospitalized in the medicine service. *Journal of American Diet Association* 1997; 97:975-8.
10. Sullivan DH, Walls RC. Protein. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *Journal of American College of Nutrition* 1998; 17:571-8.
11. Detsky A, McLaughlin J, Baker J y cols. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11(1):8-13.
12. Baker J, Detsky A, Wesson D y cols. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measurements. *New Engl J Med* 1982; 306(16):969-972.
13. Guigoz Y, Vellas B. Test d'évaluation de l'état nutritionnel de la personne âgée: le Mini Nutritional Assessment. *Méd Hyg* 1995; 53:1965-1969.
14. Vellas B, Guigoz Y, Garry P, Nourhashémi F, Bennaoum D, Lauque S, Albarède JL. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 99; 15:116-122.
15. Wolinsky FD, Coe RM, McIntosh WA, Kubena KS, Prendergast JM, Chávez MN, Miller DK, Romeis JC, Landmann WA. Further assessment of the reliability and validity of a Nutritional Risk Index: analysis of a three-wave panel study of elderly adults. *Health Serv Res* 1986; 20(6 Pt 2):977-90.
16. Bauer J, Capra S. Comparison of a malnutrition screening tool with subjective global assessment in hospitalized patients with cancer —sensitivity and specificity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12(3):257-60.
17. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(3):263-9.
18. Beck AM, Oyesen LF. Predictive value of the screening instrument "Mini-assessment of nutritional status." *Ugeskr Laeger*. 1997; 159(43):6377-81
19. Cohendy R (1998) The Mini Nutritional Assessment for preoperative nutritional evaluation: a study on 419 elderly surgical patients. En: Vellas B, Garry PJ, Guigoz Y (eds) Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and practice in elderly. Nestlé Clinical and Performance Nutrition Workshop series, Vol. 1, Lippincott-Raven, Philadelphia 117-122.
20. Quadri P, Fraggiacomo C, Pertoldi W, Guigoz Y, Herrmann F, Rapin CH (1998) MNA and cost of care. En: Vellas B, Garry PJ, Guigoz Y (eds) Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and practice in elderly. Nestlé Clinical and performance Nutrition Workshop series, Vol 1, Lippincott-Raven, Philadelphia 141-148.
21. Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, Nordenström J, Cederholm TE. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002; 50(12):1996-2002.
22. Beck AM, Ovesen L, Schroll M. A six month's prospective follow up of 65+ -y- old patients from general practice classified according to nutritional risk by the Mini Nutritional Assessment. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55:1028-1033.
23. Chang RWS, Richardson R: Nutritional assessment using a microcomputer. *Clin Nutr* 1984; 3:67-82.

Original

Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica

P. Gomis Muñoz*, L. Gómez López**, C. Martínez Costa***, J. M. Moreno Villares****, C. Pedrón Giner*****, C. Pérez-Portabella Maristany***** y M.^a T. Pozas del Río*****

*Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid (coordinadora). Miembro de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). **Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital San Juan de Dios. Barcelona. Miembro de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). ***Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico. Universidad de Valencia. Miembro de la SEGHNP. ****Unidad de Nutrición. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Miembro de la SEGHNP. *****Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. Miembro de la SEGHNP. *****Unidad de Soporte Nutricional. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona. *****Servicio de Farmacia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. Miembro de la SEFH.

Resumen

La estandarización de procedimientos se ha convertido en un objetivo deseable en la práctica médica actual. La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) está haciendo un esfuerzo considerable encaminado a elaborar guías clínicas o documentos de consenso así como marcadores de calidad en nutrición artificial. Como fruto de ese esfuerzo el Grupo de Estandarización de SENPE ha elaborado un Documento de Consenso sobre Nutrición Parenteral Pediátrica, avalado también por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), cuya versión reducida se presenta en este trabajo. El texto completo puede consultarse en la edición electrónica de Nutrición Hospitalaria (www.nutricionhospitalaria.com) y en la página web de SENPE (www.senpe.es). Este documento incluye material sobre indicaciones en pediatría, vías de acceso, requerimientos de macro y micronutrientes, modificaciones en situaciones especiales, componentes, forma de prescripción, posibilidades de estandarización de la prescripción y elaboración, forma de preparación y administración, monitorización y complicaciones de la técnica. El material final se ha editado a partir de una revisión amplia de la bibliografía publicada, en especial de las guías sobre nutrición parenteral publicadas por la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) en colaboración con la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo (ESPEN).

(Nutr Hosp. 2007;22:710-19)

Palabras clave: Nutrición parenteral. Niños. Neonato. Estandarización.

Correspondencia: Consuelo Pedrón Giner.
Sección de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
28009 Madrid
E-mail: cpedron.hnjs@salud.madrid.org

Recibido: 10-IX-2007.
Aceptado: 16-X-2007.

CONSENSUS ON PAEDIATRIC PARENTERAL NUTRITION: A DOCUMENT APPROVED BY SENPE/SEGHNP/SEFH

Abstract

In current medical practice, standardization of procedures has become a desirable objective. The Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE) has undertaken a considerable effort to create clinical practice guidelines or documents of consensus and quality gold standards in artificial nutrition. As a result the SENPE group of standardization has put together a document called "Consensus of Paediatric Parenteral Nutrition" supported by the Spanish Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) and by the Spanish Society of Hospital Pharmacies (SEFH). This is a reduced version of our work. The complete version is available at www.nutricionhospitalaria.com and www.senpe.com. This document covers many aspects such as paediatric patient indications, vascular access, macro and micro nutrients needs; also preparation in special situations, components, forms of prescription, possibilities for standardization of the elaboration and prescription, elaboration, administration, monitoring, complications and side effects. Much research has been done, incorporating current publications, books and clinical practice guidelines such as those published by the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) and by the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) in collaboration with the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).

(Nutr Hosp. 2007;22:710-19)

Key words: Parenteral nutrition. Child. Newborn. Standardization.

El texto íntegro de este documento se incluye en forma de anexo en la versión electrónica de Nutr Hosp. Puede consultarse también en las páginas web de SENPE (www.senpe.com) y de SEGHNP (www.gastroinf.com).

Lista de abreviaturas

AA: aminoácidos; CVC: Catéter venoso central; GER: Gasto energético en reposo; IV: Intravenoso; LCT: Long-chain triglycerides (triglicéridos de cadena larga); MCT: Medium-chain triglycerides (triglicéridos de cadena media); NE: Nutrición enteral; NP: Nutrición parenteral; PICC: Peripherally inserted central catheters (catéteres centrales de inserción periférica); RN: recién nacido; RNPT: Recién nacido pretérmino.

El tratamiento de un niño enfermo es sustancialmente distinto del de un adulto. Sus características fisiológicas, sus necesidades e incluso el modo de enfermar difieren en gran medida de lo que ocurre en el paciente adulto. Este hecho justifica porqué la provisión de nutrientes por vía intravenosa o nutrición parenteral (NP) es distinta, tanto en su prescripción como en su elaboración.

Indicaciones

La NP puede ser utilizada en todo niño desnutrido o con riesgo de desnutrición secundario a una patología digestiva o extradigestiva, aguda o crónica para dar cobertura a sus necesidades nutricionales con el objetivo de mantener su salud y/o crecimiento, siempre que éstas no logren ser administradas completamente por vía enteral^{1,2}. En la tabla I se muestran las indicaciones de NP.

Los niños son particularmente sensibles a las restricciones energéticas debido a sus necesidades para mantener un crecimiento óptimo, fundamentalmente en las épocas de máximo desarrollo, por ello, la NP estará indicada en:

- Todo paciente pediátrico que requiera un ayuno absoluto durante un periodo igual o superior a 5 días^{3,4}.
- Todo paciente pediátrico, en el que no sea posible la vía enteral, con una ingesta inferior al 50% de sus necesidades durante 7 días o antes si ya era un paciente desnutrido.
- En recién nacidos pretérmino (RNPT), especialmente en prematuros extremos, debe iniciarse la NP en las primeras 24 horas de vida⁵.

La NP debe mantenerse hasta que se consiga una adecuada transición a la nutrición enteral (NE), es decir, cuando dichos aportes alcancen 2/3 de los requerimientos nutricionales estimados.

Vías de acceso

Las vías de acceso venoso para NP pueden ser periféricas y centrales. La elección dependerá del tiempo previsto de tratamiento, de los requerimientos nutricionales del paciente, de la enfermedad de base, del estado nutricional y de los accesos vasculares disponibles.

Tabla I

Indicaciones de nutrición parenteral

Indicaciones a corto plazo

Patología digestiva

- Intervenciones quirúrgicas
 - Resección intestinal; malrotación y vólvulo; trasplantes; alteraciones de la pared abdominal (gastrosquisis, onfalocele); enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa.
- Malabsorción intestinal
 - Enterostomía proximal; diarrea grave prolongada; fístula enterocutánea; algunas inmunodeficiencias.
- Alteraciones de la motilidad intestinal
 - Peritonitis plástica; enteritis rádica; pseudoobstrucción crónica idiopática.
- Otros
 - Reposo del tubo digestivo; enterocolitis necrosante; isquemia intestinal; vómitos incoercibles; sangrado intestinal masivo; enfermedades inflamatorias intestinales; pancreatitis aguda grave, fístula pancreática; vasculitis con grave afectación digestiva; ileo meconial; mucositis o enteritis grave por quimioterapia; insuficiencia hepática o renal grave.

Patología extradigestiva

- Todo tipo de paciente desnutrido o con riesgo de desnutrición secundaria a cualquier patología.
- Displasia broncopulmonar.
- Oxigenación con membrana extracorpórea.
- Perioperatorio en paciente desnutrido grave.
- Trasplante de órganos y médula ósea.
- Pacientes en cuidados intensivos con diversas patologías: TCE (fase precoz), politraumatismos, sepsis, cirugía, quemados críticos, fracaso multiorgánico.
- Caquexia cardíaca.
- Insuficiencia renal grave.
- Inestabilidad hemodinámica grave.
- Recién nacidos prematuros.
- Errores innatos del metabolismo (en el debut y en descompensaciones).
- Pacientes oncológicos con mucositis intensa o trombopenia grave (plaquetas < 25.000) que contraindique la NE.

Indicaciones a largo plazo

- Fracaso intestinal
 - Pseudoobstrucción crónica idiopática; displasia intestinal; enfermedad por inclusión de microvilli; resecciones intestinales amplias: síndrome de intestino corto.
- Atrofias rebeldes de la mucosa intestinal con malabsorción grave persistente.
- Enfermedad de Crohn grave o polintervenida con afectación del crecimiento.

Los accesos venosos periféricos (vías periféricas) se sitúan en venas subcutáneas. Son de corta duración, a través de los cuales pueden infundirse soluciones con una osmolaridad máxima de 600-800⁶ mOsm (y, por tanto, con un aporte de nutrientes limitado). La NP por

Tabla II
Tamaño recomendado de los catéteres según la edad

Edad	Catéteres umbilicales	PICC*	Tunelizados	Reservorios
< 1 año	(Sólo en neonatos) 2,5 Fr (30 cm) 3,5-8 Fr (40 cm)	2,0-5,0 Fr 1-2-3 luces	2,7-4,2 Fr 1 luz	Usados raramente
1- 3 años	—	4,0-5,5 Fr 1-2-3 luces	3,0-5,0 Fr 1 luz	Preferible usar catéteres
Escolares (4-11 años)	—	5,0-7,0 Fr 2-3 luces	4,2-7,0 Fr 1-2 luces	0,6-1,0 mm de diámetro interior
Adolescentes	—	5,0-8,5 Fr 2-3 luces	5,0-12,5 Fr 1-2-3 luces	0,8-1,4 mm de diámetro interior
Adultos	—	5,0-8,5 Fr 2-3 luces	7,0-13,0 Fr 1-2-3 luces	0,8-1,4 mm de diámetro interior

*Los PICC tienen una longitud variable que oscila entre 6 cm a 60 cm. Fr: french; 1 Fr = 0,3 mm diámetro externo.

vía periférica se utiliza, sólo como medida temporal, cuando los requerimientos del paciente son bajos por ser un complemento de la NE o porque no se pueden lograr accesos venosos centrales.

Accesos venosos centrales (vías centrales). Una NP completa siempre requiere de una vía central⁵. Los catéteres venosos centrales (CVC) son vías que se insertan percutáneamente o bien por disección quirúrgica, en la vena yugular interna, subclavia, yugular externa, femoral, safena, ilíaca o umbilical y la punta del catéter se sitúa en la vena cava superior, cava inferior o próxima a la entrada de la aurícula³. La localización de una vía central necesita siempre ser confirmada radiológicamente excepto en los casos de colocación con fluoroscopia⁷.

Existen varios tipos de catéter para el acceso venoso central: umbilicales, epicutáneo-cava o catéteres centrales de inserción periférica (PICC) y catéteres centrales para tratamientos domiciliarios o de larga duración.

Estos últimos, que se recomiendan cuando la duración de la NP se prevea que va a ser superior a 3-4 semanas, pueden ser tunelizados (tipo Hickman®, Broviac®, Groshong®) o implantados (reservorios subcutáneos).

El diámetro del CVC debe ser el más pequeño posible para minimizar el riesgo de lesión de la vena. Los catéteres pueden tener una o varias luces. En la tabla II se recogen las recomendaciones del tamaño del catéter según la edad.

Colocación y manipulación de las vías (asepsia)⁸

La colocación de los CVC se debe realizar con una técnica estéril: bata y guantes estériles, mascarilla, gorro y campo quirúrgico de la zona con paños estériles. La infección de las vías es debida en gran medida a una técnica de manipulación no aséptica. Por ello es imprescindible realizar siempre antes de su manipula-

Tabla III
Ecuaciones de predicción para el cálculo de los requerimientos energéticos en NP (kcal/día)

Cálculo del GER	Schofield		OMS
	Con el peso	Con el peso y la talla	
Niños:			
0-3 años	59,48 x P - 30,33	0,167 x P + 1.517,4 x T - 617,6	60,9 x P - 54
3-10 años	22,7 x P + 505	19,6 x P + 130,3 x T + 414,9	22,7 x P + 495
10-18 años	13,4 x P + 693	16,25 x peso + 137,2 x talla + 515,5	17,5 x P + 651
Niñas:			
0-3 años	58,29 x P - 31,05	16,25 x P + 1.023,2 x T - 413,5	61 x P - 51
3-10 años	20,3 x P + 486	16,97 x P + 161,8 x T + 371,2	22,4 x P + 499
10-18 años	17,7 x P + 659	8,365 x P + 465 x T + 200	12,2 x P + 746

P = peso (kg); T = talla (m).

Requerimientos energéticos totales (kcal/día): GER x factor (1,1-1,2).

Tabla IV <i>Necesidades energéticas aproximadas en NP según la edad</i>	
Edad (años)	Kilocalorias/kg peso/día
Recién nacido pretérmino	110-120 hasta 150
0 a 1	90-100
1 a 7	75-90
7 a 12	60-75
12 a 18	30-60

ción, sobre todo si es central, un lavado antiséptico de las manos y usar guantes estériles. Cada hospital debe elaborar sus propios protocolos de colocación y manipulación de vías basándose en la evidencia científica.

Requerimientos en nutrición parenteral pediátrica

Requerimientos energéticos. Clásicamente, el principal temor a la hora de prescribir una NP era el no alcanzar las necesidades energéticas del paciente; sin embargo, actualmente, el problema se centra más en las consecuencias negativas a las que conduce el exceso o desequilibrio de los diversos nutrientes. La estimación de las necesidades energéticas en los niños con NP precisa considerar los distintos componentes del gasto energético y el hecho de que la mayoría de ellos están hospitalizados, inactivos, en ocasiones sin alimentación enteral y con diversos grados de estrés metabólico.

El cálculo de los requerimientos energéticos debe realizarse de forma individualizada, según edad, estado nutricional y enfermedad subyacente. En pacientes con enfermedades que conlleven alto riesgo de desnutrición y en los hospitalizados, el mejor método es el cálculo del gasto energético en reposo (GER) corregido por un factor que incluye la actividad y el grado de estrés. La forma más idónea de conocer el GER es mediante calorimetría indirecta. Sin embargo, la mayoría de los clínicos no disponen de esta técnica y por

Tabla V <i>Necesidades de aminoácidos en NP según la edad</i>		
Edad (años)	Gramos/kg peso/día	
	Pacientes estables	
	Límites	Recomendaciones
Recién nacido pretérmino	1,5-4	2,5-3,5
Recién nacido a término	1,5-3	2,3-2,7
2.º mes a 3 años	1,0-2,5	2,0-2,5
3-5 años	1,0-2,0*	1,5-2
6-12 años	1,0-2,0*	1-1,5
Adolescentes	1,0-2,0	1-1,5

*En pacientes críticos se puede incrementar hasta 3 g/kg/día.

Tabla VI <i>Requerimientos de lípidos en NP según edad</i>		
Edad	Aportes máximos g/kg/d	Ritmo de infusión g/kg/hora
Lactantes (incluidos RNPT)	3-4	0,13-0,17
Niños	2-3	0,08-0,13

tanto, precisan aproximar las necesidades energéticas con cálculos orientativos mediante ecuaciones de predicción, siendo la más aceptada la fórmula de Schofield⁹.

Una vez calculado el GER tal como se indica en la tabla III se corregirá por un factor que tenga en cuenta el estrés de la enfermedad y la actividad física. Generalmente para evitar la sobrealimentación se suele emplear un factor de multiplicación 1,1 a 1,2 en niños con enfermedad de moderada intensidad, que en situaciones graves se puede incrementar hasta 1,5-1,6. En la tabla IV se recogen las cantidades aproximadas de energía según la edad⁵.

Una vez calculada la energía total diaria es fundamental que su aporte en principios inmediatos esté equilibrado, para conseguir una adecuada retención nitrogenada y evitar alteraciones metabólicas¹⁰. El cálculo de los requerimientos de proteína debe realizarse siempre en primer lugar y es el que determina el resto del aporte calórico no proteico. Se recomienda 150-200 kcal no proteicas por cada gramo de nitrógeno.

Requerimientos proteicos. Las proteínas se suministran en forma de soluciones de aminoácidos (AA) y son esenciales para mantener la masa corporal magra. Los aportes recomendados según la edad se recogen en la tabla V^{5,11}. Se debe mantener entre 12-16% del valor calórico total.

Requerimientos de lípidos. Los lípidos deben formar parte de las soluciones de NP por su elevada densidad calórica, por ser fuente de ácidos grasos esenciales, por disminuir la osmolaridad de la solución y por evitar los efectos negativos de la sobrecarga de glucosa. Se recomienda que constituyan del 25 al 40% de las calorías

Tabla VII <i>Requerimientos de glucosa en NP según edad</i>		
Edad	Dosis inicial mg/kg/minuto g/kg/d	Dosis máxima mg/kg/minuto g/kg/d
RNPT	4-8 6-12	11-12 16-18
Lactantes y niños hasta 2 años	5-7 7-10	11-12 16-18
Resto de edades	3-5 4-7	8-10 10-14

Tabla VIII
Aportes de agua y electrolitos en NP

Electrolitos	> 1 ^{er} mes-1 año kg/d	>1 año-12 años kg/d
Agua (mL)	100 mL (más las pérdidas)	Holliday-Segar* (más las pérdidas)
Sodio (mEq)	2-3	2-3
Cloro (mEq)	2-3	2-3
Potasio (mEq)	1-3	1-3

*Holliday-Segar (mantenimiento):

- Hasta 10 kg, 100 mL/kg (total 1.000 mL).
- Entre 10 y 20 kg = 1.000 mL por los primeros 10 kg más 50 mL/kg por los segundos 10 kg (total 1.500 mL).
- A partir de 20 kg = 1.500 mL por los primeros 20 kg más 20 mL/kg por los kilos que superen 20 kg. Máximo 2.000-2.500 mL/24 horas.

no proteicas. Los aportes máximos recomendados en NP se reseñan en la tabla VI. En algunas circunstancias, hay que tener precaución y reducirlos garantizando la administración de ácidos grasos esenciales (0,5-1 g/kg/día): infecciones graves; hiperbilirrubinemia neonatal; trombocitopenia <100.000/mm³; insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares¹².

Requerimientos de glucosa. Su aporte no debe exceder el 60-75% de las calorías no proteicas. El ritmo de infusión (mg/kg/minuto) debe ser progresivo y dependiente de la edad tal y como se detalla en la tabla VII. El uso de insulina debe restringirse a casos de difícil control de la hiperglucemia.

Requerimientos de agua y electrolitos. Se calcularán en función de la edad, tamaño corporal, estado de hidratación, factores ambientales y enfermedad subyacente. Se resumen en la tabla VIII.

Requerimientos de minerales y oligoelementos. Varían según la edad y peso corporal. Para conseguir una mejor retención fosfo-cálcica se recomienda una relación calcio:fósforo molar de 1,1-1,3/1 o una relación por peso de 1,3-1,7/1. Los oligoelementos suelen administrarse de forma conjunta, aunque es posible proporcionar algún elemento aislado como el zinc (tablas IX y X).

Requerimientos de vitaminas. Existen distintas recomendaciones de vitaminas para el RNPT y para el resto de las edades (tabla XI).

Modificaciones en situaciones especiales

Entre los pacientes pediátricos que precisan NP existen una serie de circunstancias que hacen necesario matizar las consideraciones sobre requerimientos que se han abordado anteriormente. En la tabla XII se resumen las más importantes.

Componentes de las mezclas de NP para pediatría

Aminoácidos. En pacientes pediátricos, y especialmente en neonatos, está recomendado el uso de soluciones de AA específicas debido a la inmadurez de sus sistemas enzimáticos. En niños de mayor edad no existen estudios sobre la adecuación de estas soluciones, aunque tampoco sobre la idoneidad de las soluciones para adultos.

Hidratos de carbono. Se utilizan exclusivamente soluciones estériles de D-glucosa.

Lípidos. Aunque durante mucho tiempo se han utilizado los LCT como única fuente lipídica en pediatría, ya hace unos años se recomienda el uso de mezclas MCT/LCT o lípidos basados en el aceite de oliva, que además de tener mejor perfil de estabilidad, producen menor cantidad de peróxidos. Se aconsejan emulsiones

Tabla IX
Aportes de minerales en NP

	RNPT kg/d	RN kg/d	< 1 año kg/d	1-11 años kg/d	12-15 años kg/d
Calcio (mg)	40-90	40-60	20-25	10-20	4,5-9
(mM)	1-2,25	1-1,5	0,5-0,6	0,25-0,5	0,12-0,2
(mEq)	2-4,5	2-3	1-1,2	0,5-1	0,2-0,4
Fósforo (mg)	40-70	30-45	10-30	8-22	5-10
(mM)	1,3-2,25	1-1,5	0,3-1	0,25-0,7	0,16-0,3
(mEq)	2,6-4	2-3	0,6-2	0,5-1,5	0,3-0,6
Magnesio (mg)	3-7	3-6	3-6	3-6	2,5-4,5
(mM)	0,12-0,3	0,12-0,25	0,12-0,25	0,12-0,25	0,1-0,2
(mEq)	0,25-0,6	0,25-0,5	0,25-0,5	0,25-0,5	0,2-0,4

(Modificado de referencias 2,12).

Tabla X
Aportes de oligoelementos en NP

Elemento	RNPT mcg/kg/d	RNT-1 año mcg/kg/d	Resto edades mcg/kg/d
Fe	100	100	1 mg/d
Zn	400	250 < 3 meses 100 > 3 meses	50 (máx 5.000 mcg/d)
Cu	20	20	20 (máx 300 mcg/d)
Se	2	2	2 (máx 30 mcg/d)
Cr	0,2	0,2	0,2 (máx 5 mcg/d)
Mn	1	1	1 (máx 50 mcg/d)
Mo	0,25	0,25	0,25 (máx 5 mcg/d)
I	1	1	1 (máx 50 mcg/d)

al 20%. El uso rutinario de heparina no está recomendado.

Electrolitos y minerales. El mayor problema para poder añadir en la bolsa de NP todos los que requiere el paciente pediátrico es la precipitación calcio-fosfato. Ésta se puede solventar con la utilización del glicero-fosfato sódico, totalmente seguro en niños.

Oligoelementos. Existen soluciones de oligoelementos intravenosos (IV) específicos para pediatría. En pacientes con NP a largo plazo es importante que no haya exceso de manganeso.

Vitaminas. Existen preparados multivitamínicos IV diseñados para pediatría por sus necesidades específicas.

Carnitina. No existe evidencia de que la incorporación de carnitina aporte efectos beneficiosos, aunque tampoco nocivos.

Prescripción y estandarización

La prescripción de NP es un proceso susceptible de errores. Un impreso de prescripción bien diseñado y la informatización de la prescripción disminuye la incidencia de equivocaciones y aumenta la eficiencia del procedimiento¹³. Estos beneficios pueden aumentarse con el uso de soluciones estandarizadas. La prescripción de la NP ha de hacerse a diario tanto si es estándar como individualizada.

Para lograr la estandarización es necesario un rango amplio de soluciones de NP que se ajusten a los diferentes requerimientos de macronutrientes, electrolitos y volumen de los pacientes. Cuando éstos no puedan alcanzarse, se emplearán nutriciones individualizadas. En pediatría existe muy poca experiencia en el uso de soluciones estandarizadas.

Preparación

La preparación de la NP está habitualmente centralizada en los Servicios de Farmacia para poder garanti-

Tabla XI
Recomendaciones y preparados de vitaminas en NP

Vitamina	RNPT dosis/kg/día	Lactante-Niño (dosis/día)	Infuvite Pediátrico® 5 ml
Vitamina A (UI)	700-1.500 ¹	1.500-2.300	2.300
Vitamina E (mg)	3,5	7-10	7
Vitamina K (mcg)	8-10	50-200	200
Vitamina D (UI)	40-160	400	400
Ascórbico (mg)	15-25	80-100	80
Tiamina (mg)	0,35-0,5	1,2	1,2
Riboflavina (mg)	0,15-0,2	1,4	1,4
Piridoxina (mg)	0,15-0,2	1	1
Niacina (mg)	4-6,8	17	17
Pantoténico (mg)	1-2	5	5
Biotina (mcg)	5-8	20	20
Folato (mcg)	56	140	140
Vitamina B ₁₂ (mcg)	0,3	1	1

- Equivalencias: 1 mcg de vitamina A = 3,3 UI; 1 mcg de vitamina D = 10 UI.
- ¹RNPT (recién nacido pretérmino) con enfermedad pulmonar: 1.500-2.800 UI.
- Dosis Infuvite Pediátrico®: RNPT < 1 kg peso 1,5 mL; 1-3 kg peso 3 mL; Resto edades: 5 mL.

(Modificado de referencias 6, 7, 10, 11).

zar las condiciones de asepsia y validar la compatibilidad, estabilidad y adecuación de los requerimientos prescritos. Se trabaja en cabina de flujo laminar horizontal cumpliendo estrictamente una normativa de trabajo.

Todas las bolsas preparadas deben de ir identificadas con el nombre del paciente y su ubicación, la composición exhaustiva de la mezcla y otros datos que puedan ayudar en la administración.

Las nutriciones parenterales “todo en uno” necesitan menor manipulación, tanto en la preparación como en la administración, suponen menor gasto de material fungible y de personal, sólo precisan una bomba de administración y son peor caldo de cultivo para microorganismos que los lípidos separados. Por estas razones, si la estabilidad de la emulsión lo permite, esta es la forma ideal de administración. Para evitar la desestabilización de la NP es importante seguir un orden de adición de los componentes (siempre los aminoácidos primero) y vigilar la concentración final de aminoácidos (mayor de 2-2,5%), glucosa y lípidos.

La precipitación calcio-fosfato es el mayor problema de compatibilidad de las mezclas de NP. Se produce a rangos de concentración compatibles con las necesidades del paciente, especialmente en niños ya que tienen mayores requerimientos de estas sustancias¹⁴. Las sales orgánicas de calcio y fosfato son mucho menos proclives a precipitar que las inorgánicas por lo que deberían ser las de primera elección¹⁵⁻¹⁷. Los fosfatos orgánicos tienen una buena tolerancia y son una fuente eficaz de fósforo^{18,19}.

Se recomienda el aporte diario de vitaminas y oligoelementos en la misma bolsa. La degradación de vitaminas y la generación de peróxidos (de especial impor-

Tabla XII
Consideraciones sobre las principales situaciones especiales^{2,5,7,10}

<i>Patología</i>	<i>Volumen</i>	<i>Energía</i>	<i>Aminoácidos</i>	<i>Glucosa</i>	<i>Grasa</i>	<i>Otros</i>
RNPT	Ajustado a fase evolutiva.	Que asegure crecimiento.	Fórmula para RN. Asegurar mínimo precoz.	Ajustado a fase evolutiva. Insulina si es necesario.	Aporte precoz, evitar déficit AGE y sobrecarga.	Ca/p adecuados Vitaminas y oligoelementos.
Críticos y cirugía mayor	No indicaciones especiales.	Ajustado a necesidades, evitar sobrealimentación.	Asegurar mínimo suficiente	Evitar sobrecarga.	Evitar sobrecarga.	Quemados: Zn y oligoelementos.
Diarrea, ileostomía, intestino corto	Ajustar según pérdidas.	No indicaciones especiales.	No evidencia para uso de glutamina.	No indicaciones especiales.	No indicaciones especiales.	Ajustar electrolitos según pérdidas. Zn.
Hepática	Restringido.	No indicaciones especiales.	Restricción moderada en fallo hepático agudo. Aumento necesidades aa ramificados, pero no demostrada su eficacia.	Aporte prioritario en fallo hepático agudo.	Cuidado si colestasis.	Electrolitos según situación clínica. Eliminar Cu y Mn si colestasis.

Renal (no recomendación pediátrica)

Los pacientes con IRA o con IRC y enfermedad grave deberían ser manejados como otros enfermos críticos.

Con depuración extrarrenal: compensar las pérdidas de proteínas, vit. hidrosolubles, minerales y antioxidantes. Posibilidad de NP intradialítica.

Sin depuración extrarrenal: retirar Cu, Se, Mo, Zn. Controlar vitamina A.

Cardíaca y pulmonar	Restringido.	Evitar sobrealimentación.	No indicaciones especiales.	Evitar exceso.	Testar tolerancia.	Restricción Na.
Errores congénitos metabolismo	Restringir si edema cerebral.	Asegurar aporte para frenar catabolismo.	Aporte nulo o restringido según patología (al debut o descompensación).	Insulina si es necesario.	Excepto en algunos trastornos de la beta-oxidación.	No indicaciones especiales.

IRA: Insuficiencia Renal Aguda. IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

tancia por su efecto deletéreo en neonatología) se puede minimizar utilizando NP “todo en uno”, bolsas multicapa y bolsas exteriores de fotoprotección.

Administración

Para la administración de NP en pediatría se precisan contenedores preferiblemente multicapa y sobrebolsa fotoprotectora. Idealmente los sistemas de infusión deberán ser opacos. Los dispositivos protectores tipo Segur-Lock o válvulas herméticas sin aguja son de gran utilidad, ya que evitan tener que pinzar la vía durante la manipulación de la línea y los pinchazos accidentales. Además, desinfectados antes y después de su uso de forma adecuada podrían disminuir el riesgo de infección.

Los filtros impiden la entrada de aire y partículas en el torrente circulatorio. Se recomienda el uso de sistemas de administración que tengan incorporado el filtro

de 1,2 µm si la NP contiene lípidos y de 0,22 µm si no los lleva. Si no es posible su utilización rutinaria se aconseja al menos emplearlos en los neonatos, en los pacientes en que se prevé un tratamiento largo, especialmente en nutrición parenteral domiciliaria, en los enfermos con enfermedad respiratoria y en las infusiones con alto contenido en partículas (medicamentos que requieren preparación de reconstitución) o con peligro de desestabilizarse.

Se usarán bombas volumétricas de infusión que aseguran precisión en la velocidad del flujo, tienen alarmas (al menos de oclusión) y posibilidad de autonomía sin conexión a la red eléctrica.

La manipulación de las vías debe realizarse con la máxima asepsia, por lo que es imprescindible realizar siempre un lavado antiséptico de las manos, usar guantes estériles y establecer un campo estéril⁸.

Los apósitos transparentes y las gasas tienen como función proteger el catéter de las infecciones, de los traumatismos y de las roturas. No existen estudios con-

Tabla XIII
Monitorización de la NP en niños

A. Control clínico

- Balance hídrico diario.
- Antropometría (peso, talla, perímetro cefálico).

B. Control analítico

- Hemograma con recuento diferencial.
- Electrolitos.
- Urea/creatinina.
- Glucosa.
- Equilibrio ácido-base.
- Calcio/fósforo.
- Proteínas totales/Albumina.
- (Prealbumina).
- Enzimas hepáticas y bilirrubina.
- Colesterol y triglicéridos.
- Glucosa, electrolitos y cuerpos cetónicos en orina.

Estos parámetros deben realizarse al inicio de la NP y posteriormente con frecuencia variable según la situación clínica del paciente (por ejemplo 2 ó 3 veces a la semana inicialmente). Si la NP se prolonga durante meses hay que monitorizar también oligoelementos, vitaminas, mineralización y edad ósea y estudio de coagulación (estudio de factores de riesgo trombótico).

cluyentes sobre cuál es el más adecuado por lo que ambos pueden utilizarse^{5,20}.

La infusión puede ser continua, a lo largo de 24 horas, o intermitente en periodos más cortos de tiempo. La administración cíclica es habitual en pacientes con tratamientos de larga duración y en domicilio.

No se debe administrar ningún fármaco en “Y” con la NP excepto si existen estudios sobre su compatibilidad.

Monitorización

La monitorización de la NP pasa por una valoración inicial completa antes de su inicio, en la que se incluirán la indicación, el estado nutricional, el tipo de acceso venoso y una serie de controles analíticos que se detallan en la tabla XIII. La frecuencia con la que se deben realizar estos últimos en el seguimiento dependerá tanto de la situación clínica como de la duración del soporte nutricional²⁻⁵.

Además, el equipo responsable del soporte nutricional ha de realizar evaluaciones periódicas de la situación nutricional así como el cumplimiento de los objetivos terapéuticos marcados al inicio del soporte²¹.

Complicaciones

Asociadas a los CVC, que pueden ser de varios tipos: complicaciones técnicas en relación con la *inserción* del catéter (neumotórax, laceración de un vaso, arritmias, perforación cardíaca con taponamiento, embolismo aéreo, lesión de un plexo nervioso o localización anómala del catéter), *rotura o desplazamiento* accidental, *oclusión*, *trombosis venosa* e *infección*.

La *oclusión* consiste en la obstrucción parcial o completa de un catéter que limita o impide la posibilidad de extraer sangre o infundir a su través. Es una complicación frecuente sobre todo en niños. Para prevenirla se recomienda infundir suero fisiológico (3 a 5 ml) después de la administración de medicaciones o tras la extracción de sangre. La actuación dependerá de la causa que se sospeche. Antes de iniciar un tratamiento farmacológico deberá descartarse oclusión no trombótica causada por precipitados de fármacos o minerales, depósitos de lípidos o malposición del CVC.

En las oclusiones trombóticas el coágulo puede formarse como una vaina de fibrina en el extremo distal del catéter o como un trombo en la pared externa del CVC o en la pared del vaso en el que se sitúa el catéter. En estos casos puede usarse estreptoquinasa, uroquinasa o factor activador del plasminógeno (alteplasa)^{22,23}.

La *trombosis de una vena central* puede ser asintomática, manifestarse como dolor o edema local en la extremidad afecta o incluso como un tromboembolismo potencialmente fatal. Un ecocardiograma o una ecografía-doppler, un escáner torácico o una venografía pueden confirmar el diagnóstico. La trombosis aguda puede tratarse con agentes trombolíticos pero la forma más habitual de tratamiento es la anticoagulación²⁴. En pacientes con necesidad de NP prolongada o con alto riesgo de tromboembolismo puede ser interesante el uso de antagonistas de la vitamina K o de heparinas de bajo peso molecular²⁵.

Las *infecciones* asociadas a catéter son una de las complicaciones más comunes y potencialmente graves. Las dos principales puertas de infección son el punto de inserción en la piel (en los catéteres de corta duración) o el cabezal del catéter (en los catéteres permanentes). Los gérmenes causantes de bacteriemia asociada a catéter son, por orden de frecuencia, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus (E. faecalis, E. faecium)* y *Candida albicans* u otros hongos.

Debe sospecharse una infección asociada a catéter si el niño presenta fiebre > 38,5°, acidosis metabólica, trombocitopenia o inestabilidad en la homeostasis de la glucosa, en ausencia de otro foco en la exploración. Ante la sospecha de infección deben realizarse hemocultivos simultáneos de sangre periférica y central, extraídos a través de cada una de las luces del catéter, y, posteriormente, comenzar antibioterapia de amplio espectro de forma empírica de acuerdo con las pautas de cada institución. Una vez conocido el resultado del hemocultivo y del antibiograma se modificará la pauta antibiótica. La duración del tratamiento dependerá del germen aislado.

El punto clave en la prevención de las infecciones asociadas a catéter es el cumplimiento de la técnica aséptica en el manejo del catéter, incluyendo el lavado de manos y el uso de guantes estériles^{8,26}.

Complicaciones metabólicas, derivadas del déficit o del exceso de alguno de los componentes individuales de la solución de NP o de la presencia de contaminan-

tes. Hay que ser extremadamente cuidadoso en la alimentación de niños desnutridos para evitar el síndrome de realimentación²⁷.

Enfermedad metabólica ósea (osteoporosis, osteomalacia). Ocurre en pacientes con nutrición parenteral de muy larga duración²⁸. El origen es multifactorial.

Alteraciones hepáticas. La elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo GGT) y bilirrubina es frecuente en niños con NP de duración superior a 15 días. El origen es desconocido y, en su aparición, pueden influir distintos factores como la disminución del circuito enterohepático, el empleo de soluciones pobres en taurina y ricas en glicina y las infecciones. Tras el inicio de la alimentación enteral y la retirada de la NP su corrección es la norma^{29,30}. Sólo excepcionalmente obligarán a modificar la composición de la solución de NP. Son especialmente importantes en la NP de larga duración.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a: Elena Balmaseda Serrano, Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, Complejo Hospitalario Universitario, Albacete; Carolina Gutiérrez Jonquera, Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, Complejo Hospitalario Universitario, Albacete; Iñaki X, Irastorza Terradillos, Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, Servicio de Pediatría, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya; Rosa A. Lama More, Unidad de Nutrición, Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil La Paz, Madrid; Ana Moraes López, Unidad de Nutrición, Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil La Paz, Madrid; Susana Redecillas Ferreiro, Unidad de Soporte Nutricional, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona; Carlos Sierra Salinas, Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Hospital Materno-Infantil, Málaga; Mariola Sirvent Ochando (BCNSP), Servicio de Farmacia, Clínica Vistahermosa, Alicante; y al Comité Científico Educativo de SENPE (Mercedes Planas Vila, Julia Álvarez Hernández, Emma Camarero González, Jesús Culebras Fernández, Ángel Gil Hernández, Carmen Mellado Pastor, Alfonso Mesero Arizmendi, Mercedes Cervera Montes) por la revisión y los comentarios al documento final.

Referencias

- AGA Technical Review on Parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121:970-1001.
- Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codocero R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52(Supl. 3):1-33.
- Kerner JA. Parenteral Nutrition. En: Walker WA, Watkins JB, Duggan CH. Nutrition in Pediatrics. 3ª ed. London: BC Decker Inc; 2003. pp. 957-85.
- Collier S, Gura KM, Richardson DS, Duggan CH. Parenteral Nutrition. In: Hendricks KM, Duggan CH. Manual of Pediatric Nutrition. 4ª ed. London: Bc Decker; 2005. pp. 317-75.
- Koletzko B, Goulet O, Hunt J y cols. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(Supl. 2):S1-87.
- Gazitua R, Wilson K, Bistran BR, Blackburn GL. Factors determining peripheral vein tolerance to amino acid infusions. *Arch Surg* 1979; 114:897-900.
- ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(1 Supl.):1SA-138SA.
- Lee OK, Johnston L. A systematic review for effective management of central venous catheters and catheter sites in acute care paediatric patients. *Worldviews Evid Based Nurs* 2005; 2:4-13; discussion 14-5.
- Schofield W. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human Nutr Clin Nutr* 1985; 39C (Supl. 1); 5-41.
- Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:587-607.
- Baker SS, Baker RD. Parenteral Nutrition. En: Walter WA, Goulet O, Leinman R, Herman M, Shneider L, Sanders IR, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. 4ª ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc, 2004; 1958-80.
- Martínez Costa C. Nutrición artificial. En: Cruz M, 9ª ed. Madrid: Ergón 2006; 684-90.
- Bermejo Vicedo T, Delgado Tellez de Cepeda L, Navarro Cano y cols. Implantación de un sistema de prescripción electrónica asistida aplicada a la nutrición parenteral en un hospital general. *Nutr Hosp* 2005; 20(3):173-81.
- Chaieb SD, Chaumeil JC, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science* 2006; 12(2):35-45.
- Hanning RM, Mitchell MK, Atkinson SA. In vitro solubility of calcium glycerophosphate versus conventional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1989; 9:67-72.
- Raupp P, Kries RV, Pfahl HG, Manz F. Glycero vs Glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *J Parent Ent Nutr* 1991; 15:469-73.
- Ronchera CL, Jiménez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr* 1995; 14:373-80.
- Hanning RM, Atkinson SA, Whyte RK. Efficacy of calcium glycerophosphate vs conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low birth weight infants: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:903-8.
- Costello I, Powell C, Williams AF. Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. *Arch Dis Child* 1995; 73:F44-F45.
- Kerner JA Jr, García-Careaga MG, Fisher AA, Poole RL. Treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30(1 Supl.):S73-81.
- Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Montero Hernández M y cols. Evaluación de la actividad asistencial de un equipo multidisciplinario de soporte nutricional en el seguimiento de la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 2006; 21(1):57-63.
- Ponoc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER, for the COOL investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a doble-blind placebo-controlled trial. The Cardiovascular thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) Efficacy Trial. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 951-5.
- Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, for the COOL investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access catheters in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:38-45.

24. Grant J. Recognition, prevention, and treatment of home total parenteral nutrition central venous access complications. *JPEN* 2002; 26:S21-8.
25. Veerabagu MP, Tuttle-Newhall J, Maliakkal R y cols. Warfarin and reduced central venous thrombosis in home parenteral nutrition. *Nutrition* 1995; 11:142-4.
26. Raad II, Hohn DC, Gillbreth BJ y cols. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:231-8.
27. Crook MA, Hally V, Pantelli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001; 17:632-7.
28. Nousia-Arvanitakis S, Angelopoulo-Sakadami N, Metroliou K. Complications associated with total parenteral nutrition in infants with short bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 1992; 39:169-72.
29. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition. Epidemiology. *Nutrition* 1998; 14:153-7.
30. Moreno JM, Gomis P, Galiano MJ, Valero MA, Serrano O, León-Sanz M. Complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral de corta duración en niños. *An Esp Pediatr* 1999; 51:2-26.

Caso clínico

Paciente con enfermedad de Crohn y convulsiones por hipomagnesemia

E. Fernández-Rodríguez y E. Camarero-González

Sección de Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS). España.

Resumen

Se trata de un paciente con enfermedad de Crohn y afectación intestinal extensa por su enfermedad, que presenta episodios repetidos de convulsiones generalizadas. Fue valorado con pruebas de imagen cerebral y neurofisiología sin conseguir establecer su etiología. En la primera valoración nutricional se objetiva un déficit severo de magnesio, coincidiendo con un episodio convulsivo y consiguiendo el cese de los mismos tras la normalización del magnesio mediante reposición parenteral.

Es preciso alertar a los especialistas respectivos de las graves repercusiones del déficit de nutrientes en estos pacientes y de la necesidad de que sean controlados por la Unidad de Nutrición.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:720-22)

Palabras clave: *Crohn. Hipomagnesemia. Convulsiones.*

PATIENT WITH CROHN'S DISEASE AND SEIZURES DUE TO HYPOMAGNESEMIA

Abstract

We report a patient with Crohn's disease who suffered several generalized convulsions. He was studied with cerebral image techniques and neurophysiologic tests without getting the aetiology of the convulsions. A severe depletion in magnesium levels was suspected at the time of the initial evaluation by the Nutritional Team Group. Low serum magnesium levels were confirmed in the first blood test. Convulsions disappeared when magnesium was normalised by intravenous infusion.

It is necessary for specialist physicians to be on the alert of severe complications of nutrients deficiency and that this kind of patients should be checked by the Nutrition Team.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:720-22)

Key words: *Crohn. Hypomagnesaemia. Convulsions.*

Introducción

Las enfermedades del aparato digestivo afectan con frecuencia al estado nutricional del paciente. Dentro de estas, son de especial consideración aquellas que cursan con malabsorción o con pérdida de nutrientes. Pese a ello, no es menos frecuente que el especialista en nutrición sea requerido a intervenir tardíamente, ya que el abordaje terapéutico del médico responsable del paciente está centrado principalmente en los aspectos relacionados con su especialidad. Por este motivo no es raro que se pase por alto la existencia de desnutrición e incluso que pase desapercibida la deficiencia aislada de nutrientes sin pensar en este factor como causa de manifestaciones clínicas agudas graves y algunas potencialmente mortales.

Correspondencia: Emma Camarero González.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario de Santiago.
C/ Choupana, s/n.
15706 Santiago de Compostela.
E-mail: emm.camarero.gonzalez@sergas.es

Recibido: 26-III-2007.

Aceptado: 6-VI-2007.

Las deficiencias de micronutrientes se producen frecuentemente en cirugía o lesión del aparato digestivo y son las que pueden producir manifestaciones clínicas más graves.

Caso clínico

Varón de 44 años con enfermedad de Crohn diagnosticado 15 años antes, que ingresa en el servicio de Cirugía General por un cuadro de dolor abdominal y diarrea de una semana de evolución, compatible con un brote de su enfermedad. En tratamiento domiciliario con corticoides y mesalazina, el paciente es portador de una ileostomía desde hace 2 años tras realizarle una colectomía subtotal, con muñón rectal cerrado a raíz de un brote de su enfermedad. Previamente se le habían realizado varias operaciones resectivas como la extirpación de los últimos 40 centímetros de íleon, válvula ileocecal y ciego, tras una perforación ileocecal, así como otras intervenciones por fístula anal con absceso en glúteo, para su drenaje correspondiente. Durante el ingreso actual desarrolla una infección perianal polimicrobiana resistente al tratamiento médico con antibióti-

cos, por lo que es sometido a una intervención quirúrgica en la que se le realiza una amputación abdomino-perineal, resecándole el recto. La evolución en el postoperatorio transcurre sin complicaciones hasta que en el décimo día sufre una convulsión tónico-clónica generalizada de 3 minutos de duración, sin incontinencia de esfínteres. Le es realizada una bioquímica general en la que destaca un calcio corregido por la albúmina de 8,42 mg/dl (rn: 8,7-10,6), K 2,6 mg/dl (rn: 3,6-4,9), albúmina 2,5 mg/dl (rn 4-5,2), glucosa y sodio dentro de los valores de referencia. Posteriormente se le realiza un TAC craneal en el que no se aprecian anomalías. Presenta un electrocardiograma del día del ingreso con un ritmo sinusal normal a 79 lpm, sin alargamiento del espacio QT ni PR. A los dos días presenta de nuevo una convulsión tónico-clónica, generalizada de un minuto de duración. Tras ser valorado por el Servicio de Neurología se le realiza un electroencefalograma que resulta ser un trazado sin hallazgos patológicos y se inicia tratamiento con carbamacepina. Ante la persistencia de las convulsiones de las mismas características a pesar del tratamiento médico, se le realiza un registro electroencefalográfico de 24 horas de duración en el que no se evidencian alteraciones. Dado que el paciente presenta datos de deshidratación y desnutrición, así como disminución de la ingesta y astenia, realizan una interconsulta a la Unidad de Nutrición, para valoración de soporte nutricional en caso necesario.

En el interrogatorio dirigido, refiere parestesias en miembros inferiores que últimamente percibe más como prurito intenso, sin otra sintomatología. Asimismo, refiere que ha presentado 3 episodios convulsivos de características similares a los actuales desde hace 5 meses, sin repercusión clínica posterior, consultando en una ocasión en el Servicio de Urgencias, donde al ser el primer episodio convulsivo, no fue pautado tratamiento antiepiléptico.

A la exploración el paciente pesa 55,1 kg, y talla 172 centímetros (IMC 18,63 kg/m²). Refiere una pérdida de 7 kg de peso en los últimos 6 meses lo que supone un índice de adelgazamiento/tiempo de 15,23%, que implica una desnutrición de grado severo. En la exploración se objetiva una deshidratación cutáneo-mucosa leve y una disminución moderada de masa grasa y muscular, que posteriormente se diagnosticó como malnutrición energético-proteica mixta de grado moderado, según los parámetros antropométricos y bioquímicos de la valoración nutricional clásica. El resto de la exploración física era normal, no presentando signos clínicos de hipocalcemia ni hipomagnesemia como el signo de Trousseau, signo de Chvostek, espasmos musculares, temblor ni hiporreflexia tendinosa.

Al realizarle la historia dietética de los meses previos al ingreso se vio que había presentado una ingesta calórica insuficiente para sus necesidades y que además era deficitaria en determinados grupos de alimentos como lácteos, frutas, verduras y carnes rojas.

Ante la existencia de deshidratación con balances hídricos negativos debido a un elevado débito de la ileostomía, y cifras bajas de electrolitos en sangre se inicia tratamiento monitorizado por vía parenteral, para reposición de volumen, electrolitos, y otros micronutrientes, entre ellos fósforo y magnesio. Previamente se realizó una extracción de sangre para la determinación de dichos micronutrientes ante la sospecha de un posible déficit. Ese mismo día el paciente sufre una convulsión similar a las previas. En la analítica realizada presenta un magnesio de 0,76 mg/dl (rn: 2,40-5,40) con un fósforo, calcio, potasio y sodio dentro de los valores de referencia. Se pauta una perfusión con altas dosis de sulfato de magnesio con la progresiva normalización de sus niveles en sangre, siendo suficiente para el tratamiento de mantenimiento el aporte de lactato de magnesio en altas dosis por vía oral, como tratamiento de

Tabla I
Causas de desnutrición en la enfermedad de Crohn

<i>Disminución de la ingesta de alimentos por vía oral</i>	– Debido a la presencia de síntomas por la enfermedad: dolor abdominal, diarreas, plenitud precoz, náuseas y/o vómitos). – Dietas restrictivas: restricción de alimentos de forma iatrogénica.
<i>Disminución de la absorción de nutrientes</i>	– Disminución de la superficie intestinal con capacidad absorbente (resección, bypass, fístulas, alteración de los enterocitos por inflamaciones extensas).
<i>Aumento de las necesidades</i>	– Infecciones intercurrentes (fiebre, sepsis, inflamación aguda). – Aumento del gasto energético de reposo.
<i>Aumento de las pérdidas gastrointestinales</i>	– Diarreas u ostomías terapéuticas (pérdida de sangre, electrolitos, minerales, gastropatía entero-proteínas).
<i>Interacciones entre fármacos y nutrientes</i>	– Corticoides con calcio y proteínas. – Salazopirina con folatos. – Colestiramina con vitaminas liposolubles. – Antibióticos con vitamina K.

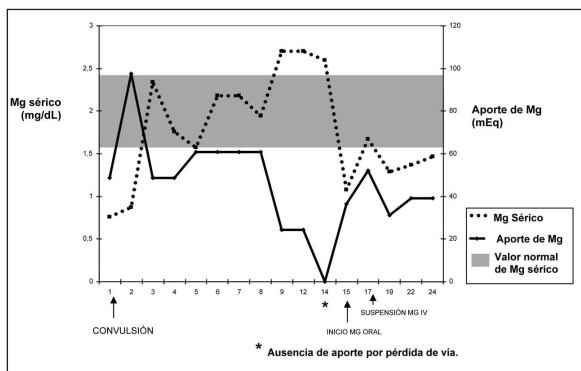


Fig. 1.—Evolución de las cifras de Mg sérico/aporte.

mantenimiento (fig. 1). Tras estabilizar las cifras con aporte vía oral, se le retira la medicación antiepiléptica, no apareciendo más episodios de convulsiones.

Discusión

Los pacientes con enfermedad de Crohn frecuentemente requieren valoración por parte de un especialista en nutrición, no sólo debido a la alta prevalencia de malnutrición energético-proteica que presentan, sino también a la alta frecuencia de carencias nutricionales específicas según el tramo intestinal afectado, que puede condicionar la absorción de determinados micronutrientes¹⁻².

Las convulsiones son episodios frecuentes en la práctica clínica que en ocasiones tienen una causa metabólica, por lo que la solicitud de datos bioquímicos deben estar dirigida hacia la exclusión de las causas metabólicas más frecuentes como hipoglucemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia, y otras situaciones como la insuficiencia hepática o renal avanzada³.

La hipomagnesemia es una alteración frecuente en la enfermedad de Crohn (se ha descrito en un 11-33% de los casos), que obedece a causas diversas (tabla I): baja ingesta de alimentos con alto contenido en magnesio como son las frutas y verduras, frutos secos y carnes rojas; la disminución de la absorción por afectación intestinal debida a la enfermedad o por la existencia de complicaciones de la misma (fístulas, cambios inflamatorios de la mucosa, resecciones intestinales, etc.)⁴.

Además la absorción de magnesio puede estar interferida por la interacción de fármacos de uso frecuente en esta enfermedad como los glucocorticoides.

Pero junto a la malaabsorción, la causa más importante es el aumento de las pérdidas intestinales por diarrea o por ostomías terapéuticas.

Otro mecanismo por los que se puede producir hipomagnesemia es la presencia de esteatorrea, debido a que la disminución de la absorción de la grasa, favorece

ce la unión del magnesio y del calcio a los ácidos grasos y de esta forma serían excretados por las heces. La diarrea también conduce a una mayor eliminación de zinc⁵.

En esta enfermedad el mecanismo más importante como causa del déficit de magnesio es un aumento de las pérdidas del mineral por vía digestiva, y no una disminución del aporte.

El déficit de magnesio severo se asocia a hipocalcemia, por un mecanismo dependiente de la hormona paratiroidea y produce una clínica similar. La hipomagnesemia produce aumento de la paratohormona, a través de un mecanismo de acción similar a la hipocalcemia, pero cuando la deficiencia de magnesio es severa con depleción de los depósitos intracelulares tiene un efecto paradójico sobre la paratohormona, produciendo una disminución de la misma y generando resistencia a su acción. La mayoría de los pacientes con hipomagnesemia severa presenta niveles disminuidos de paratohormona o “inapropiadamente” normales para la calcemia⁶. El magnesio también actúa a nivel de la placa neuromuscular inhibiendo la liberación de la acetilcolina, y por tanto su déficit conduce a un aumento de este neurotransmisor, lo que estimularía la excitabilidad neuromuscular⁷.

Por tanto, ante un episodio convulsivo, debe descartarse una causa metabólica que la esté produciendo, especialmente en aquellas situaciones clínicas, como la de este caso, donde estas alteraciones son más frecuentes. La intervención precoz del especialista en Nutrición en estos pacientes puede prevenir las consecuencias clínicas debidas a déficit de nutrientes y diagnosticar y tratar correctamente los casos ya establecidos.

Referencias

- Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. En: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R. Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1209-1218. USA 2006.
- Geerling BJ, Badart-Smoock A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:919-26.
- Riggs JE. Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 1989; 7(3):509-23.
- Rude RK, Shils ME. Magnesium. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, Cousins R. Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 223-247, USA 2006.
- Cabré Celada E, Gasull Duro MA. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Tratado de Nutrición. Nutrición Clínica. Capítulo 4.30. Editor: Ángel Gil Hernández, Acción Médica, pp. 881-906, Madrid, 2005.
- Levine MA. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. En: Leslie J. DeGroot, J. Larry Jameson. Endocrinology. Elsevier, pp. 1611, 2005, Philadelphia.
- Pérez Llamas F, Garaulet Aza M, Gil Hernández A, Zamora Navarro S. Calcio, fósforo, magnesio y flúor. Metabolismo óseo y su regulación. En: Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Capítulo 1.27. Editor: Ángel Gil Hernández, Acción Médica, pp. 907-910, Madrid, 2005.

Caso clínico

Dietoterapia en paciente con linfangiectasia intestinal primaria y ascitis quilosa de repetición

C. Campos Martín, A. Fernández-Argüelles García, J. M. Rabat Restrepo y A. Sendón Pérez

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Resumen

Objetivos: La linfangiectasia intestinal primaria es un trastorno del sistema linfático, en el que debido a obstrucción del drenaje linfático se produce malabsorción, enteropatía pierde-proteínas e hipogammaglobulinemia, y consecuentemente una malnutrición en diverso grado. Su tratamiento es complejo e incluye medidas dietéticas y farmacológicas.

Material y método: En este artículo se expone el caso de una mujer de 35 años con ascitis quilosa de repetición, precisando varios ingresos hospitalarios y paracentesis evacuadoras. Tras ser diagnosticada de linfangiectasia intestinal primaria, la instauración de dietoterapia sustituyendo las grasas alimentarias por aceite MCT, ha permitido una evolución favorable tanto desde el punto de vista clínico como analítico y antropométrico.

Conclusiones: El empleo de una dieta específica y el uso de triglicéridos de cadena media en la linfangiectasia intestinal son el pilar principal del tratamiento en este caso, mejorando su sintomatología y estado nutricional. Precisa de alto nivel de adherencia y colaboración por parte del paciente, siendo necesario el control médico periódico de por vida, dado que la evolución a largo plazo no es bien conocida.

(Nutr Hosp. 2007;22:723-25)

Palabras clave: Linfangiectasia. Dietoterapia. MCT. Ascitis quilosa.

Introducción

La linfangiectasia intestinal es un trastorno del sistema linfático, donde existe dificultad al flujo de linfa y se produce progresivamente una dilatación de los vasos en mucosa intestinal, submucosa, serosa y mesenterio.

Correspondencia: Cristina Campos Martín.

C/ Fedra, 3, 3º B.

41009 Sevilla.

E-mail: smaradigna@hotmail.com

Recibido: 20-V-2007.

Aceptado: 4-VI-2007.

SUCCESSFUL DIETETIC-THERAPY IN PRIMARY INTESTINAL LYMPHANGIECTASIA AND RECURRENT CHYLOSA ASCITES: A CASE REPORT

Abstract

Objectives: Primary intestinal lymphangiectasia is a lymphatic system's disorder, where lymphatic drainage is blockaged. Clinically it produces malabsorption, protein-losing enteropathy, hypogammaglobulin in blood, and several degrees of malnutrition. Its treatment is not easy and includes dietetic-therapy and drugs.

Material and method: A 35-year-old-woman case report is exposed. She has recurrent chylosa ascites, requiring several admissions and evacuatory paracentesis. After food-fat was replaced by medium-chain triacylglycerol-enriched diet, a clinical, analytical and anthropometric improvement was demonstrated.

Conclusions: The major way of treatment in intestinal lymphangiectasia in this case is the employment of specific-diet and adapted-basic-food. It's difficult and high collaboration of the patient is required, being necessary medical revisions during the whole life, due to the not well known evolution of this long-standing disease.

(Nutr Hosp. 2007;22:723-25)

Key words: Lymphangiectasia. Diet-therapy. MCT. Chylosa ascites.

De etiología desconocida, la linfangiectasia intestinal primaria, descrita por Waldmann en 1961, parece ser una anomalía congénita¹. Se ha presentado asociado a linfedema periférico, pulmonar, torácico, o genital^{1,2}, dentro del contexto de raros síndromes congénitos de linfangiectasia-linfedema³; aún en estos casos la sintomatología intestinal es predominante. Existen así mismo otras formas de linfangiectasia, secundarias a procesos inflamatorios o neoplásicos, como linfomas, tratamientos radioterápicos o pericarditis constrictiva^{4,5}.

La clínica por tanto viene ocasionada por obstrucción del drenaje linfático del intestino delgado y el aumento de la presión en los vasos linfáticos⁴. Se produce malabsorción y enteropatía pierde-proteínas en

grado variable^{6,8}, y linfopenia^{7,9} e hipogammaglobulinemia debidas a la pérdida de linfa, que no parece condicionar una mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones¹.

Los hallazgos analíticos comprenden: hipoproteínea¹⁰ e hipoalbuminemia, hipocalcemia⁷, niveles de inmunoglobulinas séricas disminuidos, incluso hasta la mitad de los valores normales, α -1 antitripsina fecal elevada¹. Pruebas de imagen, como ecografía abdominal¹¹, y videocápsula endoscópica¹² son útiles para llegar al diagnóstico, esencialmente histológico^{4,11}. La biopsia intestinal muestra las vellosidades intestinales engrosadas y la dilatación de los vasos linfáticos en ausencia de respuesta inflamatoria^{13,14}.

Los síntomas gastrointestinales suelen ser leves⁶. Puede aparecer esteatorrea leve o moderada¹⁵. La hipoproteínea es causa de edemas periféricos y simétricos¹⁵. Raramente, se ha presentado sangrado digestivo recurrente de baja cuantía^{16,17}. La extravasación de la linfa provoca la acumulación de líquido rico en quilomicrones en la cavidad peritoneal¹⁴. Como consecuencia de la malabsorción, aparece malnutrición y pérdida de peso.

Exposición del caso

Presentamos el caso de una paciente de 35 años. Acude remitida a nuestra Unidad tras su tercer ingreso hospitalario en los 18 meses previos por ascitis quillosa de repetición. Sin antecedentes de interés, ingresa por primera vez con cuadro de ascitis y edemas leves en miembros inferiores de un mes y medio de evolución, practicándosele laparotomía exploradora ante la sospecha de neoplasia de ovario. Se evacuaron 12 litros de líquido ascítico de características quillosas, sin apreciarse anomalías en ovarios ni carcinomatosis peritoneal.

Dada de alta con tratamiento diurético con espironolactona 100 mg y prednisona 40 mg en pauta descendente, a los 5 meses reingresa, extrayéndose 9 litros de líquido quilloso mediante paracentesis evacuadora. En un nuevo ingreso, 6 meses después, durante los cuales la sintomatología había ido reapareciendo progresivamente, se evacúan 14 litros más de líquido peritoneal.

A lo largo de su estancia en hospitalización, se le realizan las siguientes pruebas complementarias: hemograma, con discreta leucocitosis y fórmula normal, estudio del hierro sin alteraciones; perfil bioquímico, con hipoproteínea e hipoalbuminemia, hipocalcemia. Las determinaciones de perfil celíaco, AgHBs, AcVHC, marcadores tumorales, y Mantoux, fueron negativas. Niveles de ASLO, proteína C reactiva y α -1 antitripsina sérica, normales. Estudio de función tiroidea dentro de la normalidad. El proteinograma en suero mostró valores descendidos de albúmina y gammaglobulinas.

El líquido ascítico extraído presentaba características de exudado y aspecto quilloso. Su cultivo fue negativo.

El TAC toracoabdominal puso de manifiesto tórax normal, ascitis en todos los compartimentos peritoneales, edemas en asas de intestino delgado. En la ecografía

abdominal se observó abundante líquido ascítico peritoneal, con hígado, porta, grandes vasos, vesícula y bazo normales. La fibroenteroscopia, alcanzando ciego, muestra desde bulbo hasta los tramos de yeyuno explorados, irregularidad en el patrón vellositario, edema de pliegues y numerosas linfangiectasias puntiformes. Se realiza ileoscopia, presentando el íleon terminal una mucosa extremadamente irregular, con placas blanquecinas y friables a la toma de biopsias. La capsuloendoscopia evidencia afectación difusa de intestino delgado, con formaciones puntiformes “en grano de mijo” y pliegues edematosos y congestivos. La biopsia de mucosa intestinal fue informada como hiperplasia folicular linfoide, linfangiectasia focal; y la de mucosa gástrica, duodenal y yeyunal no evidenció alteraciones significativas.

Se inicia tratamiento con diuréticos y albúmina intravenosa, presentando un evolución clínica favorable, siendo dada de alta con el diagnóstico de linfangiectasia intestinal primaria, pautándose tratamiento domiciliario con Furosemida 40 mg, Espironolactona 100 mg y Prednisona 30 mg, siendo derivada a la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética para su valoración y seguimiento.

La exploración en Consultas muestra una talla de 1,65 m, peso 53,5 kg, con IMC 19,3 kg/m², tras evacuación de 14 L de líquido ascítico durante su ingreso; subjetivamente se encuentra más delgada que antes del inicio de la sintomatología. Presenta palidez cutánea, dedos de las manos longilíneos, discretos edemas maleolares simétricos. El resto de la exploración física es normal.

No refiere sintomatología gastrointestinal habitual, salvo 1-2 deposiciones al día con aspecto algo graso. Realiza una dieta variada, evitando alimentos excesivamente grasos desde siempre, por intolerancia. Niega hábitos tóxicos. Nuligesta.

Análiticamente, presentaba valores séricos de proteínas totales 3,4 g/dL, albúmina 2,1 g/dL, calcio 7,3 mg/dL. El resto de bioquímica básica, lipidograma, y hemograma fueron normales.

Decidimos instaurar tratamiento dietético. Se elabora una dieta personalizada, de 2.200 kcal en 24 horas y la siguiente distribución de nutrientes: 52% hidratos de carbono, 30% lípidos, 18% proteínas. El aporte de grasas procedentes de los alimentos se restringe, y se aportan los lípidos en forma de aceite MCT, utilizando la cantidad de 85 ml al día, introducidos en la dieta de manera progresiva para evitar intolerancias. Los aportes proteicos de la dieta se completan con 400 ml de fórmula hiperproteica para nutrición enteral y 20 g de módulo proteico en polvo. Además se agrega un complemento vitamínico-mineral.

La paciente es colaboradora y presenta un estricto cumplimiento de las pautas recomendadas, con buena adaptación y excelente tolerancia.

Tras 11 meses de seguimiento, ha logrado ganancia ponderal, con un peso de 59,3 kg e IMC 21,4. Los parámetros analíticos han experimentado una mejora significativa, siendo los valores séricos de proteínas totales

5,2 g/L, albúmina 3,7 g/L, calcio 8,5 mg/dL. No presenta síntomas gastrointestinales. El perímetro de cintura es de 78 cm, y en ecografía abdominal de control no se observa líquido libre en abdomen. No ha presentado nuevos episodios de ascitis ni ha precisado ingresos hospitalarios durante este período.

Discusión

El tratamiento dietético de la linfangiectasia intestinal con reducción de ácidos grasos de cadena larga procedentes de los alimentos y aporte de lípidos en forma de MCT está bien documentado^{1,4,7,18}. Los MCT dentro del proceso de absorción intestinal, no tienen que pasar a los capilares linfáticos en forma de quilomicrones, sino que atraviesan la membrana del eritrocito y se liberan directamente al torrente sanguíneo^{17,19}.

Este tratamiento permite un control clínico de la sintomatología, aunque los valores analíticos pueden persistir alterados^{1,20}. En algunos pacientes no respondedores a tratamiento dietoterápico, se ha empleado octreótido²¹, que actúa reduciendo el flujo del conducto torácico y el flujo de linfa en los vasos intestinales por distintos mecanismos; hemos encontrado en nuestra revisión 3 casos en los cuales se ha empleado con buenos resultados^{20,22}. También se ha utilizado terapia con ácido tranexámico, en varios casos, que inhibe la conversión de plasminógeno a plasmina, fundamentada por un aumento en la actividad fibrinolítica plasmática o tisular en estos pacientes; sin embargo se han documentado igualmente casos donde no ha habido respuesta, tanto en pacientes en los que se demostró incremento de dicha actividad fibrinolítica como en otros que no lo presentaban¹⁶.

Es deseable el mantenimiento de por vida de las modificaciones dietéticas, pudiendo reaparecer los síntomas con su abandono. De todos modos con cualquier tratamiento de los que han sido empleados, se han observado en algunos casos exacerbaciones del cuadro, con reaparición de hipoproteínemia y edemas¹⁶. Se ha descrito la aparición tardía de linfoma intestinal de células B en algunos pocos casos²³. Es necesario continuar con vigilancia y revisiones periódicas de los pacientes, ya que no se dispone de muchos datos sobre la evolución a largo plazo¹.

Pretendemos mostrar con este caso, la utilidad y conveniencia del empleo de una dieta específica que supone una modificación muy importante de los hábitos alimentarios anteriores al tratamiento de la paciente y precisa una buena colaboración y un cumplimiento continuado, permitiéndole, de este modo, un incremento en su calidad de vida al mejorar su sintomatología y su estado nutricional.

Referencias

- Molina M, Romero A, Antón S, Sarría J, Prieto G, Polanco I. Linfangiectasia intestinal primaria: evolución a largo plazo. *An Esp Pediatr* 2001; 54(Supl. 3):33-35.
- Boursier V, Vignes S. Limb lymphedema as a first manifestation of primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *J Mal Vasc* 2004; 29(2):103-6.
- Heruth M, Muller P, Liebscher L, Kurze G, Richter T. Exudative enteropathy in congenital lymphedema-lymphangiectasia syndrome. *Klin Padiatr* 2006; 218(1):27-30.
- Salvia G, Gascoli CF, Ciccimarra F, Terrin G, Cucchiara S. A case of protein-losing enteropathy caused by intestinal lymphangiectasia in a preterm infant. *Pediatrics* 2001; 107(2):416-7.
- Asakura H, Miura S, Morishita T, Aiso S, Tanaka T, Kitahora T. Endoscopic and histopathological study on primary and secondary intestinal lymphangiectasia. *Dig Dis Sci* 1981; 26(4):312-20.
- Roberts SH, Douglas AP. Intestinal lymphangiectasia: the variability of presentation. A study of five cases. *Q J Med* 1976; 45(177):39-48.
- Blaschke-Zimmermann E, Lagenstein I, Winkler K. Intestinal lymphangiectasia in exudative enteropathy (author's transl). *Monatsschr Kinderheilkd* 1978; 126(9):572-4.
- Ligny G, Van Cauter J, Engelholm L, Witterwulge M. Intestinal lymphangiectasia and protein-losing enteropathy (author's transl). *Acta Gastroenterol Belg* 1981; 44(11-12):469-82.
- Bolton RP, Cotter KL, Losowsky MS. Impaired neutrophil function in intestinal lymphangiectasia. *J Clin Pathol* 1986; 39:876-880.
- Moller A, Kalhoff H, Reuter T, Friedrichs N, Wagner N. Congenital intestinal lymphangiectasia: a rare differential diagnosis in hypoproteinemia in infants. *Klin Padiatr* 2006; 218(4):224-5.
- Maconi G, Molteni P, Manzionna G, Parente F, Bianchi Porro G. Ultrasonographic features of long-standing primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Ultrasound* 1998; 7(3):195-8.
- Chamouard P, Nehme-Schuster H, Simler JM, Finck G, Baumann R, Pasquali JL. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. *Dig Liver Dis* 2006; 38(9):699-703.
- Biselli M, Andreone P, Gramenzi A y cols. Acquired intestinal lymphangiectasia successfully treated with a low-fat and medium-chain triacylglycerol-enriched diet in a patient with liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(5):561-4.
- Cárdenas A, Chopra S. Chylous Ascites. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8):1896-1900.
- Rust C, Pratschke E, Hartl W y cols. Fibrotic entrapment of the small bowel in congenital intestinal lymphangiectasia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(10):1980-3.
- MacLean J, Cohen E, Weinstein M. Primary intestinal and thoracic lymphangiectasia: a response to antiplasmin therapy. *Pediatrics* 2002; 109:1177-1180.
- Chen CP, Chao Y, Li CP y cols. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12):2880-2882.
- Greco F, Piccolo G, Sorge A y cols. Early-onset of primary intestinal lymphangiectasia. A case report and diet treatment. *Minerva Pediatr* 2003; 55(6):615-9.
- Martínez de Victoria E, Mañas M, Yago MD. Fisiología de la digestión. Tratado de nutrición, ed. Acción Médica, Madrid 2005.
- Strehl J, Schepke M, Wardelmann E, Caselmann WH, Sauerbruch T. Chronic diarrhea in a 43-year-old patient. *Internist (Berl)* 2003; 44(5):626-30.
- Kuroiwa G, Takayama T, Sato Y y cols. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide. *J Gastroenterol* 2001; 36(2):129-32.
- Lee HL, Han DS, Kim JB, Jeon YC, Sohn JH, Hahm JS. Successful treatment of protein-losing enteropathy induced by intestinal lymphangiectasia in a liver cirrosis patient with octreotide: a case report. *J Korean Med Sci* 2004; 19(3):466-9.
- Bouhnik Y, Etienney I, Nemeth J, Thevenot T, Lavergne-Slove A, Matuchansky C. Very late onset small intestinal B cell lymphoma associated with primary intestinal lymphangiectasia and diffuse cutaneous warts. *Gut* 2000; 47:296-300.

Carta al director

Influencia de la nutrición y del entorno social en la maduración ósea del niño

J. M. Moreno Villares* y M.^a J. Galiano Segovia**

*Unidad de Nutrición Clínica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. **Pediatra. Centro de Salud María Montessori. Leganés. Madrid.

Sr. Director:

El crecimiento representa un indicador muy sensible para valorar el estado de salud en los niños. El crecimiento y la maduración son atributos biológicos que diferencian fundamentalmente la fisiología y la patología del niño con respecto al adulto. Existe una clara relación entre estado de salud, ingesta adecuada y suficiente y crecimiento. En este sentido tiene interés el estudio de Tristán y cols., recientemente publicado¹. El trabajo contiene, a nuestro entender, aspectos discutibles tanto en su diseño, como en sus conclusiones sobre los que queremos hacer alguna consideración.

Los autores señalan en el resumen que los métodos radiológicos empleados en la medida o cálculo de la edad ósea fueron diseñados a mediados del siglo XX basándose en radiografías de niños de otros países y cuestionan la validez de estos métodos tradicionales. Sin embargo, a lo largo de todo el artículo no se hace ninguna consideración al respecto: ni se mencionan dichos métodos, ni las alternativas ni, por tanto, ningún estudio comparativo. El trabajo se centra en un aspecto muy distinto, aunque no menos interesante: la posible influencia de la nutrición y el entorno en la maduración ósea del niño.

La referencia sobre la lactancia materna es incorrecta y podría interpretarse negativamente. Entendemos que los autores han querido señalar que la lactancia materna *exclusiva* prolongada por encima de los seis meses sería insuficiente para una nutrición adecuada en países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud recomienda el mantenimiento de la lactancia materna hasta los dos años de edad junto con una alimentación complementaria correcta. Otras dos afirmaciones de la introducción son motivo de controversia:

se desconoce el mecanismo último que explique el papel positivo de la ingesta de frutas y verduras sobre la mineralización ósea aunque pudiera estar relacionado con un consumo mayor de vitamina C y otros antioxidantes². Esta asociación positiva entre ingesta de frutas y verduras y contenido mineral óseo no parece relacionado con un ambiente alcalino³. El segundo aspecto está relacionado con el papel del calcio y el estado mineral óseo. No existe duda de que los cambios que ocurren en la masa ósea y en el tamaño dependen de tanto de la ingesta de calcio como del ejercicio, habiendo encontrado las mayores diferencias en niños prepuberales con alta ingesta de calcio y que realizan ejercicio intenso⁴. En todo caso ambos factores no tienen ninguna correlación con el estado de maduración ósea —objetivo del trabajo— y sí con el contenido mineral óseo, concepto bien distinto.

La antropometría es un método clásico de medida indirecta de la composición corporal, pero no permite conocer ni la maduración ósea ni el contenido mineral óseo. Es un método sencillo y económico de interés para el seguimiento nutricional de individuos y poblaciones, aunque sujeto a una gran variabilidad interobservadores. No puede considerarse, por tanto, el método ideal para la valoración de la composición corporal. Tampoco la antropometría constituye un método diagnóstico de un problema nutricional como señalan los autores, sino tan sólo un marcador del estado nutricional.

En cuanto a la elección de los puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) utilizados por los autores para definir sobrepeso y obesidad difieren de los comúnmente empleados. Así, el documento reciente de la Asociación Española de Pediatría recogiendo la doctrina más común define obesidad cuando el IMC es mayor o igual al P95, mientras que los niños con valores de IMC comprendidos entre el P85 y el P95 tienen riesgo de obesidad⁵.

El desarrollo del trabajo plantea, a su vez, numerosos interrogantes, que condicionan notablemente la validez de las conclusiones. En el apartado de material y métodos no se señala qué método utilizan los autores para valorar el desarrollo esquelético. Por otra parte, no hay ninguna referencia a la autorización de

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital 12 de Octubre.
28041 Madrid
E-mail: jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 23-VII-2007.
Aceptado: 17-IX-2007.

los padres para la participación en el estudio o la aprobación de un Comité Ético de investigación clínica, entendiendo que se realizó una prueba —valoración de la edad ósea— distinta del objetivo por el que acudieron al Servicio de Urgencias. No se correlaciona la edad ósea ni con el estadio puberal ni con el sexo. Ambas variables determinan de forma importante la maduración ósea. La mineralización es similar hasta los 10 años de edad, en los que claramente se acelera la maduración en las niñas⁶. Esta sola omisión obliga a la revisión de los resultados del trabajo. Tampoco hemos sido capaces de encontrar cómo se ha realizado la valoración de la dieta. Ni la tabla I que se cita en el texto sobre el contenido mínimo en alimentos que se deben tomar por día o semana aparece en el texto, ni se menciona el tipo de encuesta nutricional. Para un estudio de estas características deberían usarse recuerdos de ingesta o encuesta dietética de varios días junto con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Incluso una situación ideal como esta está sujeta a limitaciones⁷.

Como consecuencia de lo anterior la interpretación de los resultados se hace difícil. El uso de un punto infrecuente de corte de IMC para definir obesidad explicaría la paradoja de que ¡el grupo de obesos sea superior al de cualquiera otro de los grupos, incluido el normopeso! Por cierto, la tabla II del texto es realmente la I, cuyos datos parecen duplicados en la figura 1. Gran parte de los resultados están encaminados a la creación de un modelo teórico, a partir de un análisis multivariante. Aunque se nos dan datos de la bondad del modelo teórico —tabla V—, éste ¡no se define en el trabajo! Haciendo imposible su comparación con el “modelo real”, sea esto lo que fuera. En ese modelo final se incluyen variables como el hábito de fumar de la madre durante el embarazo que no fueron presentados o recogidos ni en el apartado de material y méto-

dos, ni en la exposición de resultados. Lo mismo ocurre con la práctica de deporte. Es, por tanto, difícil de asumir alguno de los resultados como la relación entre ingesta de pan y maduración ósea y mucho menos la posible explicación científica.

La relación entre maduración ósea y contenido mineral óseo necesita establecerse con precisión. La correlación de ambas variables con la nutrición y el entorno son muy interesantes. Pero el trabajo presentado, aunque ambicioso en su concepción, nos deja lejos de responder a muchos de nuestros interrogantes.

Referencias

1. Tristán Fernández JM, Ruiz Santiago F, Pérez de la Cruz A, Lobo Tañer G, Aguilar Cordero MJ, Collado Torreblanca F. Influencia de la nutrición y del entorno social en la maduración ósea del niño. *Nutr Hosp* 2007; 22:417-24.
2. Prynne CJ, Mishra GD, O'Connell MA, Muñiz G, Lakey MA, Yan L y cols. Fruit and vegetable intakes and bone mineral status: a cross-sectional study in 5 age and sex cohorts. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1420-8.
3. Ginty F, Prynne CJ, Muñiz G y cols. No evidence for a negative association between bone mineral status and indirect estimates of renal net acid excretion in younger and older age groups. *Proc Nutr Soc* 2006; 64:80A (abstract).
4. Heaney RP, Weaver CM. Newer perspectives on calcium nutrition and bone quality. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:574S-81S.
5. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66:294-304.
6. Alonso Franch M, Redondo de los Ríos MP. Nutrición y patología ósea en la infancia. En: Tratado de Nutrición. Tomo IV. Nutrición Clínica. A Gil (ed.). Acción Médica. Madrid 2005; pp. 993-1018.
7. Magkos F, Manios Y, Babaroutsi E, Sidossis LS. Differences in the quantitative and qualitative performance of a calcium-specific food frequency questionnaire across age and sex. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19:331-42.

Réplica de los autores

J. M. Tristán Fernández

Departamento de Enfermería. Laboratorio de Antropología Física. Universidad de Granada.

Estimado director:

Le mandamos esta carta en contestación a la remitida por los doctores Moreno y Galiano sobre el artículo nº 2634 que se publicó en la revista nº 4 julio-agosto 2007 de Nutrición Hospitalaria¹.

En primer lugar agradecerles las múltiples observaciones que pudieran ser objeto de un rico debate, aunque nos centraremos explícitamente a las que atañen directamente a nuestro artículo.

En primer lugar se cuestionan aspecto de la metodología aplicada. Efectivamente en el apartado de “material y métodos” no se especifica cuáles han sido los métodos radiológicos empleados para la determinación ósea en los niños. Aunque este no era el objetivo principal de este estudio, creo que es un dato importante para los lectores interesados. Por eso les remito a otras publicaciones donde se especifica^{2,3}. En ellas se trataba de valorar la concordancia de los métodos de Greulich and Pyle, Sempé y Tanner-Whitehouse con la edad cro-

nológica de los niños de nuestro entorno. Aunque se concluyó que la edad ósea era más exacta con los dos primeros, como edad ósea de nuestros niños para la realización de los distintos análisis estadísticos con el resto de variables se consideró la edad media de los tres métodos.

Efectivamente se aprovecharon para este trabajo las radiografías realizadas en urgencias a niños sanos por traumatismos que no distorsionaban la anatomía ósea. En ese momento o de forma diferida se contactaba con los padres a los que se les explicaba el estudio a realizar con el fin de obtener el correspondiente consentimiento sin el cual no hubiéramos podido realizar las medidas antropométricas y cumplimentar los cuestionarios con las diferentes variables que requieran de la información recabada tanto de niños como de sus progenitores.

Entre las variables independientes, tanto la edad, el sexo, el hábito de fumar materno y la práctica de deporte en los niños, así como otras muchas no relacionadas con la alimentación, han sido recogidas en nuestra base de datos y han sido consideradas en los distintos análisis estadísticos. Efectivamente, al menos las significativas, deberían haberse detallado en el apartado de material y métodos. Concretamente el tabaco se valoró de forma numérica (cigarrillos/día) y categórica dicotómica, clasificando a las madres como fumadoras o no fumadoras. Esta última es la que resultó significativa en el análisis multivariante.

La ventaja del análisis multivariante es que elimina los factores de confusión y trata de obtener un modelo teórico que explique los resultados observados en la variable dependiente. Con las variables que han resultado significativas somos capaces de discriminar en un 82% de los casos si la edad ósea del niño estará adelantada o atrasada con respecto a la edad cronológica. El otro 18% se explicaría por otras variables que probablemente no se han incluido en el estudio y que indican que el desarrollo y maduración esquelética es el resultado de un conjunto de factores difíciles de abarcar.

En cualquier caso, este es un estudio transversal y como cualquier estudio de este tipo solo demuestra asociación entre variables y nunca una relación causa-efecto. Son otros tipos de estudios, fundamentalmente cohortes y ensayo clínico, los que deben confirmar las hipótesis surgidas en un estudio transversal.

En cuanto a los valores del IMC para valorar obesidad nos hemos basado en las tablas de Hernández y cols⁴. Es cierto que el punto de corte del IMC para definir la obesidad es motivo de controversia con autores que lo colocan en el percentil 90, 95 ó 98^{4,6}. Por tanto cualquier comparación del porcentaje de niños obesos debe realizarse conociendo el punto de corte elegido. Este punto de corte inevitablemente influirá en los valores de sensibilidad y especificidad en la detección de la obesidad. Actualmente el IMC

para identificar a niños o niñas con obesidad parece tener alta sensibilidad (95-100%) pero baja especificidad (36-66%)^{7,8}.

En cuanto al contenido refieren en primer lugar que las afirmaciones sobre la lactancia materna pueden interpretarse incorrectamente. Efectivamente una lectura rápida del tema puede ser motivo de obtención de conclusiones erróneas. Existen múltiples trabajos sobre la repercusión de la duración de la lactancia en el crecimiento infantil con resultados dispares, puesto que existen autores que han encontrado un retraso en el crecimiento con la prolongación de la lactancia y otros, sin embargo, una mayor velocidad de crecimiento⁹⁻¹¹. La posible influencia positiva de la lactancia materna sobre el desarrollo infantil se vio contrarrestada en estos estudios por aquellos casos en que la lactancia materna se prolongaba con el objeto de compensar o tratar a aquellos niños con bajo desarrollo. Esto supuso un factor de confusión que hizo obtener resultados contradictorios. Actualmente los beneficios nutricionales de la prolongación de la lactancia son menos discutibles, aunque mucho más evidentes en los entornos desfavorables para el crecimiento del niño y menos perceptibles en los países desarrollados³.

Estamos de acuerdo en que se desconoce el mecanismo último que explique el papel positivo de la ingesta de frutas y verduras sobre la mineralización ósea, que algunos autores han atribuido al papel alcalinizante sobre la dieta que conlleva una reducción en la excreción urinaria de calcio¹², mientras que otros lo cuestionan y le conceden mayor importancia al mayor consumo de vitamina C y otros antioxidantes, basados en estudios transversales que correlacionan la excreción de ácido en la orina con la dieta¹³. En cualquier caso este debate queda fuera del objetivo de este trabajo que no era otro que la influencia de la nutrición en la maduración ósea que, efectivamente, es diferente al concepto de contenido mineral óseo.

En definitiva, agradecemos los comentarios de los autores que podrían ser motivo de extensos debates. Esperamos que nuestra respuesta aclare aquellos aspectos en los que es posible obtener una respuesta.

Referencias

1. Tristán Fernández JM, Ruiz Santiago F, Pérez de la Cruz A, Lobo Tañer G, Aguilar Cordero MJ, Collado Torreblanca F. Influencia de la nutrición y del entorno social en la maduración ósea del niño. *Nutr Hosp* 2007; 22:417-24.
2. Tristán Fernández JM, Ruiz Santiago F, Botella López y cols. Análisis de los métodos radiológicos que predicen la edad ósea de los niños desde el punto de vista Antropológico. *Antropo* 2006; 12: 93-102. www.didac.ehu.es/antropo
3. Tristán Fernández JM. Influencia de diversos factores de salud y sociodemográficos en el desarrollo esquelético y antropométrico. Tesis doctoral. Universidad de Granada. Granada 2005.
4. Hernández Hernández RA. Manual de antropometría nutricional. Técnicas-Instrumentos. Laboratorio de Evaluación Nutricional. Universidad. Simón Bolívar. 1997. Caracas.

5. US Preventive Services Task Force. *Screening and interventions for overweight in children and adolescents: recommendation statement. Pediatrics* 2005; 116(1):205-209.
6. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of obesity in children and young people. A national guideline. Scottish Intercollegiate Guideline Network. 2003.
7. Colomer Revuelta J. Prevención de la obesidad infantil. PrevInfad (AEPap). 2005.
8. Centers for Disease Control. Overweight children and adolescents: recommendations to screen, assess and manage. 2005.
9. Grummer-Strawn LM. Does prolonged breast-feeding impair child growth? A critical review. *Pediatrics* 1993; 91(4):766.
10. Onyango AW, Esrey SA, Kramer MS. Continued breastfeeding and child growth in the second year of life: a prospective cohort study in western Kenya. *The Lancet* 1999; 354(9195):2041-2045.
11. Taren D, Chen J. A positive association between extended breast feeding and nutritional status in rural Hubei Province, People's Republic of China. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:862-867.
12. Chen Y, Ho SC, Lee R y cols. Fruit intake is associated with better bone mass among Hong-Kong Chinese early postmenopausal women. *J Bone Mineral Res* 2001; 16(S1):S386.
13. Prynne CJ, Mishra GD, O'Connell MA, Muñiz G, Lakey MA, Yan L y cols. F. Fruit and vegetable intakes and bone mineral status: a cross-sectional study in 5 age and sex cohorts. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1420-8.

Crítica de libros

Soporte nutricional para lactantes y niños en riesgo

Nutrition support for infants and children at risk

Richard J. Cooke, Yvan Vandenplas, Ulrichh Wahn. 235 páginas. Editorial: Karger.
Año de edición: 2007. ISBN: 978-3-8055-8194-3.

El adecuado aporte nutricional es importante en todas las etapas de la vida, pero es de especial interés durante la infancia. Debemos tener en cuenta que pequeños periodos de malnutrición son capaces de alterar de manera profunda el crecimiento y desarrollo del niño, teniendo claras repercusiones sobre la salud en la edad adulta. En nuestro medio existen diversas situaciones que cursan con riesgo de malnutrición en la infancia, pudiendo citar entre ellas: las enfermedades gastrointestinales, las enfermedades atópicas y los neonatos pretérminos.

La primera parte de este libro revisa los diferentes mecanismos fisiopatológicos que permiten comprender la respuesta inmunológica mediada por Ig E frente a las proteínas de la dieta. Se revisa de manera precisa el papel de la lactancia materna en la prevención de estos problemas, así como otras herramientas terapéuticas nutricionales como pueden ser las fórmulas hipoalergénicas, o la utilización de los prebióticos y probióticos en las fórmulas infantiles. Por otra parte existe un interesante capítulo donde se revisa el concepto de inducción de la tolerancia oral con alimentos.

La segunda parte del libro revisa las alteraciones nutricionales que producen las enfermedades gastrointestinales en la infancia, así como los mecanismos moleculares implicados en estas patologías, haciendo una gran revisión de las diferentes situaciones que forman parte del concepto de enteropatía crónica de la infancia. La utilidad del soporte enteral y parenteral en estas enfermedades es motivo de revisión, analizando en profundidad el papel de estos soportes nutricionales en la mucosa intestinal y en la enfermedad colestática hepática.

Por último, los grandes avances existentes en neonatología, permiten la supervivencia de "grandes prematuros". En estos pacientes los requerimientos son difícilmente predecibles y probablemente de difícil consecución con algunas de las fórmulas disponibles. La falta de variables clínicas y/o bioquímicas nutricionales estandarizadas para valorar a estos pacientes, hace que la incertidumbre en este campo sea importante, revisándose de una manera crítica alguno de estos conceptos.

Daniel de Luis

Optimizando la masa ósea y la fuerza. Papel de la actividad física y de la nutrición durante el crecimiento

Optimizing bone mass and strength. The role of physical activity and nutrition during growth

R. M. Daly, M. A. Petit. 162 páginas. Editorial: Karger. Año de edición: 2007. ISBN: 978-3-8055-8275-9.

La osteoporosis y las fracturas relacionadas son un problema mayor de salud pública. Aunque de manera tradicional se han considerado enfermedades que afecta a los ancianos, cada vez se reconoce con más frecuencia que la osteoporosis puede tener su origen en fases tempranas de la vida. Este concepto ha hecho aumentar el interés de los investigadores en los factores que puedan influir sobre el desarrollo esquelético incluyendo tanto aspectos genéticos como formas de vida. Este libro proporciona una relación amplia e integrada de la situación actual del conocimiento de los factores que influyen el desarrollo de los huesos durante la niñez y adolescencia. Se centra fundamentalmente en el papel que juega la actividad

física para optimizar el desarrollo óseo. Otros aspectos relevantes que son revisados incluyen la influencia de la genética de la nutrición y factores hormonales. Además hay opiniones de expertos sobre estrategias prácticas sobre el modo de vida y guías que pueden ser adaptadas para optimizar la salud del hueso y prevenir fracturas durante el crecimiento.

A lo largo de sus nueve capítulos se habla de manera sucesiva de la osteoporosis desde el punto de vista pediátrico, de las bases biomecánicas del desarrollo de la resistencia ósea durante el crecimiento, del efecto del ejercicio sobre la masa ósea y su estructura geométrica, de la evidencia de la interac-

ción entre el ejercicio y nutrición, de las interacciones de los genes y el entorno, de la respuesta del esqueleto a la nutrición y al ejercicio, del efecto del balance energético sobre la función endocrina y la salud ósea, de los factores de riesgo de fracturas en niños y adolescentes normales activos y de la prevención de fracturas en la edad tardía mediante el ejercicio juvenil.

Termina el libro con conclusiones obtenidas de ensayos clínicos realizados en escolares.

El libro proporciona una fuente excelente de información actual para especialistas del deporte, pediatras, nutricionistas, investigadores biomédicos y profesionales de la salud pública.

Jesús Culebras

Tejido adiposo y adipoquinas en la salud y en la enfermedad

Adipose tissue and adipokines in health and disease

Giamila Fantuzzi, Theodore Mazzune. 397 páginas. Humana Press: Acribia.
Año de edición: 2007. ISBN: 978-1-58829-721-1.

Este libro presenta un estudio exhaustivo del tejido adiposo, sus funciones fisiológicas y su papel en la enfermedad. Se incluye en el volumen todo tipo de estudios desde investigación anatómico fisiológica básica a estudios epidemiológicos y clínicos. Los autores, expertos investigadores clínicos y epidemiólogos, han incorporado recientes estudios a sus descripciones sobre las propiedades del tejido adiposo. Los capítulos sobre adipoquinas, leptinas y adipoleptina están complementados por una introducción que ofrece una visión novedosa del tejido adiposo como un órgano dinámico que regula la disponibilidad de sustrato y el metabolismo, con otras variedades de funciones. Este concepto novedoso es desarrollado como el papel del tejido adiposo en el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo y de la modulación de las respuestas inflamatorias y metabólicas. Las tendencias mundiales sobre la obesidad son discutidas desde una perspectiva de la evolución y se postulan

algunas causas de esta epidemia. Se investiga también la asociación entre papel potencial de tejido adiposo en las enfermedades y ofrece evidencia sobre su patofisiología y epidemiología. Hay también algunas aproximaciones a la forma de inducir y mantener la pérdida de peso en pacientes obesos y los efectos positivos sobre la salud de dichos tratamientos.

El libro está distribuido en cinco partes:

1. Tejido adiposo: estructura y función.
2. Adipoquinas como reguladores de la inmunidad y la inflamación.
3. Interacciones entre adipocitos y células inmunológicas.
4. Ganancia y pérdida de peso.
5. Tejido adiposo y enfermedad.

Jesús Culebras

Clínicas endocrinometabólicas de Norteamérica

Endocrinology and metabolism clinics of North America

Daniel Einhorn, Julio Rosenstock. 255 páginas. Elsevier Saunders: Acribia.
Año de edición: 2005. ISBN: 1-4160-2686-X.

En este volumen de una colección clásica en la mayor parte de las especialidades médicas, "Clínicas de Norteamérica", se revisan aspectos de la diabetes mellitus tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular.

En un total de 11 capítulos, se abordan el manejo de la dislipemia del paciente diabético, apuntando la importancia que presentan los niveles de triglicéridos y de colesterol HDL en estos pacientes. La revisión de este problema recibe un título sugerente: "el precio pagado por mantener el equilibrio de glucosa en los pacientes con insulín-resistencia", sin duda un difícil dilema en la práctica clínica real.

Entrando en aspectos más generales del paciente diabético, se revisa el manejo de la Hipertensión arterial, el manejo del control glucémico con el variado arsenal terapéutico exis-

tente, así como la actitud ante un paciente con diabetes mellitus ingresado en el Hospital.

Con respecto a la enfermedad cardiovascular, en un capítulo se revisa el papel de los denominados agentes insulinsensibilizantes, valorando su efecto no solo sobre el control glucémico sino también sobre el control de la tensión arterial y del perfil lipídico. Por otra parte, se evalúa el papel de la terapia con insulina en la protección cardiovascular, revisado este tema por uno de los editores (Dr. J. Rosenstock). Este mismo editor, profundiza en el horizonte de la diabetes mellitus, con los diferentes ensayos clínicos en marcha con el objetivo de prevenir eventos cardiovasculares en el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

Daniel de Luis

Neurofisiología aplicada al deporte

Neurophysiology applied to sports

Javier Calderón, Julio César Legido Arce. 250 páginas. Editorial: Tebar.
Año de edición: 2007. ISBN: 84-95447-38-X.

Este manual representa la segunda parte del libro Fisiología aplicada al Deporte, completando de este modo sus contenidos.

La participación del sistema nervioso no se centra únicamente en el control del movimiento en sí mismo, sino también en la regulación de variables objeto de control para mantener la homeostasis, o mejor dicho, entrar en una nueva situación de equilibrio. Al realizar cualquier ejercicio físico, independientemente de la intensidad, la función del sistema

nervioso permite coordinar el aporte del oxígeno y del combustible necesario al tiempo que se produce la contracción y relajación de los músculos implicados.

Este manual presenta en 16 capítulos la fisiología que modula la información somática y el músculo esquelético. Así como el control de la postura y el movimiento, del medio interno y la respuesta integrada al ejercicio físico.

Daniel de Luis

Nutrición y enfermedad renal. Una nueva era

Nutrition and kidney disease. A new era

H. Suzuki, P. L. Kimmel. 139 páginas. Editorial: Karger.
Año de edición: 2007. ISBN: 978-3-8055-8203-2.

La dieta oral juega un papel importante en el mantenimiento de la función renal en todos los sujetos y en especial en los pacientes con enfermedad renal crónica. Sin embargo, en la actualidad existe controversia en el tipo de dietas y recomendaciones que deben emitirse para estos pacientes. La caída de uno de los axiomas de la dietética (*toda dieta baja en proteínas para el paciente con insuficiencia renal crónica*), ha disparado las posibles modificaciones dietéticas que podemos aplicar en la insuficiencia renal crónica. El Estudio de la Modificación dietéticas de la enfermedad renal más conocido por sus siglas anglosajonas (MDRD) (Modification of Diet for Renal Disease Study) ha demostrado que el seguimiento de una dieta baja en proteínas no modifica el curso de la enfermedad renal.

Este manual revisa los diferentes trabajos clínicos y experimentales que han analizado las posibles modifica-

ciones dietéticas que podemos realizar con estos pacientes. En sus 12 capítulos evalúa las diferentes técnicas de valoración nutricional que pueden ser utilizadas en el enfermo con nefropatía, el soporte nutricional del paciente en hemodiálisis o diálisis peritoneal, las recomendaciones dietéticas del paciente con nefropatía diabética, el aporte de sodio y/o fósforo en la dieta del paciente con insuficiencia renal y los requerimientos de un paciente con trasplante renal.

Este manual es de gran utilidad no solo para el especialista en nutrición y dietética, sino también para cualquier especialista que en su consulta trate pacientes con insuficiencia renal (nefrólogos, endocrinólogos, internistas, pediatras, etc.).

Daniel de Luis

NECROLÓGICA

JOAN PADRÓ MASSAGUER

El Dr. Don Joan Padró Massaguer nació en Barcelona y estudió Medicina en su ciudad natal. Fue médico residente de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron, donde ejercería su principal actividad profesional, en la primera convocatoria MIR, en el año 1968. Fue co-fundador de la primera UCI que se fundó en Cataluña en su propio hospital en 1971. También fue miembro de la SEMICYUC y, como casi todos los intensivistas interesados en metabolismo y de la nutrición, de la SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral). Fue presidente de honor del XIII Congreso Nacional de la SENPE, celebrado en Barcelona en 1996.

El Dr. Padró fue uno de los pioneros del uso clínico de la nutrición parenteral en España contribuyendo con su impulso a su desarrollo y generalización. Siempre le interesó la nutrición del enfermo crítico y por ello desarrolló unas fórmulas de mezcla de aminoácidos que mejoraron, lo que en aquellos tiempos arcaicos de la nutrición se administraba a nuestros pacientes, los hidrolizados de proteínas. Posteriormente estas fórmulas magistrales se comercializaron y se adaptaron a las diferentes situaciones clínicas.

Sus conocimientos fisiopatológicos de las enfermedades del Metabolismo y de la Nu-



Joan Padró Massaguer

trición eran profundos. Los exponía con gran brillantez además de con un enorme rigor y unas maneras exquisitas que siempre nos llamaba la atención a los que tuvimos ocasión de conocerlo personalmente. Durante muchos años fue director de un curso de Avances en Nutrición Artificial, en el que participaron centenares de

intensivistas interesados en este tema.

También fue asistente habitual a las reuniones del grupo de Metabolismo y Nutrición de la SEMICYUC y sus opiniones contribuyeron al buen hacer de este grupo de trabajo.

Joan Padró era además un buen hombre que continuamente estimulaba positiva y afectuosamente a los compañeros más jóvenes, para que perseveraran en la senda del trabajo, del estudio y de la investigación. Su sola presencia granjeaba respeto y su conversación siempre era afable y rigurosa.

Joan Padró deja múltiples discípulos de muy alto nivel científico en Cataluña y en toda España. Su recuerdo nos acompaña y echaremos de menos su sabiduría y bondad. Descansa en paz.

Sergio Ruiz Santana
Alfons Bonet
Mercê Planas