

Nutrición Hospitalaria



ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

Artículo especial/Special article

- Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables 1197
Functional meat products: development and evaluation of their health-promoting properties
- Proceso INFORNUT[®]: mejora de la accesibilidad del paciente hospitalizado desnutrido a su diagnóstico y soporte nutricional; repercusión en indicadores de gestión; dos años de evaluación 1210
INFORNUT[®] Process: improves accessibility to diagnosis and nutritional support for the malnourished hospitalized patient; impact on management indicators; two-year assessment
- Actividad física, hidratación y salud 1224
Physical activity, hydration and health

Revisiones/Reviews

- Anemia por deficiencia de hierro en adolescentes; una revisión de la literatura 1240
Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review
- Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida; revisión sistemática 1250
Accelerometer description as a method to assess physical activity in different periods of life; systematic review
- Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica 1262
Energy expenditure prediction equations in burn patients; bibliographic review
- Isoflavonas de soja y evidencias sobre la protección cardiovascular ... 1271
Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection

Originales/Originals

OBESIDAD/OBESITY

- La ingesta de sodio puede favorecer el incremento de peso; resultados del estudio FANPE realizado en una muestra representativa de adultos españoles 1283
Sodium intake may promote weight gain. Results of the FANPE study in a representative sample of the adult Spanish population
- Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas 1290
Cardiovascular fitness in youth: association with obesity and metabolic abnormalities
- Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile 1298
Impact of a nutrition education intervention in teachers, preschool and basic school-age children in valparaiso region in chile
- Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina 1305
Nutritional graph for Argentina's bariatric population

PEDIATRÍA/PEDIATRICS

- Análisis nutricional del modelo dietético en alumnos de educación primaria con estado nutricional normal 1311
Nutritional analysis of dietary patterns in students of primary education with normal nutritional status

- Prevalencia y factores asociados con sobrepeso y obesidad en los niños menores de cinco años en Alagoas, noroeste de Brasil; un estudio basado en la población 1320
Prevalence and factors associated with overweight and obesity in children under five in Alagoas, Northeast of Brazil; a population-based study

SÍNDROME METABÓLICO; DIABETES/METABOLIC SYNDROME; DIABETES

- Asociación de los polimorfismos genéticos de los receptores adrenérgicos $\beta 1$ y $\beta 3$ con la resistencia a la insulina y los perfiles elevados de lípidos relacionados con la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico 1327
Association of $\beta 1$ and $\beta 3$ adrenergic receptors gene polymorphisms with insulin resistance and high lipid profiles related to type 2 diabetes and metabolic syndrome
- Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012 1335
Effect of age on the prevalence of diabetes mellitus in Spain between 2001 and 2012

NUTRICIÓN ENTERAL/ENTERAL NUTRITION

- Nutrición enteral domiciliar en España; registro NADYA del año 2011-12 1339
Home enteral nutrition in Spain; NADYA registry 2011-2012
- Efecto de la metoclopramida sobre la tolerancia enteral y la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes neurocríticos 1345
The metoclopramide effect on enteral nutrition tolerance and mechanical ventilation associated pneumonia in neuro critically ill patients

ALIMENTOS FUNCIONALES/FUNCTIONAL FOOD

- Evaluación de la toxicidad subcrónica del kéfir por administración oral en ratas Wistar 1352
Evaluation of the subchronic toxicity of kefir by oral administration in Wistar rats

NUTRICIÓN PARENTERAL/PARENTERAL NUTRITION

- Nutrición Parenteral Domiciliar en España 2011 y 2012: informe del grupo de nutrición artificial domiciliar y ambulatoria NADYA 1360
Home parenteral nutrition in Spain 2011 and 2012; a report of the home and ambulatory artificial nutrition group NADYA
- Betaína; un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto 1366
Betaine: a potential agent for the treatment of hepatopathy associated with short bowel syndrome
- Prácticas de preparación de nutrición parenteral neonatal en Portugal; comparación con las recomendaciones españolas 1372
Practice of compounding parenteral nutrition in Portugal; comparison with the Spanish guidelines

- Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional 1380
Aluminum content in individual components, used to prepare adult total parenteral nutrition mixtures in Argentina, and in comparison with international regulation

INVESTIGACIÓN ANIMAL/ANIMAL RESEARCH

- Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas 1388
Assessment of cytotoxicity and biosafety of polyphenolic extracts from olive pits

ANCIANOS/ELDERLY

- Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos 1394
Vitamin B12 deficiency associated with high doses of metformin in older people diabetic
- Poder discriminatorio de los indicadores predictores de adiposidad visceral evaluados mediante tomografía en los adultos y las personas de edad avanzada 1401
Discriminatory power of indicators predictors of visceral adiposity evaluated by computed tomography in adults and elderly individuals

DEPORTE Y EJERCICIO/SPORTS AND EXERCISE

- Beneficios de la ingesta del Phlebodium decumanum sobre el daño muscular al efectuar ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios 1408
Benefits of decumanum Phlebodium intake on the muscle damage in the response to intense physical exercise in sedentary subjects

VALORACIÓN NUTRICIONAL/NUTRITIONAL EVALUATION

- Relación del estado nutricional, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis 1419
The relationship of nutritional status, body and mandibular bone mineral density, tooth loss and fracture risk (FRAX) in pre-and postmenopausal women with periodontitis

OTROS/OTHERS

- Tratamientos antibióticos en zootecnología y los efectos inducidos sobre la cadena alimenticia de la especie doméstica y comparativamente sobre la especie humana 1427
Antibiotic treatments in zootechnology and effects induced on the food chain of domestic species and, comparatively, the human specie
- Efectos de extractos de *Undaria pinnatifida*, *Himantalia elongata* y *Porphyra umbilicalis* sobre la actividad α -glucosidasa y la difusión de la glucosa *in vitro* 1434
*Effects of Undaria pinnatifida, Himantalia elongata and Porphyra umbilicalis extracts on *in vitro* α -glucosidase activity and glucose diffusion*

Casos clínicos/Clinical cases

- Paciente con paraplejía y obesidad mórbida; nuevo reto en la cirugía bariátrica 1447
Paraplegia patient and morbid obesity; new challenge in bariatric surgery

ÍNDICE VOLUMEN 29/CONTENTS VOLUME 29 1451

Nutr Hosp. 2014;(6)29:1197-1517 • ISSN (Versión papel): 0212-1611 • ISSN (Versión electrónica): 1699-5198 • CODEN NUHOEQ • S.V.R. 318

Incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE (Index Medicus), Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBECS, IBECS, MEDES, SENIOR, ScELO, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline, Health Planning Administration y REDALYC

ISSN 0212-1611



0 1 8 0 6



9 770212 161004

Nutrición Hospitalaria

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

www.nutriciónhospitalaria.com

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA
DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

N.º 6

Junio 2014 • Vol. 29
Periodicidad mensual

Edición y Administración
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

OFICINA

Isabel Colbrand, 10-12
Oficina 140 Planta 5.ª - 28050 Madrid
Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586
www.aulamedica.es

Dep. Legal: M-34.850-1982

Soporte válido: 19/05-R-CM

ISSN (Versión papel): 0212-1611

ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

Suscripción y pedidos
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

Tarifas de suscripción:

Profesional 201,87 € + IVA
Institución 207 € + IVA

- **Por teléfono:**
91 344 65 54
- **Por fax:**
91 344 65 86
- **Por e-mail:**
consuelo@grupoaulamedica.com



www.aulamedica.es

© SENPE, 2014 - GRUPO AULA MÉDICA, 2014

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

Visítanos en internet

NUTRICION HOSPITALARIA

www.nutricionhospitalaria.com

Director: J. M. Culebras Fernández.
Redactor Jefe: A. García de Lorenzo.

Esta publicación recoge revisiones y trabajos originales, experimentales o clínicos, relacionados con el vasto campo de la nutrición. Su número extraordinario, dedicado a la reunión o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, presenta en sus páginas los avances más importantes en este campo.

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE, (Index Medicus), Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBECs, IBECs, MEDES, SENIOR, SciELO, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidslines y Health Planning Administration



NUTRICIÓN HOSPITALARIA

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición

Órgano Oficial de la Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral

Órgano Oficial de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Entra en www.grupoaulamedica.com/web/nutricion.cfm y podrás acceder a:

- **Número actual**
- **Números anteriores**
- **Enlace con la Web Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral**



www.senpe.com
www.grupoaulamedica.com

NUTRICIÓN HOSPITALARIA, es la publicación científica oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), de la Sociedad Española de Nutrición (SEN), de la Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (FELANPE) y de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD).

Publica trabajos en castellano e inglés sobre temas relacionados con el vasto campo de la nutrición. El envío de un manuscrito a la revista implica que es original y no ha sido publicado, ni está siendo evaluado para publicación, en otra revista y deben haberse elaborado siguiendo los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (versión oficial disponible en inglés en <http://www.icme.org>; correspondiente traducción al castellano en: http://www.metodo.uab.es/enlaces/Requisitos_de_Uniformidad_2006.pdf).

IMPORTANTE: A la aceptación y aprobación definitiva de cada artículo deberán abonarse 150 euros, más impuestos, en concepto de contribución parcial al coste del proceso editorial de la revista. El autor recibirá un comunicado mediante correo electrónico, desde la empresa editorial, indicándole el procedimiento a seguir.

1. REMISIÓN Y PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

Los trabajos se remitirán por vía electrónica a través del portal www.nutricionhospitalaria.com. En este portal el autor encontrará directrices y facilidades para la elaboración de su manuscrito.

Cada parte del manuscrito empezará una página, respetando siempre el siguiente orden:

1.1 Carta de presentación

Deberá indicar el Tipo de Artículo que se remite a consideración y contendrá:

- Una breve explicación de cuál es su aportación así como su relevancia dentro del campo de la nutrición.
- Declaración de que es un texto original y no se encuentra en proceso de evaluación por otra revista, que no se trata de publicación redundante, así como declaración de cualquier tipo de conflicto de intereses o la existencia de cualquier tipo de relación económica.
- Conformidad de los criterios de autoría de todos los firmantes y su filiación profesional.
- Cesión a la revista **NUTRICIÓN HOSPITALARIA** de los derechos exclusivos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.
- Nombre completo, dirección postal y electrónica, teléfono e institución del autor principal o responsable de la correspondencia.
- Cuando se presenten estudios realizados en seres humanos, debe enunciarse el cumplimiento de las normas éticas del Comité de Investigación o de Ensayos Clínicos correspondiente y de la Declaración de Helsinki vigente, disponible en: <http://www.wma.net/s/index.htm>.

1.2 Página de título

Se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo (en castellano y en inglés); se evitarán símbolos y acrónimos que no sean de uso común.

Nombre completo y apellido de todos los autores, separados entre sí por una coma. Se aconseja que figure un máximo de ocho autores, figurando el resto en un anexo al final del texto.

Mediante números arábigos, en superíndice, se relacionará a cada autor, si procede, con el nombre de la institución a la que pertenecen.

Podrá volverse a enunciar los datos del autor responsable de la correspondencia que ya se deben haber incluido en la carta de presentación.

En la parte inferior se especificará el número total de palabras del cuerpo del artículo (excluyendo la carta de presentación, el resumen, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas y figuras).

1.3 Resumen

Será estructurado en el caso de originales, originales breves y revisiones, cumplimentando los apartados de Introducción, Objetivos, Métodos, Resultados y Discusión (Conclusiones, en su caso). Deberá ser comprensible por sí mismo y no contendrá citas bibliográficas.

Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración. En caso de no incluirse, la traducción será realizada por la propia revista.

1.4 Palabras clave

Debe incluirse al final de resumen un máximo de 5 palabras clave que coincidirán con los Descriptores del Medical Subjects Headings (MeSH): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>

1.5 Abreviaturas

Se incluirá un listado de las abreviaturas presentes en el cuerpo del trabajo con su correspondiente explicación. Asimismo, se indicarán la primera vez que aparezcan en el texto del artículo.

1.6 Texto

Estructurado en el caso de originales, originales breves y revisiones, cumplimentando los apartados de Introducción, Objetivos, Métodos, Resultados y Discusión (Conclusiones, en su caso).

Se deben citar aquellas referencias bibliográficas estrictamente necesarias teniendo en cuenta criterios de pertinencia y relevancia.

En la metodología, se especificará el diseño, la población a estudio, los métodos estadísticos empleados, los procedimientos y las normas éticas seguidas en caso de ser necesarias.

1.7 Anexos

Material suplementario que sea necesario para el entendimiento del trabajo a publicar.

1.8 Agradecimientos

Esta sección debe reconocer las ayudas materiales y económicas, de cualquier índole, recibidas. Se indicará el organismo, institución o empresa que las otorga y, en su caso, el número de proyecto que se le asigna. Se valorará positivamente haber contado con ayudas.

Toda persona física o jurídica mencionada debe conocer y consentir su inclusión en este apartado.

1.9 Bibliografía

Las citas bibliográficas deben verificarse mediante los originales y deberán cumplir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, como se ha indicado anteriormente.

Las referencias bibliográficas se ordenarán y numerarán por orden de aparición en el texto, identificándose mediante números arábigos en superíndice.

Las referencias a textos no publicados ni pendiente de ello, se deberán citar entre paréntesis en el cuerpo del texto.

Para citar las revistas médicas se utilizarán las abreviaturas incluidas en el Journals Database, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals>.

En su defecto en el catálogo de publicaciones periódicas en bibliotecas de ciencias de la salud españolas: <http://www.c17.net/c17/>.



1.10 Tablas y Figuras

El contenido será autoexplicativo y los datos no deberán ser redundantes con lo escrito. Las leyendas deberán incluir suficiente información para poder interpretarse sin recurrir al texto y deberán estar escritas en el mismo formato que el resto del manuscrito.

Se clasificarán con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición, siendo esta numeración independiente según sea tabla o figura. Llevarán un título informativo en la parte superior y en caso de necesitar alguna explicación se situará en la parte inferior. En ambos casos como parte integrante de la tabla o de la figura.

Se remitirán en fichero aparte, preferiblemente en formato JPEG, GIFF, TIFF o PowerPoint, o bien al final del texto incluyéndose cada tabla o figura en una hoja independiente.

1.11 Autorizaciones

Si se aporta material sujeto a copyright o que necesite de previa autorización para su publicación, se deberá acompañar, al manuscrito, las autorizaciones correspondientes.

2. TIPOS Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

2.1 Original: Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la nutrición.

2.2 Revisión: Trabajo de revisión, preferiblemente sistemática, sobre temas relevantes y de actualidad para la nutrición.

2.3 Notas Clínicas: Descripción de uno o más casos, de excepcional interés que supongan una aportación al conocimiento clínico.

2.4 Perspectiva: Artículo que desarrolla nuevos aspectos, tendencias y opiniones. Sirviendo como enlace entre la investigación y la sociedad.

2.5 Editorial: Artículo sobre temas de interés y actualidad. Se escribirán a petición del Comité Editorial.

2.6 Carta al Director: Observación científica y de opinión sobre trabajos publicados recientemente en la revista, así como otros temas de relevante actualidad.

2.7 Carta Científica: La multiplicación de los trabajos originales que se reciben nos obligan a administrar el espacio físico de la revista. Por ello en ocasiones pediremos que algunos originales se reconviertan en carta científica cuyas características son:

- Título
- Autor (es)
- Filiación
- Dirección para correspondencia
- Texto máximo 400 palabras
- Una figura o una tabla
- Máximo cinco citas

La publicación de una Carta Científica no es impedimento para que el artículo in extenso pueda ser publicado posteriormente en otra revista.

2.8 Artículo de Recensión: Comentarios sobre libros de interés o reciente publicación. Generalmente a solicitud del Comité editorial aunque también se considerarán aquellos enviados espontáneamente.

2.9 Artículo Especial: El Comité Editorial podrá encargarse, para esta sección, otros trabajos de investigación u opinión que considere de especial relevancia. Aquellos autores que de forma voluntaria deseen colaborar en esta sección, deberán contactar previamente con el Director de la revista.

2.10 Artículo Preferente: Artículo de revisión y publicación preferente de aquellos trabajos de una importancia excepcional. Deben cumplir los requisitos señalados en este apartado, según el tipo de trabajo. En la carta de presentación se indicará de forma notoria la solicitud de Artículo Preferente. Se publicarán en el primer número de la revista posible.

EXTENSIÓN ORIENTATIVA DE LOS MANUSCRITOS				
Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Original	Estructurado 250 palabras	Estructurado 4.000 palabras	5	35
Original breve	Estructurado 150 palabras	Estructurado 2.000 palabras	2	15
Revisión	Estructurado 250 palabras	Estructurado 6.000 palabras	6	150
Notas clínicas	150 palabras	1.500 palabras	2	10
Perspectiva	150 palabras	1.200 palabras	2	10
Editorial	–	2.000 palabras	2	10 a 15
Carta al Director	–	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

3. PROCESO EDITORIAL

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos recibidos en la revista e informará, en el plazo más breve posible, de su recepción.

Todos los trabajos recibidos, se someten a evaluación por el Comité Editorial y por al menos dos revisores expertos.

Los autores pueden sugerir revisores que a su juicio sean expertos sobre el tema. Lógicamente, por motivos éticos obvios, estos revisores propuestos deben ser ajenos al trabajo que se envía. Se deberá incluir en el envío del original nombre y apellidos, cargo que ocupan y email de los revisores que se proponen.

Las consultas referentes a los manuscritos y su transcurso editorial, pueden hacerse a través de la página web.

Previamente a la publicación de los manuscritos, se enviará una prueba al autor responsable de la correspondencia utilizando el correo electrónico. Esta se debe revisar detenidamente, señalar posibles erratas y devolverla corregida a su procedencia en el plazo máximo de 48 horas. Aquellos autores que desean recibir separatas deberán de comunicarlo expresamente. El precio de las separatas (25 ejemplares) es de 125 euros + IVA.

Abono en concepto de financiación parcial de la publicación. En el momento de aceptarse un artículo original o una revisión no solicitada se facturará la cantidad de 150 € + impuestos para financiar en parte la publicación del artículo (vease Culebras JM y A García de Lorenzo. El factor de impacto de Nutrición Hospitalaria incrementado... y los costes de edición también. *Nutr Hosp* 2012; 27(5).

ISSN (Versión papel): 0212-1611

ISSN (Versión electrónica): 1699-5198
www.nutricionhospitalaria.com

Nutrición Hospitalaria

www.nutricionhospitalaria.com

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

DIRECTOR

JESÚS M. CULEBRAS

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León. Investigador colaborador externo, Instituto de Investigaciones Sanitarias
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Ac. Profesor Titular de Cirugía - jesus@culebras.eu

REDACTOR JEFE

A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS

Jefe del Servicio de Medicina Intensiva. Ac. Catedrático de Universidad. H. U. La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. Director de la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Dpto. de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid - agdl@telefonica.net

COORDINADORES DEL COMITÉ DE REDACCIÓN

IRENE BRETÓN LESMES

H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid)
lbreton.hugm@salud.madrid.org

ALICIA CALLEJA FERNÁNDEZ

Complejo Asist. Univ. de León (León)
calleja.alicia@gmail.com

CRISTINA CUERDA COMPES

H. G. Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
mcurda.hugm@salud.madrid.org

IGNACIO JÁUREGUI LOBERA

Universidad Pablo de Olavide (Sevilla)
ignacio-ja@telefonica.net

ROSA ANGÉLICA LAMA MORÉ

H. U. Infantil La Paz (Madrid)
rlama.hulp@salud.madrid.org

DANIEL DE LUIS ROMÁN

H. U. de Valladolid (Valladolid)
dadluis@yahoo.es

LUIS MIGUEL LUENGO PÉREZ

H. U. Infanta Cristina (Badajoz)
luismiluengo@hotmail.com

DAVID MARTÍNEZ GÓMEZ

Instituto del Frio. CSIC (Madrid)
d.martinez@uam.es

J. M. MORENO VILLARES

Hospital 12 de Octubre (Madrid)
jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

CONSUELO PEDRÓN GINER

H. I. U. Niño Jesús (Madrid)
consuelocarmen.pedron@salud.madrid.org

MARÍA DOLORES RUIZ LÓPEZ

Universidad de Granada (Granada)
mdruiz@ugr.es

MIGUEL A. MARTÍNEZ OLMOS

C. H. U. de Santiago (Santiago de Compostela)
miguel.angel.martinez.olmos@sergas.es

FRANCISCO J. SÁNCHEZ-MUÑOZ

Universidad Complutense (Madrid)
frasan@ucm.es

CARMINA WANDEN-BERGHE

Univ. CEU Cardenal Herrera (Alicante)
carminaw@telefonica.net

COMITÉ DE REDACCIÓN

Responsable de Casos Clínicos

PILAR RIOBO

Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

Responsable para Latinoamérica

DAN L. WAITZBERG

Univ. de São Paulo. São Paulo (Brasil)

Asesor estadístico y epidemiológico

GONZALO MARTÍN PEÑA

Hospital de la Princesa (Madrid)

Asesor para artículos básicos

ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ

Universidad de Granada (Granada)

Coordinadora de Alimentos funcionales

M. GONZÁLEZ-GROSS

Univ. Complutense de Madrid (Madrid)

Coordinador con Felanpe

LUIS ALBERTO NIN

Universidad de Montevideo (Uruguay)

J. Álvarez Hernández (H. U. de Alcalá. Madrid)

M. D. Ballesteros (Complejo Asist. Univ. de León. León)

T. Bernejo Vicedo (H. Ramón y Cajal. Madrid)

P. Bolaños Píos (Inst. de Ciencias de la Conducta. Sevilla)

M. Cainzos Fernández (Univ. de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela)

M. A. Carbajo Caballero (H. Campo Grande. Valladolid)

D. Cardona Pera (H. Santa Creu i Sant Pau. Barcelona)

S. Celaya Pérez (H. C. U. Lozano Blesa. Zaragoza)

A. I. Cos Blanco (H. U. La Paz. Madrid)

C. De la Cuerda Compés (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

D. De Luis (H. Universitario de Valladolid. Valladolid)

P. García Peris (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

C. Gómez Candela (H. U. La Paz. Madrid)

J. González Gallego (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León)

P. González Sevilla (Universidad de León. León)

J. Jiménez Jiménez (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

F. Jorquera (Complejo Asist. Univ. de León. León)

M. A. León Sanz (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

C. Martín Villares (H. Camino de Santiago. Ponferrada. León)

A. Miján de la Torre (Hospital General Yagüe. Burgos)

J. C. Montejo González (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

J. M. Moreno Villares (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

J. Ortiz de Urbina (Complejo Asist. Univ. de León. León)

C. Ortiz Leyba (Hospital Virgen del Rocío. Sevilla)

P. Pablo García Luna (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

V. Palacios Rubio (H. Miguel Servet. Zaragoza)

J. L. Pereira Cunill (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

A. Pérez de la Cruz (Universidad de Granada. Granada)

M. Planas Vila (H. Vall D'Hebron. Barcelona)

I. Polanco Allue (Univ. Autónoma de Madrid. Madrid)

N. Prim Vilari (Barcelona)

J. A. Rodríguez Montes (H. U. La Paz. Madrid)

M. D. Ruiz López (Universidad de Granada. Granada)

I. Ruiz Prieto (Inst. de Ciencias de la Conducta. Sevilla)

J. Salas Salvadó (H. U. de Sant Joan de Reus. Tarragona)

J. Sánchez Nebra (Hospital Montecelo. Pontevedra)

J. Sanz Valero (Universidad de Alicante. Alicante)

E. Toscano Novella (Hospital Montecelo. Pontevedra)

M.ª Jesús Tuñón (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León)

G. Varela Moreiras (Univ. CEU San Pablo. Madrid)

C. Vázquez Martínez (H. Ramón y Cajal. Madrid)

C. Wanden-Berghe (Univ. CEU Cardenal Herrera. Alicante)

CONSEJO EDITORIAL IBEROAMERICANO

Coordinador

A. GIL

Univ. de Granada (España)

C. Angarita (Centro Colombiano de Nutrición Integral y Revista Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

E. Atalah (Universidad de Chile. Revista Chilena de Nutrición. Chile)

M. E. Camilo (Universidade de Lisboa. Portugal)

F. Carrasco (Asociación Chilena de Nutrición Clínica y Metabolismo. Universidad de Chile. Chile)

A. Criveli (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

J. M. Culebras (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. España)

J. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

M. C. Falção (Revista Brasileira de Nutrición Clínica. Brasil)

A. García de Lorenzo (Hospital Universitario La Paz. España)

D. De Girolami (Universidad de Buenos Aires. Argentina)

J. Klaasen (Revista Chilena de Nutrición. Chile)

G. Kliger (Hospital Universitario Austral. Argentina)

L. Mendoza (Asociación Paraguaya de Nutrición. Paraguay)

L. A. Moreno (Universidad de Zaragoza. España)

S. Muzzo (Universidad de Chile. Chile)

F. J. A. Pérez-Cueto (Universidad de La Paz. Bolivia)

M. Perman (Universidad Nacional del Litoral. Argentina)

J. Sotomayor (Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

H. Vannucchi (Archivos Latino Americanos de Nutrición. Brasil)

C. Velázquez Alva (Univ. Autónoma Metropolitana. Nutrición Clínica de México. México)

D. Waitzberg (Universidad de São Paulo. Brasil)

N. Zavaleta (Universidad Nacional de Trujillo. Perú)



AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, que tiene como objetivos desde su fundación el potenciar el desarrollo y la investigación sobre temas científicos relacionados con el soporte nutricional, agradece su ayuda a los siguientes socios-entidades colaboradoras.

- **ABBOTT**
- **BAXTER S.A.**
- **B. BRAUN MEDICAL**
- **FRESENIUS - KABI**
- **GRIFOLS**
- **NESTLÉ**
- **NUTRICIA**
- **NUTRICIÓN MÉDICA**
- **VEGENAT**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL

SENPE

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

Presidente

- MIGUEL LEÓN SANZ

Vicepresidenta

- CARMEN SÁNCHEZ
ALVAREZ

Tesorerera

- MERCEDES CERVERA
PERIS

Secretaria

- ROSA BURGOS PELÁEZ

Vocales

- LORENA ARRIBAS HORTIGÜELA
- ROSANA ASHBAUGH ENGUIDANOS
- MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ OLMOS
- CARMINA WANDEN-BERGHE LOZANO

Miembros de honor

- A. AGUADO MATORRAS
- A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
- F. GONZÁLEZ HERMOSO
- S. GRISOLÍA GARCÍA
- F. D. MOORE†
- A. SITGES CREUS†
- G. VÁZQUEZ MATAS
- J. VOLTAS BARO
- J. ZALDUMBIDE AMEZAGA

Coordinador de la página web

- JORDI SALAS SALVADÓ
Jordi.salas@urv.cat

Presidente de honor

- JESÚS CULEBRAS
jesus@culebras.eu

Comité Científico-Educacional

Coordinadora

- CRISTINA DE LA CUERDA COMPÉS

Secretaria

- PILAR MATÍA MARTÍN

Vocales

- CLEOFÉ PÉREZ PORTABELLA
- LAURA FRÍAS SORIANO
- CLARA VAQUERIZO ALONSO
- MARÍA DOLORES RUIZ LÓPEZ

Coordinador Grupo de Trabajo

- GABRIEL OLVEIRA FUSTER

Director de la Revista Nutr Hosp

- JESÚS CULEBRAS FERNÁNDEZ

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMARIO

LA REVISTA TIENE LAS DECLARACIONES DE INTERÉS FIRMADAS POR LOS AUTORES QUE PONDRÁ A DISPOSICIÓN DE QUIÉN LO SOLICITE

ARTÍCULO ESPECIAL

- ALIMENTOS CÁRNICOS FUNCIONALES: DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES SALUDABLES 1197
Begoña Olmedilla-Alonso y Francisco Jiménez-Colmenero
- PROCESO INFORNUT®; MEJORA DE LA ACCESIBILIDAD DEL PACIENTE HOSPITALIZADO DESNUTRIDO A SU DIAGNÓSTICO Y SOPORTE NUTRICIONAL; REPERCUSIÓN EN INDICADORES DE GESTIÓN; DOS AÑOS DE EVALUACIÓN 1210
Juan Luis Villalobos Gámez, Cristina González Pérez, José Manuel García-Almeida, Alfonso Martínez Reina, José del Río Mata, Efrén Márquez Fernández, Rosalía Rioja Vázquez, Joaquín Barranco Pérez, Alfredo Enguix Armada, Luis Miguel Rodríguez García, Olga Bernal Losada, Diego Osorio Fernández, Alfredo Mínguez Mañanes, Carlos Lara Ramos, Laila Dani, Antonio Vallejo Báez, Jesús Martínez Martín, José Manuel Fernández Ovies, Francisco Javier Tinahones Madueño y Joaquín Fernández-Crehuet Navajas
- ACTIVIDAD FÍSICA, HIDRATACIÓN Y SALUD 1224
Ascensión Marcos, Pedro Manonelles, Nieves Palacios, Julia Wärnberg, José A. Casajús, Margarita Pérez, Susana Aznar, Pedro J. Benito, David Martínez-Gomez, Francisco B. Ortega, Eduardo Ortega y Rafael Urrialde

REVISIONES

- ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN ADOLESCENTES; UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA 1240
Romilda Castro de Andrade Cairo, Luciana Rodrigues Silva, Nadya Carneiro Bustani y Cibele Dantas Ferreira Marques
- DESCRIPCIÓN DEL ACELERÓMETRO COMO MÉTODO PARA VALORAR LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE LA VIDA; REVISIÓN SISTEMÁTICA 1250
M. J. Aguilar Cordero, A. M. Sánchez López, R. Guisado Barrilao, R. Rodriguez Blaque, J. Noack Segovia y M. D. Pozo Cano
- ESTIMACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO EN EL PACIENTE QUEMADO MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE ECUACIONES PREDICTIVAS; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 1262
Teresa Núñez-Villaveirán, Manuel Sánchez, Pablo Millán, José Ramón Martínez-Méndez, Carmen Iglesias, César Casado-Pérez y Abelardo García-de-Lorenzo
- ISOFLAVONAS DE SOYA Y EVIDENCIAS SOBRE LA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR ... 1271
Natalia González Cañete y Samuel Durán Agüero

ORIGINALES

Obesidad

- LA INGESTA DE SODIO PUEDE FAVORECER EL INCREMENTO DE PESO; RESULTADOS DEL ESTUDIO FANPE REALIZADO EN UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE ADULTOS ESPAÑOLES 1283
Beatriz Navia, Aránzazu Aparicio, José Miguel Perea, Napoleon Pérez-Farinós, Carmen Villar-Villalba, Estefanía Labrado y Rosa María Ortega
- ENTRENAMIENTO CARDIOVASCULAR EN LA JUVENTUD; ASOCIACIÓN CON OBESIDAD Y ANOMALÍAS METABÓLICAS 1290
Jaime Guixeres, Pau Redon, Javier Saiz, Julio Álvarez, María Isabel Torró, Laura Cantero y Empar Lurbe
- EFECTO DE UNA INTERVENCIÓN EDUCATIVA EN ALIMENTACIÓN SALUDABLE EN PROFESORES Y NIÑOS PREESCOLARES Y ESCOLARES DE LA REGIÓN DE VALPARAÍSO, CHILE 1298
Fernando Vio, Judith Salinas, Edith Montenegro Carmen Gloria González y Lydia Lera
- GRÁFICA ALIMENTARIA PARA LA POBLACIÓN BARIÁTRICA ARGENTINA 1305
Laura Fantelli Pateiro, N. Pampillón, M. Coqueugniot, P. De Rosa, C. Pagano, C. Reynoso, C. De Pizzol, C. Iturralde, S. Podestá y C. Penutto

continuación ►►►

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMARIO

 (continuación)

LA REVISTA TIENE LAS DECLARACIONES DE CONFLICTOS DE INTERÉS FIRMADAS POR LOS AUTORES QUE PONDRÁ A DISPOSICIÓN DE QUIÉN LO SOLICITE

Pediatría

- ANÁLISIS NUTRICIONAL DEL MODELO DIETÉTICO EN ALUMNOS DE EDUCACIÓN PRIMARIA CON ESTADO NUTRICIONAL NORMAL 1311
Beatriz Durá-Gúrpide y Teodoro Durá-Travé
- PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN LOS NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN ALAGOAS, NOROESTE DE BRASIL; UN ESTUDIO BASADO EN LA POBLACIÓN 1320
Marcella de Arruda Moreira, Poliana Coelho Cabral, Haroldo da Silva Ferreira y Pedro Israel Cabral de Lira

Síndrome metabólico

- ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS GÉNICOS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS $\beta 1$ Y $\beta 3$ CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LOS PERFILES ELEVADOS DE LÍPIDOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2 Y EL SÍNDROME METABÓLICO..... 1327
Ana I. Burguete-García, Gabriela A. Martínez-Nava, Adán Valladares-Salgado, V.H. Bermúdez, Bárbara Estrada-Velasco, Niels Wachter, Jesús Peralta-Romero, Jaime García-Mena, Esteban Parra y Miguel Cruz
- EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS EN ESPAÑA ENTRE 2001 Y 2012 1335
Eladio Jiménez Mejías, María C. Olvera Porcel, Carmen Amezcua Prieto, Rocío Olmedo-Requena, Virginia Martínez Ruiz y José Juan Jiménez Moleón

Nutrición enteral

- NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA EN ESPAÑA; REGISTRO NADYA DEL AÑO 2011-12 1339
Carmina Wanden-Berghe, P. Matía Martín, L. M. Luengo Pérez, C. Cuerdo Compes, R. Burgos Peláez, J. Álvarez Hernández, A. Calleja Fernández, A. Pérez de la Cruz, C. Gómez Candela, P. Leyes García, L. Laborda González, M. A. Martínez Olmos, C. Campos Martín, J. P. Suárez Llanos, M. A. Penacho Lázaro, M. Gonzalo Marín, J. Salas Salvadó, J. A. Irlas Rocamora, B. Cánovas Gaillemín, M. C. Carrero Caballero, J. M. Moreno Villares, C. Garde Orbaiz, N. Miserachs Aranda, M. D. Del Olmo García, A. Apezetxea Celaya, S. Mauri; Grupo NADYA-SENPE
- EFECTO DE LA METOCLOPRAMIDA SOBRE LA TOLERANCIA ENTERAL Y LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES NEUROCRÍTICOS .. 1345
Jose Acosta-Escribano, Susana Almanza López, Lidia Plumed Martín, Miguel Angel García Martínez y Nuria Tajadura Manjarín

Alimentos funcionales

- EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD SUBCRÓNICA DEL KÉFIR POR ADMINISTRACIÓN ORAL EN RATAS WISTAR 1352
Damiana Diniz Rosa, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Tania Pérez Bueno, Ernesto Vega Cañizares, Lilian Sánchez Miranda, Betty Mancebo Dorbignyi, Dainé Chong Dubí, Ivette Espinosa Castaño, Łukasz M. Grześkowiak y Célia Lucia de Luces Fortes Ferreira

Nutrición parenteral

- NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA EN ESPAÑA 2011 Y 2012: INFORME DEL GRUPO DE NUTRICIÓN ARTIFICIAL DOMICILIARIA Y AMBULATORIA NADYA..... 1360
Carmina Wanden-Berghe, J. M. Moreno Villarés, C. Cuerdo Compés, C. Carrero, R. Burgos, C. Gómez Candela, N. Virgili Casas, C. Martínez Faedo, J. Alvarez, E. A. Sánchez Martos, P. Matía Martín, A. Zugasti, G. Oliveira, L. M. Luengo, C. Campos Martín, T. Martín Folgueras, M. A. Penacho Lázaro, J. L. Pereira, C. Garde Orbaiz, A. Pérez de la Cruz, A. Apezetxea, O. Sánchez-Vilar, M. C. Gil Martínez, C. Martínez Costa, D. De Luis, L. Laborda, C. Joaquín Ortiz, J. P. Suárez Llanos, P. Leyes García y M. A. Ponce González
- BETAÍNA; UN AGENTE POTENCIAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATOPATÍA ASOCIADA CON EL SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO 1366
Guilherme Teixeira Araújo, Fernanda Domenici, Jorge Elias Jr. y Hélio Vannucchi

continuación ►►►

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMARIO (continuación)

LA REVISTA TIENE LAS DECLARACIONES DE CONFLICTOS DE INTERÉS FIRMADAS POR LOS AUTORES QUE PONDRÁ A DISPOSICIÓN DE QUIÉN LO SOLICITE

- PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL NEONATAL EN PORTUGAL; COMPARACIÓN CON LAS RECOMENDACIONES ESPAÑOLAS 1372
Andrea Neves, Luís Pereira-da-Silva y Fernando Fernandez-Llimos
- CONTENIDO DE ALUMINIO EN COMPONENTES INDIVIDUALES UTILIZADOS PARA PREPARAR MEZCLAS DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN ARGENTINA, Y SU COMPARACIÓN CON LA LEGISLACIÓN INTERNACIONAL 1380
A. M. Menéndez, S. S. Farías, R. Servant, Y. Morisio, Y. Mischia, S. Simon, A. R. Weisstaub y M. L. Pita Martín de Portela
- Investigación animal**
- EVALUACIÓN DE LA CITOTOXICIDAD Y BIOSEGURIDAD DE UN EXTRACTO DE POLIFENOLES DE HUESOS DE ACEITUNAS 1388
C. Veciana Galindo, E. Cortés Castell, L. Torro Montell, E. Sirvent Segura, M. M. Rizo Baeza y V. Gil Guillén
- Ancianos**
- DÉFICIT DE VITAMINA B12 ASOCIADO CON ALTAS DOSIS DE METFORMINA EN ADULTOS MAYORES DIABÉTICOS 1394
Hugo Sánchez, Dominique Masferrer, Lydia Lera, Estrella Arancibia, Bárbara Ángel y Cecilia Albala
- PODER DISCRIMINATORIO DE LOS INDICADORES PREDICTORES DE ADIPOSIDAD VISCERAL EVALUADOS MEDIANTE TOMOGRAFÍA EN LOS ADULTOS Y LAS PERSONAS DE EDAD AVANZADA 1401
Anna Karla Carneiro Roriz, Luiz Carlos Santana Passos, Carolina Cunha de Oliveira, Michaela Eickemberg, Pricilia de Almeida Moreira y Lilian Ramos Sampaio
- Deporte y ejercicio**
- BENEFICIOS DE LA INGESTA DEL *PHLEBODIUM DECUMANUM* SOBRE EL DAÑO MUSCULAR AL EFECTUAR EJERCICIO FÍSICO INTENSO EN SUJETOS SEDENTARIOS 1408
M. C. Vargas Corzo, M. J. Aguilar Cordero, C. de Teresa Galván, D. Segura Millán, M. T. Miranda León, G. Castillo Rueda y R. Guisado Barrilao
- Valoración nutricional**
- RELACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO, DENSIDAD MINERAL ÓSEA TANTO CORPORAL COMO MANDIBULAR, PÉRDIDA DENTARIA Y RIESGO DE FRACTURA (FRAX), EN MUJERES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS CON PERIODONTITIS 1419
M.ª de los Angeles Aguilera-Barreiro, Karla Fabiola Dávalos-Vázquez, Carolina Jiménez-Méndez, Daniel Jiménez-Mendoza, Luis Ángel Olivarez-Padrón y Mario Enrique Rodríguez-García
- Otros**
- TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EN ZOOTECNOLOGÍA Y LOS EFECTOS INDUCIDOS SOBRE LA CADENA ALIMENTICIA DE LAS ESPECIES DOMÉSTICAS Y COMPARATIVAMENTE SOBRE LA ESPECIE HUMANA 1427
M. D. Beniamino Palmieri, Alessandro Di Cerbo y Carmen Laurino
- EFECTOS DE EXTRACTOS DE *UNDARIA PINNATIFIDA*, *HIMANTALIA ELONGATA* Y *PORFIRA UMBILICALIS* SOBRE LA ACTIVIDAD α -GLUCOSIDASA Y LA DIFUSIÓN DE LA GLUCOSA *IN VITRO* 1434
Adriana R. Schultz Moreira, Alba Garcimartín, Sara Bastida, Antonio Jiménez-Escrig, Pilar Rupérez, Brian D. Green, Eamon Rafferty, Francisco J. Sánchez-Muniz y Juana Benedí
- CASOS CLÍNICOS**
- PACIENTE CON PARAPLEJIA Y OBESIDAD MÓRBIDA; NUEVO RETO EN LA CIRUGÍA BARIÁTRICA 1447
Noelia Gros Herguido, José Luis Pereira Cunill, Antonio Barranco Moreno, Maria Socas Macias, Salvador Morales-Conde y Pedro Pablo García-Luna
- ÍNDICE VOLUMEN 29** 1451

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMMARY

THE JOURNAL HAS CONFLICTS OF INTEREST DECLARATIONS FORMS SIGNED BY THE AUTHORS THAT MAY BE PROVIDED TO ANYONE ASKING FOR THEM

SPECIAL ARTICLE

- FUNCTIONAL MEAT PRODUCTS: DEVELOPMENT AND EVALUATION OF THEIR HEALTH-PROMOTING PROPERTIES 1197
Begoña Olmedilla-Alonso and Francisco Jiménez-Colmenero
- INFORNUT® PROCESS; IMPROVES ACCESSIBILITY TO DIAGNOSIS AND NUTRITIONAL SUPPORT FOR THE MALNOURISHED HOSPITALIZED PATIENT; IMPACT ON MANAGEMENT INDICATORS; TWO-YEAR ASSESSMENT 1210
Juan Luis Villalobos Gámez, Cristina González Pérez, José Manuel García-Almeida, Alfonso Martínez Reina, José del Río Mata, Efrén Márquez Fernández, Rosalía Rioja Vázquez, Joaquín Barranco Pérez, Alfredo Enguix Armada, Luis Miguel Rodríguez García, Olga Bernal Losada, Diego Osorio Fernández, Alfredo Mínguez Mañanes, Carlos Lara Ramos, Laila Dani, Antonio Vallejo Báez, Jesús Martínez Martín, José Manuel Fernández Ovies, Francisco Javier Tinahones Madueño and Joaquín Fernández-Crehuet Navajas
- PHYSICAL ACTIVITY, HYDRATION AND HEALTH 1224
Ascensión Marcos, Pedro Manonelles, Nieves Palacios, Julia Wärnberg, José A. Casajús, Margarita Pérez, Susana Aznar, Pedro J. Benito, David Martínez-Gomez, Francisco B. Ortega, Eduardo Ortega and Rafael Urrialde

REVIEWS

- IRON DEFICIENCY ANEMIA IN ADOLESCENTS; A LITERATURE REVIEW 1240
Romilda Castro de Andrade Cairo, Luciana Rodrigues Silva, Nadya Carneiro Bustani and Cibele Dantas Ferreira Marques
- ACCELEROMETER DESCRIPTION AS A METHOD TO ASSESS PHYSICAL ACTIVITY IN DIFFERENT PERIODS OF LIFE; SYSTEMATIC REVIEW 1250
M. J. Aguilar Cordero, A. M. Sánchez López, R. Guisado Barrilao, R. Rodríguez Blanque, J. Noack Segovia and M. D. Pozo Cano
- ENERGY EXPENDITURE PREDICTION EQUATIONS IN BURN PATIENTS; BIBLIOGRAPHIC REVIEW 1262
Teresa Núñez-Villaveirán, Manuel Sánchez, Pablo Millán, José Ramón Martínez-Méndez, Carmen Iglesias, César Casado-Pérez and Abelardo García-de-Lorenzo
- SOYA ISOFLAVONES AND EVIDENCES ON CARDIOVASCULAR PROTECTION 1271
Natalia González Cañete and Samuel Durán Agüero

ORIGINALS

Obesity

- SODIUM INTAKE MAY PROMOTE WEIGHT GAIN. RESULTS OF THE FANPE STUDY IN A REPRESENTATIVE SAMPLE OF THE ADULT SPANISH POPULATION 1283
Beatriz Navia, Aránzazu Aparicio, José Miguel Perea, Napoleon Pérez-Farinós, Carmen Villar-Villalba, Estefania Labrado and Rosa María Ortega
- CARDIOVASCULAR FITNESS IN YOUTH: ASSOCIATION WITH OBESITY AND METABOLIC ABNORMALITIES 1290
Jaime Guixeres, Pau Redon, Javier Saiz, Julio Álvarez, María Isabel Torró, Laura Cantero and Empar Lurbe
- IMPACT OF A NUTRITION EDUCATION INTERVENTION IN TEACHERS, PRESCHOOL AND BASIC SCHOOL-AGE CHILDREN IN VALPARAISO REGION IN CHILE 1298
Fernando Vio, Judith Salinas, Edith Montenegro Carmen Gloria González and Lydia Lera
- NUTRITIONAL GRAPH FOR ARGENTINA'S BARIATRIC POPULATION 1305
Laura Fantelli Pateiro, N. Pampillón, M. Coqueugniot, P. De Rosa, C. Pagano, C. Reynoso, C. De Pizzol, C. Iturralde, S. Podestá and C. Penutto

Pediatrics

- NUTRITIONAL ANALYSIS OF DIETARY PATTERNS IN STUDENTS OF PRIMARY EDUCATION WITH NORMAL NUTRITIONAL STATUS 1311
Beatriz Durá-Gúrpide and Teodoro Durá-Travé

continued ►►►

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMMARY (continuation)

THE JOURNAL HAS CONFLICTS OF INTEREST DECLARATIONS FORMS SIGNED BY THE AUTHORS THAT MAY BE PROVIDED TO ANYONE ASKING FOR THEM

- PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED WITH OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN UNDER FIVE IN ALAGOAS, NORTHEAST OF BRAZIL; A POPULATION-BASED STUDY 1320
Marcella de Arruda Moreira, Poliana Coelho Cabral, Haroldo da Silva Ferreira and Pedro Israel Cabral de Lira
- **Metabolic syndrome**
- ASSOCIATION OF $\beta 1$ AND $\beta 3$ ADRENERGIC RECEPTORS GENE POLYMORPHISMS WITH INSULIN RESISTANCE AND HIGH LIPID PROFILES RELATED TO TYPE 2 DIABETES AND METABOLIC SYNDROME 1327
Ana I. Burguete-García, Gabriela A. Martínez-Nava, Adán Valladares-Salgado, V.H. Bermúdez, Bárbara Estrada-Velasco, Niels Wachter, Jesús Peralta-Romero, Jaime García-Mena, Esteban Parra and Miguel Cruz
- EFFECT OF AGE ON THE PREVALENCE OF DIABETES MELLITUS IN SPAIN BETWEEN 2001 AND 2012 1335
Eladio Jiménez Mejías, María C. Olvera Porcel, Carmen Amezcua Prieto, Rocío Olmedo-Requena, Virginia Martínez Ruiz and José Juan Jiménez Moleón
- **Enteral nutrition**
- HOME ENTERAL NUTRITION IN SPAIN; NADYA REGISTRY 2011-2012 1339
Carmina Wanden-Berghe, P. Matía Martín, L. M. Luengo Pérez, C. Cuerda Compes, R. Burgos Peláez, J. Álvarez Hernández, A. Calleja Fernández, A. Pérez de la Cruz, C. Gómez Candela, P. Leyes García, L. Laborda González, M. A. Martínez Olmos, C. Campos Martín, J. P. Suárez Llanos, M. A. Penacho Lázaro, M. Gonzalo Marín, J. Salas Salvadó, J. A. Irlés Rocamora, B. Cánovas Gaillemín, M. C. Carrero Caballero, J. M. Moreno Villares, C. Garde Orbaiz, N. Miserachs Aranda, M. D. Del Olmo García, A. Apezetxea Celaya, S. Mauri; Group NADYA-SENPE
- THE METOCLOPRAMIDE EFFECT ON ENTERAL NUTRITION TOLERANCE AND MECHANICAL VENTILATION ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEURO CRITICALLY ILL PATIENTS 1345
Jose Acosta-Escribano, Susana Almanza López, Lidia Plumed Martín, Miguel Angel García Martínez and Nuria Tajadura Manjarín
- **Functional food**
- EVALUATION OF THE SUBCHRONIC TOXICITY OF KEFIR BY ORAL ADMINISTRATION IN WISTAR RATS 1352
Damiana Diniz Rosa, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Tania Pérez Bueno, Ernesto Vega Cañizares, Lilian Sánchez Miranda, Betty Mancebo Dorbigny, Dainé Chong Dubí, Ivette Espinosa Castaño, Łukasz M. Grześkowiak and Célia Lucia de Lucas Fortes Ferreira
- **Parenteral nutrition**
- HOME PARENTERAL NUTRITION IN SPAIN 2011 AND 2012; A REPORT OF THE HOME AND AMBULATORY ARTIFICIAL NUTRITION GROUP NADYA 1360
Carmina Wanden-Berghe, J. M. Moreno Villarés, C. Cuerda Compés, C. Carrero, R. Burgos, C. Gómez Candela, N. Virgili Casas, C. Martínez Faedo, J. Alvarez, E. A. Sánchez Martos, P. Matía Martín, A. Zugasti, G. Oliveira, L. M. Luengo, C. Campos Martín, T. Martín Folgueras, M. A. Penacho Lázaro, J. L. Pereira, C. Garde Orbaiz, A. Pérez de la Cruz, A. Apezetxea, O. Sánchez-Vilar, M. C. Gil Martínez, C. Martínez Costa, D. De Luis, L. Laborda, C. Joaquín Ortiz, J. P. Suárez Llanos, P. Leyes García and M. A. Ponce González
- BETAINE: A POTENTIAL AGENT FOR THE TREATMENT OF HEPATOPATHY ASSOCIATED WITH SHORT BOWEL SYNDROME 1366
Guilherme Teixeira Araújo, Fernanda Domenici, Jorge Elias Jr. y Hélio Vannucchi
- PRACTICE OF COMPOUNDING PARENTERAL NUTRITION IN PORTUGAL; COMPARISON WITH THE SPANISH GUIDELINES 1372
Andrea Neves, Luís Pereira-da-Silva and Fernando Fernandez-Llimos

continued ►►►

If you have problems with your subscription write to:
NH, po BOX 1351, León, Spain or mail to: jesus@culebras.eu

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

SUMMARY (continuation)

THE JOURNAL HAS CONFLICTS OF INTEREST DECLARATIONS FORMS SIGNED BY THE AUTHORS THAT MAY BE PROVIDED TO ANYONE ASKING FOR THEM

- ALUMINUM CONTENT IN INDIVIDUAL COMPONENTS, USED TO PREPARE ADULT TOTAL PARENTERAL NUTRITION MIXTURES IN ARGENTINE, AND IN COMPARISON WITH INTERNATIONAL REGULATION 1380
A. M. Menéndez, S. S. Farías, R. Servant, Y. Morisio, Y. Mischia, S. Simon, A. R. Weisstaub and M. L. Pita Martín de Portela
- Animal research**
- ASSESSMENT OF CYTOTOXICITY AND BIOSAFETY OF POLYPHENOLIC EXTRACTS FROM OLIVE PITS 1388
C. Veciana Galindo, E. Cortés Castell, L. Torro Montell, E. Sirvent Segura, M. M. Rizo Baeza and V. Gil Guillén
- Elderly**
- VITAMIN B12 DEFICIENCY ASSOCIATED WITH HIGH DOSES OF METFORMIN IN OLDER PEOPLE DIABETIC 1394
Hugo Sánchez, Dominique Masferrer, Lydia Lera, Estrella Arancibia, Bárbara Ángel and Cecilia Albala
- DISCRIMINATORY POWER OF INDICATORS PREDICTORS OF VISCERAL ADIPOSITY EVALUATED BY COMPUTED TOMOGRAPHY IN ADULTS AND ELDERLY INDIVIDUALS 1401
Anna Karla Carneiro Roriz, Luiz Carlos Santana Passos, Carolina Cunha de Oliveira, Michaela Eickemberg, Pricilia de Almeida Moreira⁵ and Lilian Ramos Sampaio
- Sports and Exercise**
- BENEFITS OF *DECUMANUM PHLEBODIUM* INTAKE ON THE MUSCLE DAMAGE IN THE RESPONSE TO INTENSE PHYSICAL EXERCISE IN SEDENTARY SUBJECTS 1408
M. C. Vargas Corzo, M. J. Aguilar Cordero, C. de Teresa Galván, D. Segura Millán, M. T. Miranda León, G. Castillo Rueda and R. Guisado Barrilao
- Nutritional Evaluation**
- THE RELATIONSHIP OF NUTRITIONAL STATUS, BODY AND MANDIBULAR BONE MINERAL DENSITY, TOOTH LOSS AND FRACTURE RISK (FRAX) IN PRE-AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH PERIODONTITIS 1419
M.ª de los Angeles Aguilera-Barreiro, Karla Fabiola Dávalos-Vázquez, Carolina Jiménez-Méndez, Daniel Jiménez-Mendoza, Luis Ángel Olivarez-Padrón and Mario Enrique Rodríguez-García
- Others**
- ANTIBIOTIC TREATMENTS IN ZOOTECNOLOGY AND EFFECTS INDUCED ON THE FOOD CHAIN OF DOMESTIC SPECIES AND, COMPARATIVELY, THE HUMAN SPECIE 1427
M. D. Beniamino Palmieri, Alessandro Di Cerbo and Carmen Laurino
- EFFECTS OF UNDARIA PINNATIFIDA, HIMANTHALIA ELONGATA AND PORPHYRA UMBILICALIS EXTRACTS ON IN VITRO α -GLUCOSIDASE ACTIVITY AND GLUCOSE DIFFUSION 1434
Adriana R. Schultz Moreira, Alba Garcimartín, Sara Bastida, Antonio Jiménez-Escrig, Pilar Rupérez, Brian D. Green, Eamon Rafferty, Francisco J. Sánchez-Muniz and Juana Benedí
- CLINICAL CASES**
- PARAPLEGIA PATIENT AND MORBID OBESITY; NEW CHALLENGE IN BARIATRIC SURGERY 1447
Noelia Gros Herguido, José Luis Pereira Cunill, Antonio Barranco Moreno, Maria Socas Macias, Salvador Morales-Conde and Pedro Pablo García-Luna
- CONTENTS VOLUME 29** 1451



Artículo especial

Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables

Begoña Olmedilla-Alonso¹ y Francisco Jiménez-Colmenero²

¹Dpto Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC). Madrid. España.
²Dpto. de Productos. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC). Madrid. España.

Resumen

Por múltiples razones los productos cárnicos son alimentos excepcionalmente adecuados para introducir en la dieta diversos compuestos bioactivos sin modificar los hábitos de consumo. En los últimos años se ha producido un notable desarrollo de productos cárnicos diseñados como potencialmente funcionales. En el marco de la alimentación funcional, este artículo proporciona una panorámica general acerca de las razones que impulsan y justifican su obtención haciendo especial énfasis en: a) los aspectos a considerar en su diseño con el propósito de poder realizar declaraciones nutricionales y alegaciones de propiedades saludables; b) las estrategias empleadas para optimizar la presencia de ingredientes funcionales, favoreciendo la presencia de compuestos bioactivos beneficiosos y limitando la de aquellos otros con implicaciones negativas para la salud, y c) los procedimientos para demostrar una relación entre la ingesta de productos cárnicos potencialmente funcionales con un efecto beneficioso sobre la salud y de qué manera se reflejan tales estudios en la bibliografía.

(*Nutr Hosp.* 2014;9:1197-1209)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7389

Palabras clave: *Carne y productos cárnicos. Alimentos funcionales. Compuestos bioactivos. Factores de riesgo. Estudio de intervención*

Introducción

En los últimos años se están produciendo importantes cambios en los hábitos de consumo impulsados por la continua aparición de evidencias científicas que acreditan como a través de la dieta y/o sus componentes se pueden modular algunas funciones fisiológicas

Correspondencia: Begoña Olmedilla Alonso.
ICTAN-CSIC.

José Antonio Novais, 10.
28040 Madrid. España.
E-mail: bolmedilla@ictan.csic.es

Recibido: 1-III-2014.
Aceptado: 20-III-2014.

FUNCTIONAL MEAT PRODUCTS: DEVELOPMENT AND EVALUATION OF THEIR HEALTH-PROMOTING PROPERTIES

Abstract

For a number of reasons, meat products are an exceptionally adequate means for introducing different bioactive compounds into the diet without modifying eating habits. In recent years, there has been a notable development of meat products designed as potentially functional foods. Within the framework of the functional food, this article provides a general view of the reasons that motivate and justify their formulation, with special emphasis on: a) aspects to be considered in their design in order to be able to make nutrition claims and statements concerning their health-promoting properties; b) the strategies employed to optimize the presence of functional ingredients, favoring the presence of beneficial bioactive compounds and limiting others with negative consequences for our health, and c) the procedures for demonstrating a relationship between the consumption of potentially functional meat products with beneficial effects on health and the way in which these studies are reflected in the literature.

(*Nutr Hosp.* 2014;9:1197-1209)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7389

Key words: *Meat and meat products. Functional foods. Bioactive compounds. Risk factors. Intervention study.*

específicas en el organismo y por tanto favorecer el bienestar y la salud. Por otra parte, las enfermedades crónicas no transmisibles como la aterosclerosis, diabetes tipo 2, obesidad, y ciertos cánceres, comunes en los países ricos y en aumento en los países en vías de desarrollo, están influenciadas en mayor o menos extensión por la alimentación¹⁻⁵. En tal sentido se está produciendo continuos avances en el desarrollo de alimentos percibidos como más saludables, entre los que cabe destacar los *alimentos funcionales* que en la actualidad constituyen un mercado en alza y uno de los principales impulsores del desarrollo de nuevos productos. Aunque no existe una definición universal de alimento funcional, a nivel europeo la más ampliamente aceptada es la establecida en un documento de consenso del pro-

yecto FUFUSE¹. Un alimento puede ser considerado funcional si, más allá de su valor nutricional intrínseco, ha demostrado satisfactoriamente tener un efecto beneficioso sobre una o más funciones selectivas del organismo, de tal modo que resulta apropiado para mejorar el estado de salud y bienestar y/o para la reducción de riesgo de enfermedad. Un alimento funcional será similar en apariencia a un alimento convencional, consumido en cantidades habituales y como un componente más de la dieta (no es un comprimido, ni una cápsula, ni ninguna otra forma de suplemento alimenticio). En este contexto resulta esencial que la cantidad de alimento a ingerir y las pautas de consumo requeridas para proporcionar el efecto funcional puedan ser racionalmente integradas en una dieta equilibrada. De esta definición también se infiere que el efecto beneficioso debe demostrarse científicamente, y además que este se produzca a niveles relevantes, lo que supone que los resultados no solo han de ser estadísticamente significativos, sino que han de tener cierta importancia desde una perspectiva clínica/ fisiológica/ biológica. Así pues un alimento funcional puede ser natural o transformado mediante procedimientos tecnológicos o biotecnológicos, englobando consecuentemente alimentos tradicionales siempre que existan evidencias científicas que demuestren su efecto funcional en sujetos con determinadas características o estados patológicos⁶.

El marco de la relación entre alimentación/nutrición y salud/enfermedad ha variado en las últimas décadas, pasando del concepto de “nutrición adecuada”, cuyo objetivo es cubrir los requerimientos nutricionales y por tanto, evitar enfermedades asociadas a una carencia nutricional, al de “nutrición óptima”, con la que se busca obtener un mayor bienestar y calidad de vida, así como una reducción en el riesgo de enfermedades crónicas. Su empleo abre extraordinarias posibilidades de optimizar las funciones fisiológicas de cada persona para asegurar el máximo de bienestar, salud y calidad de vida a lo largo de toda su existencia^{7,8}.

Este contexto cabe preguntarse sobre el papel –razones para su impulso y las posibilidades que ofrecen– de un sector como el cárnico en el marco de la alimentación funcional. La industria cárnica, al igual que otros sectores de la alimentación, está experimentando importantes transformaciones como consecuencia de continuas innovaciones tecnológicas y cambios en las demandas de los consumidores, entre ellas las relacionadas con la búsqueda de una alimentación más “saludable”. Desde el punto de vista de la alimentación/nutrición, la carne es un elemento fundamental de la dieta ya que concentra y proporciona un gran número de nutrientes de alto valor biológico y elevada biodisponibilidad (proteína, Fe, Zn, etc.). No obstante también (como cualquier otro alimento) contiene algunas sustancias que en ciertas circunstancias y en cantidades inadecuadas pueden tener efectos negativos para la salud. Por otra parte, su frecuencia y nivel de consumo son elevados, lo que facilita una notable contribución a la ingesta de distintos nutrientes. Además, debido al

elevado grado de aceptación por los consumidores, la gran versatilidad de presentación y la considerable aptitud para experimentar procesos de reformulación (cambios de composición) usando ingredientes de diversas procedencias, etc., los productos cárnicos son alimentos excepcionales para actuar como vehículo para condicionar la presencia de compuestos bioactivos sin modificar los hábitos de consumo⁹. Por todo ello, la elaboración de nuevos tipos de productos en los que se haya optimizado la presencia/ausencia de diversos compuestos puede facilitar el consumo de alimentos dirigidos a grupos específicos de la población en situación de riesgo de deficiencias nutricionales o con elevado riesgo de determinadas enfermedades crónicas. Por otra parte, los productos cárnicos funcionales pueden atenuar el efecto de un consumo excesivo de carne, el cual se ha asociado con un incremento en el riesgo de ciertas enfermedades crónicas (ej. carne roja y riesgo cardiovascular y cáncer). De esta forma se podría incrementar los aspectos positivos, limitando aquellos negativos asociados con un consumo excesivo de carne en los países desarrollados.

Adicionalmente hay que considerar la considerable importancia socio-económica de la industria cárnica en España que supone un 2% del PIB; en torno al 20% de los gastos en alimentación de los hogares españoles corresponde a la carne y sus derivados. Por todo ello, para el sector cárnico, la alimentación funcional, constituye una excelente oportunidad para mejorar su “imagen” al ofrecer una clase de alimentos más ajustados a los requerimientos específicos de amplios sectores de la sociedad, constituyendo en consecuencia, una excelente oportunidad de diferenciación, diversificación y posicionamiento en un mercado emergente⁹.

El objetivo de este artículo consiste analizar por un lado, las diferentes estrategias empleadas para modificar (optimizar) la composición cuali y cuantitativa de la carne y productos cárnicos dirigidas a obtener alimentos, que en base a la presencia/ausencia de determinados compuestos bioactivos (endógenos y/o exógenos), contribuyan a presentar propiedades nutricionales benéficas (declaraciones nutricionales), y a la mejora de la salud y el bienestar o a la reducción del riesgo de enfermedad (declaraciones de propiedades saludables). Y por otro, a exponer los diversos abordajes usados para demostrar una relación entre la ingesta de productos cárnicos potencialmente funcionales con un efecto beneficioso sobre la salud y de qué manera se reflejan tales estudios en la bibliografía.

Consideraciones sobre el diseño de productos cárnicos funcionales

Los aspectos más importantes en el diseño, desarrollo y valoración del efecto del consumo de alimentos funcionales en general, y de cárnicos en particular, están esquematizados en la figura 1. En el apartado anterior se han comentado algunas de las razones generales

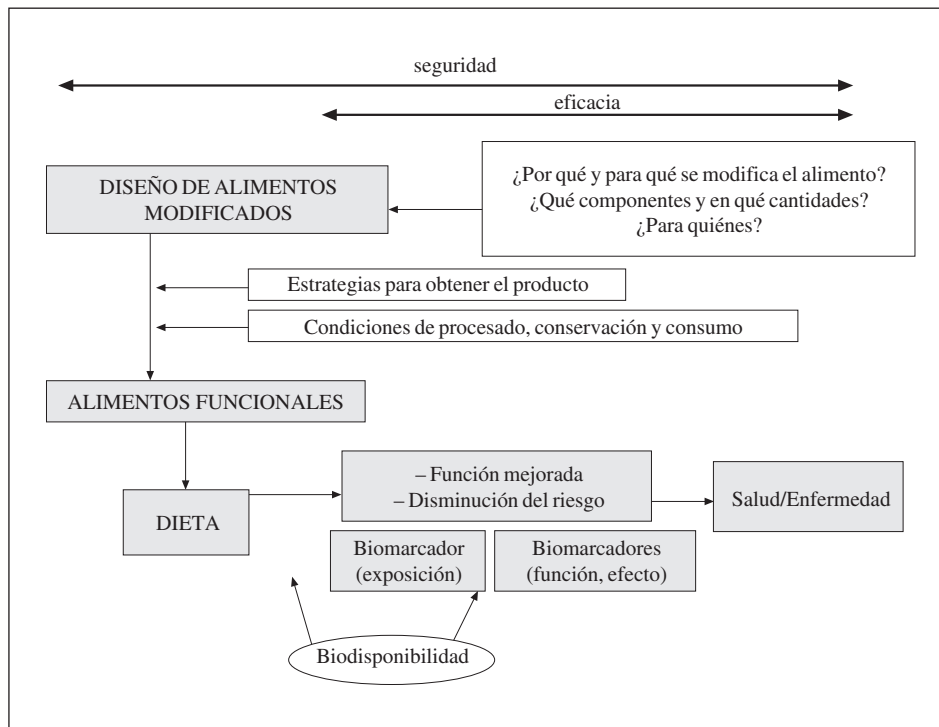


Fig. 1.—Aspectos a considerar en el diseño, desarrollo y valoración de productos cárnicos funcionales. Adaptada de Olmedilla-Alonso et al., 2013.

que impulsan los avances en la elaboración de productos cárnicos funcionales y apuntando los posibles beneficios para la salud del consumidor. Sin embargo, cuando se inicia el desarrollo de un nuevo producto, resulta necesario establecer la población diana a la que va dirigido, las personas que se beneficiarían con su consumo, así como determinar el beneficio esperable para estos sujetos. Todo esto condicionará las decisiones a adoptar en relación con el tipo de producto a elaborar, los componentes y modificaciones a realizar en el alimento (añadir o reducir ciertos compuestos) y en qué cantidades. Finalmente, hay que decidir qué parámetros (marcadores) se van a utilizar para verificar si se ha producido o no el efecto deseado tras su consumo en la cantidad y forma establecidas.

La carne y los productos cárnicos son generalmente reconocidos como alimentos altamente nutritivos, que proporcionan cantidades notables de proteína (que contiene aminoácidos esenciales para la salud humana), ácidos grasos, vitaminas (es una de las mayores fuentes de vitamina B₁₂), minerales (principalmente hierro y zinc) y otros compuestos bioactivos. Sin embargo, también contribuyen a la ingesta de grasas, ácidos grasos saturados (AGS), colesterol, sal y otras sustancias que, en cantidades inapropiadas y dependiendo de una amplia variedad de factores, pueden tener consecuencias negativas para la salud. Diferentes estudios han señalado la existencia de asociaciones entre el consumo de carne y el riesgo de padecer alguna de las enfermedades crónicas no trasmisibles más importantes de nuestra sociedad. De hecho en los últimos años se han publicado varios estudios resumiendo las evidencias sobre los riesgos del consumo de carnes rojas y la

enfermedad cardiovascular (ECV)¹⁰⁻¹², el cáncer^{8,10-15}, obesidad^{11-12,16} y diabetes tipo 2¹¹.

De la misma manera que se señalan los riesgos que para la salud presentan algunos componente de la carne a la hora de establecer las consecuencias de la ingesta de carne en la salud, también debería considerarse la presencia de diversos compuestos con implicaciones beneficiosas^{10,17}. Este es el caso de proteínas, ácido linoleico conjugado (CLA), minerales tales como el hierro, cinc o selenio, L-carnitina, histidil dipéptidos (carnosina y anserina), creatina, taurina, vitaminas (B, D, E), glutatión, ubiquinona, ácido lipoico, etc.^{11,12,18-22}. Incluso se ha señalado que la carne podría ser considerada como un alimento funcional sin ningún tratamiento adicional^{14,23,24}. En cualquier caso, la carne consumida como parte de una dieta variada, contribuye de forma importante a la mejora en la calidad de la dieta en todas las etapas de la vida²⁵.

Distintos tipos de componentes han sido utilizados en el desarrollo de productos cárnicos funcionales dirigidos a sujetos en diversas situaciones de salud. Las modificaciones de tales compuestos se realizan según el objetivo de salud perseguido, por lo que la conveniencia de aumentar o disminuir su consumo en la dieta, va depender de si los efectos asociados son beneficiosos o adversos. La enfermedad cardiovascular es a la que ha ido dirigidas la mayoría de las modificaciones de composición inducidas en la carne y productos cárnicos, y es también la enfermedad sobre la que hay más ensayos en humanos (tanto epidemiológicos como de intervención dietética). En dichos casos los estudios han sido encaminados a mejorar marcadores del perfil lipídico en sangre, la presión arterial y la obesidad, entre otros. El

perfil lipídico mejora con un mayor consumo de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), poliinsaturados (n-3 AGPI), CLA, fibra dietética, fitoesteroles, vitaminas C y E, péptidos bioactivos, licopeno y con un menor consumo de grasa, AGS, ácidos grasos *trans* y colesterol; la presión arterial mejora con el consumo de péptidos bioactivos y proteínas vegetales, y empeora con el de sodio; la relación entre obesidad y CLA es controvertida²² y se reduce con la fibra dietética y la creatina y aumenta con el consumo de grasa, AGS y ácidos grasos *trans*; y otro tipo de marcadores de enfermedad mejoran con un mayor consumo de ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂, licopeno, luteína, selenio, taurina, coenzima Q10, extractos de frutas y de especies ricas en flavonoides y otros compuestos fenólicos²⁸⁻³⁰.

Compuestos cuyo consumo ha sido asociado con efectos beneficiosos o adversos en relación con otras enfermedades también han sido utilizados en la elaboración de productos cárnicos. Así, con un potencial beneficio sobre disminución de riesgo de cáncer se han utilizado la fibra dietética, el ácido fólico, la vitamina E, el selenio, el CLA, los probióticos, el licopeno, extractos de frutas etc. Con el mismo fin se ha reducido la presencia de componentes tales como nitritos (nitrosaminas), productos de la oxidación lipídica, fosfatos inorgánicos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas heterocíclicas y hierro, en los productos cárnicos³¹.

También, se han desarrollado elaborados cárnicos a los que se ha añadido calcio, magnesio o L-carnitina

cuyo consumo podría ser valorado en relación con enfermedades óseas³², o hierro para contribuir a la prevención de la anemia ferropénica³³. Con objeto de potenciar el estatus inmunológico se ha añadido a los productos cárnicos, diversos tipos de probióticos, selenio y hierro. Para determinados grupos de población en los que interesa potenciar el crecimiento y desarrollo irían dirigidos los productos cárnicos a los que se ha incorporado yodo³⁴. Y otros, como las personas que padecen migrañas o alergias, serían los destinatarios de las modificaciones en las que se han restringido las aminas biógenas o potenciales alérgenos como el gluten o la lactosa³⁵.

De esta forma, y desarrollados mediante diversas estrategias, se han obtenido un amplio número de productos cárnicos muchos de los cuales pueden ser sujetos de “declaraciones nutricionales” o incluso de “declaraciones de propiedades saludables”.

Estrategias de optimización de compuestos bioactivos en carne y productos cárnicos

El desarrollo de productos cárnicos funcionales se fundamenta en la puesta en práctica de distintas actuaciones para favorecer la presencia de compuestos beneficiosos y/o limitar la de aquellos otros con efectos negativos (fig. 2). Este proceso de optimización de ingredientes funcionales puede llevarse a cabo mediante

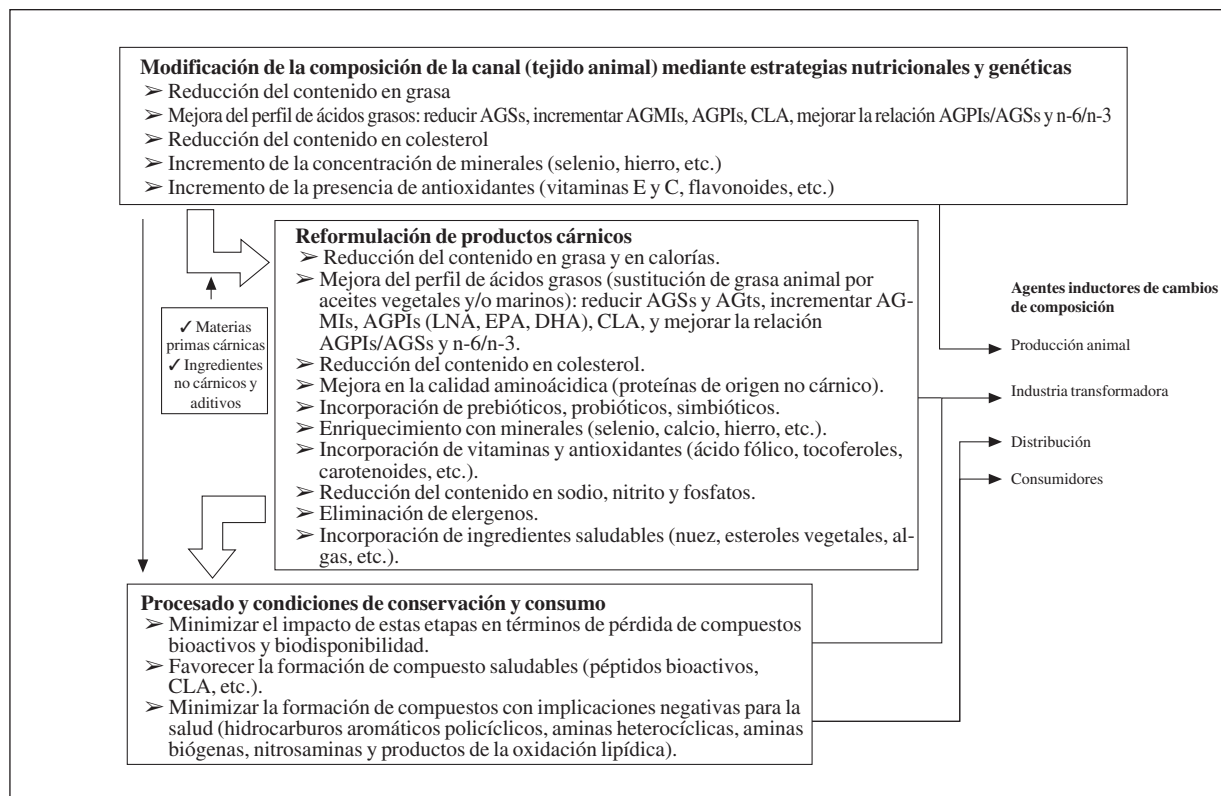


Fig. 2.—Estrategias y oportunidades para optimizar la presencia de compuestos bioactivos en carne y productos cárnicos. LNA: ácido α -linoléico. CLA: ácido lineoleico conjugado. DHA: ácido docosahexaenoico. EPA: ácido eicosapentaenoico. AGMIs: ácidos grasos monoinsaturados. AGPIs: ácidos grasos poliinsaturados. AGSs: ácidos grasos saturados. AGTs: ácidos grasos *trans*. Adaptada de Olmedilla-Alonso et al., 2013.

tres tipos de estrategias que abarcan actividades que van desde la granja a la mesa. De manera sintética son: a) las basadas en prácticas de producción animal (genéticas y nutricionales); b) las relacionadas con los sistemas de transformación de carne (aplicando fundamentalmente procesos de reformulación); y c) las que consideran aspectos relativos a las condiciones de procesamiento, almacenamiento y consumo. A continuación se describen brevemente las posibilidades que ofrecen dichas estrategias para modular la presencia de compuestos saludables/no saludables en matrices cárnicas.

Prácticas de producción animal

Durante la producción animal se origina la primera oportunidad para condicionar la composición de los tejidos animal. Existen varias estrategias para inducir cambios (*in vivo*) en diferentes constituyentes de la carne, si bien para ejercer tal opción los compuestos deberían cumplir dos requisitos esenciales: por un lado tener una actividad funcional demostrada y por otro que su contenido sea modificable en los tejidos de los animales. Entre tales compuestos se encuentran los lípidos (para condicionar grado de engrasamiento, perfil de ácidos grasos o contenido en colesterol), vitaminas y minerales³⁵.

A nivel de prácticas de producción animal los cambios más relevantes se han centrado en la reducción del contenido en grasa y en la mejora de su perfil lipídico de los tejidos animales. Como resultado de tales estrategias se han obtenido productos con mayor contenido en AGMI, AGPI, incluyendo el CLA y con menor presencia de colesterol. De igual modo actuaciones dietéticas han permitido incrementar la concentración en los tejidos de vitamina E y minerales como selenio, magnesio o hierro. Estrategias genéticas basadas en prácticas de selección y entrecruzamiento complementadas por los avances en la información genéticas han posibilitado la reducción del contenido en grasa de las canales. La modificación genética de los animales de abasto y la producción de carne *in vitro* abre nuevas perspectivas para condicionar la presencia de compuestos bioactivos en estos materiales³¹.

Procesos de reformulación

Las estrategias tecnológicas basadas en cambios en los sistemas de transformación de la carne abren interesantes posibilidades en el campo de la alimentación funcional. La forma más versátil de modificar la composición de los derivados cárnicos surge de la amplia oportunidad de introducir cambios en los ingredientes (cárnicos y no cárnicos) utilizados en su elaboración. Tales estrategias pueden emplearse para reducir, eliminar, incrementar y/o reemplazar una amplia variedad de ingredientes bioactivos de carácter exógeno o endógeno (fig. 2).

Dado que algunos componentes (naturalmente presentes o no) de la carne y sus derivados se han asociado con el desarrollo de ciertas enfermedades, su reducción ha sido estimada de interés. Este es el caso del contenido en grasa, AGS, ácidos grasos *trans*, valor energético, presencia de colesterol, alérgenos, sodio, nitritos, entre otros. Complementariamente se han desarrollado productos en los que se incorporan ingredientes con efecto beneficiosos (proteínas, n-3 PUFA, fibra, probióticos, antioxidantes, minerales, etc.). Estas sustancias se pueden adicionar de manera directa e intencionada o como constituyente de algunos ingredientes (extractos, harinas, concentrados, homogeneizados, etc.) empleados con distintos propósitos. La mayoría de tales ingredientes (habituales o no) son de origen vegetal (nuez, avena, soja, algas, trigo, girasol, romero, etc.), estando constituidos por combinaciones complejas de compuestos fitoquímicos bioactivos.

Condiciones de procesado, conservación y consumo

Diversos factores asociados a las condiciones de procesado, conservación y consumo pueden afectar de distinta manera a la presencia de compuestos bioactivos en los productos cárnicos. Tales cambios pueden suponer un incremento en la densidad de algunas sustancias, disminución de otras o incluso la formación de un grupo numeroso que, además de afectar a las propiedades sensoriales de los alimentos, pueden presentar efectos negativos para la salud. Este es el caso de nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas heterocíclicas, aminas biógenas, productos de la oxidación, etc. Adicionalmente, otros cambios pueden producir pérdida de biodisponibilidad de algunos compuestos bioactivos (taurina, carnosina, coenzima Q10). Por último también se pueden producir efectos beneficiosos como son por ejemplo los que suponen la generación de péptidos bioactivos (antihipertensivos, antioxidantes, antifatiga, etc.) o la formación de CLA.

Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los productos cárnicos. Tipos de pruebas y procedimientos para su sustanciación

La aplicación de las diversas estrategias previamente descritas ha dado lugar a una gran variedad de productos cárnicos^{31,35}, que en base a la presencia/ausencia de diversos compuestos bioactivos presentan potenciales beneficios para la salud o el bienestar del consumidor. Tales beneficios pueden ser comunicados al consumidor mediante *declaraciones nutricionales*, siempre y cuando dichos componentes (grasa, sodio, etc.), además de mostrar propiedades nutricionales beneficiosas se encuentre presente en las cantidades y condiciones descritas en la reglamentación. Complementariamente se puede comunicar una *declaración de propiedad saludable*, en el caso de que existan suficientes evidencias que

demuestren la relación entre el consumo del alimento y la salud. En Europa, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority-EFSA), es la entidad responsable de la evaluación de las pruebas científicas en las que basar una declaración de propiedades saludables, mientras que es la Comisión Europea la encargada de autorizar las diferentes declaraciones, siempre y cuando se basen en suficientes y adecuadas pruebas científicas y estas puedan ser fácilmente entendidas por los consumidores³⁶.

En el caso de algunas declaraciones de propiedades saludables, fundamentadas en pruebas científicas generalmente aceptadas, es posible admitir una relación de causa-efecto entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes, y el efecto declarado. Esto ha permitido a la Unión Europea establecer una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños³⁷. Desde finales de 2012, sólo aquellos alimentos y componentes de los mismos que estén incluidos en las Reglamentaciones 1924/2006³⁶ y 432/2012³⁷ están autorizadas a incluir declaraciones nutricionales y de propiedades saludables.

En el reglamento 432/2012³⁷, solo aparece una mención directa en relación con la carne. Se trata de una declaración de propiedad saludable autorizada para los alimentos que contengan al menos 50 g de carne por ración. Se basa en que su ingesta contribuye a mejorar la absorción de hierro cuando se consume con otros alimentos que contienen hierro no hemo (la forma en la que se encuentra en productos vegetales). Sin embargo, existe otra posibilidad de asignar este tipo de declaraciones a los productos cárnicos. El citado Reglamento 432/2012, incluye también una lista de declaraciones saludables (y las condiciones de aplicación) con referencia específica a la presencia de determinados nutrientes o sustancias, muchos de los cuales (ej. ácido alfa-linolénico, ácido docosaheptaenoico, calcio, fibra, sodio, ácido fólico, etc.) han sido considerados en procesos de reformulación de productos cárnicos^{31,38} (tabla I³⁹⁻⁵¹). Sin embargo, cuando la relación causa-efecto no ha sido convincentemente establecida, resulta imprescindible poner en práctica procedimientos para evaluar adecuadamente el efecto funcional (referido al mantenimiento o a la mejora de funciones o a una reducción del riesgo de enfermedad).

Para sustanciar una declaración de propiedades saludables se compila y evalúa la información procedente de estudios de diversos tipos (desde los estudios *in vitro* y en animales, hasta los estudios en humanos), que se suele clasificar según cuatro grados de evidencia: convincente, probable, posible e insuficiente⁵¹. Entre las pruebas insuficientes están las aportadas por los estudios *in vitro*, en animales, los estudios –con pocos sujetos y no controlados– en humanos y los epidemiológicos con resultados contradictorios. Sin embargo, los datos epidemiológicos con resultados consistentes y estudios en humanos con datos de laboratorio, si hay

plausibilidad biológica, se considerarían evidencias de una posible relación entre exposición y efecto⁵¹. En el caso de la carne y de los productos cárnicos, hay numerosos estudios observacionales en grandes grupos de población que han dado lugar a resultados consistentes^{10-16,20,52}, pero este tipo de estudios aportan evidencia de asociaciones entre ingesta y situaciones de salud/enfermedad, pero no de una posible relación causa y efecto. En la literatura científica están descritos ensayos de intervención en humanos, en grupos pequeños, en los que se han utilizado algunos, muy pocos, de los productos cárnicos potencialmente funcionales descritos en la bibliografía³¹. Ensayos de este tipo permitirían obtener un nivel de evidencia “probable” respecto a una declaración de propiedad saludable, a condición de que ese tipo de estudios estuviesen bien diseñados y diesen lugar a resultados consistentes.

En el caso de que el objetivo sea sustanciar una declaración de propiedades saludables en relación con la reducción de riesgo de enfermedad, es necesario incluir, entre las pruebas a evaluar, datos de estudios en humanos, y entre ellos, ensayos controlados y aleatorizados, que son los considerados como el patrón de oro, ya que aportan las pruebas más convincentes en el estudio de la relación entre exposición y efecto. Estos estudios tienen que tener un diseño, metodología y marcadores adecuados y son las pruebas más importantes para la confirmación de las declaraciones de propiedades saludables de un alimento o de alguno de sus componentes^{36,53}. Por tanto, al diseñar y desarrollar un producto cárnico potencialmente funcional, se deberían tener presentes algunos puntos clave como son el correcto enunciado de la hipótesis a investigar, la selección de sujetos, los métodos de manejo de los abandonos del estudio, la definición clara de los objetivos buscados, la selección de marcadores y el empleo de análisis estadísticos adecuados.

El objetivo del diseño y desarrollo de un producto cárnico debe estar identificado de forma clara, por tanto, puede ser conveniente establecerlo en base a una declaración predefinida, porque el saber lo que se busca, permite establecer la forma correcta de lograrlo. En la adecuada selección de los sujetos es crítica la correcta definición de los criterios de inclusión/exclusión y estos deberían ser una muestra representativa de la población a la que el alimento va dirigido. Los grupos de sujetos en estudio deben ser comparables en cuanto a los factores que puedan influir en la evolución de la enfermedad (ej. tabaco, sexo, edad, raza) o en el efecto del consumo del alimento. Los sujetos deben ser seguidos durante el tiempo de intervención e indicar el número y características de los sujetos que abandonan el estudio. Es esencial también la descripción de la intervención (protocolo, cantidad de componente bioactivo, duración de la intervención) y la correcta selección y utilización de marcadores, válidos y fiables, analítica y biológicamente validados. Finalmente, el uso de un apropiado análisis estadístico para el diseño del estudio y el tipo de indicadores utilizados^{54,55}.

Table I
Ejemplo de productos cárnicos desarrollados mediante estrategias tecnológicas con declaraciones nutricionales (Reglamento 1924/2006) y de propiedades saludables (Reglamento 432/2012) autorizadas

<i>Productos cárnicos reformulados</i>	<i>Declaración nutricional</i>	<i>Declaración saludable</i>	<i>Ref.</i>
Salchichas Patés	Alto contenido en grasas insaturadas	La sustitución de grasas saturadas por grasas insaturadas en la dieta contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo. El ácido oleico es una grasa insaturada.	39,40
Salchichas Paté	Fuente de ácidos grasos omega 3 (α -linolénico)	El ácido α -linolénico contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo.	39-41
Chorizo Salchicha Patés	Fuente de ácidos grasos omega 3 (EPA+DHA)	El ácido docosahexaenoico contribuye a mantener el funcionamiento normal del cerebro. Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico contribuyen al funcionamiento normal del corazón	39,40
Salchichas Chorizo	Alto contenido en proteína	Las proteínas contribuyen a conservar y aumentar la masa muscular, y al mantenimiento de los huesos en condiciones normales	42-44
Chorizo	Contenido reducido en sodio	Un menor consumo de sodio contribuye a mantener la tensión arterial normal	43
Hamburguesa Mortadela Salchichón	Fuente de ácido fólico	Los folatos contribuyen al crecimiento de los tejidos maternos durante el embarazo, a la síntesis normal de aminoácidos, a la formación normal de células sanguíneas, al metabolismo normal de la homocisteína, a la función psicológica normal, al funcionamiento normal del sistema inmunitario, al proceso de división celular, al metabolismo energético normal y ayudan a disminuir el cansancio y la fatiga.	45, 46
Hamburguesas Mortadela Chorizo	Fuente de calcio	El calcio contribuye a la coagulación sanguínea normal, al metabolismo energético normal, al funcionamiento normal de los músculos, de la neurotransmisión y de las enzimas digestivas. El calcio contribuye al proceso de división y diferenciación de las células y es necesario para el mantenimiento de los huesos y dientes en condiciones normales.	43,47, 48
Hamburguesa	Fuente de magnesio	El magnesio ayuda a disminuir el cansancio y la fatiga, contribuye al equilibrio electrolítico, al metabolismo energético normal, al funcionamiento normal de los músculos, etc.	49
Chorizo	Fuente de selenio	El selenio contribuye al mantenimiento del cabello y uñas en condiciones normales, al funcionamiento normal del sistema inmunitario, a la función tiroidea normal, a la protección de las células frente al daño oxidativo y a la espermatogénesis normal.	50
Chorizo	Fuente de yodo	El yodo contribuye a la función cognitiva normal, al metabolismo energético normal, al funcionamiento normal del sistema nervioso, al mantenimiento de la piel en condiciones normales a la producción normal de hormonas tiroideas y a la función tiroidea normal	50

Información en la bibliografía sobre los estudios de intervención en humanos con productos cárnicos potencialmente funcionales

A pesar del elevado número de productos cárnicos potencialmente funcionales que han sido desarrollados

utilizando mediante diversas estrategias, el efecto de su consumo en humanos ha sido evaluado en muy pocos casos y, en general, sin tener en cuenta los puntos claves mencionados anteriormente, según se ha podido comprobar al realizar una búsqueda en Web of Sciences® (palabras clave: carne, productos cárnicos, ali-

mentos funcionales, estudios de intervención, humanos, salud, enfermedad). En tal sentido en una reciente revisión³¹, se encontraron sólo 14 estudios, en cuatro de ellos se utilizaron carne y productos cárnicos potencialmente funcionales obtenidos mediante prácticas de producción animal y en el resto, se emplearon productos cárnicos obtenidos mediante estrategias tecnológicas (tabla II^{28-30,33,56-71}). Las modificaciones más frecuentemente llevadas a cabo eran las que afectan al contenido del perfil lipídico, y el objetivo, en la gran mayoría de los estudios, fue la reducción de la concentración de lípidos en sangre y la mejora de otros marcadores de enfermedad cardiovascular.

Los estudios en los que se utilizaron productos obtenidos mediante prácticas de producción animal estaban todos dirigidos a mejorar factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, algunos de los cuales tienen relevancia clínica (ej. colesterol, LDL-colesterol), mientras que otros factores están asociados con dicha enfermedad (ej. obesidad, estatus antioxidante).

Al estudiar la enfermedad cardiovascular, al igual que otras enfermedades crónicas, en el contexto de la relación dieta y salud/enfermedad, es importante recordar que esta es una relación compleja, ya que las enfermedades crónicas son multifactoriales, tanto en su origen como en su desarrollo. Son enfermedades que muestran largos periodos de desarrollo y los individuos difieren en susceptibilidad ante ellas. Por otra parte, hay que tener en cuenta que los alimentos no se ingieren de manera individual sino formando parte de dietas variadas. Por tanto, es necesario utilizar biomarcadores que evalúen el efecto del consumo de un alimento bajo unas determinadas condiciones. Idealmente, los biomarcadores aportarán información sobre la fase preclínica de la enfermedad en la cual la intervención dietética debería ser eficaz (ej. LDL-colesterol o la presión arterial en relación con la ECV), y por lo tanto, estos marcadores deberían ser evaluados en sujetos sin la enfermedad, pero en presencia de los factores de riesgo en estudio. Por ello, la selección de individuos “sanos” o de “normocolesterolemicos”, que se ha hecho en algunos estudios^{28,56,59}, en un amplio rango de edad (20-75 años), no puede ser considerada como una muestra representativa ya que lo que se va a evaluar en esos sujetos es una posible mejoría en los factores de riesgo de ECV, algo difícil de observar si se parte de concentraciones de colesterol o de otros marcadores que estén dentro del rango de normalidad.

Por otra parte, en los estudios de intervención publicados (tabla II), en muchas ocasiones no se indicaron los criterios de inclusión/exclusión de los sujetos (ej. respecto a las enfermedades crónicas, uso de suplementos o de fármacos) y esto va en detrimento del valor de los estudios, porque sería muy difícil poder compararlos con otros, ya que podrían existir factores de confusión cuyos datos no fueron recogidos o manejados adecuadamente como covariables en el análisis estadístico. Sin embargo, en muchos de estos estudios se encuentra información sobre las dietas y el estilo de vi-

da de los sujetos (ej. actividad física, tabaco). Otro aspecto muy importante en este tipo de estudios es el cálculo del tamaño de la muestra, el cual prácticamente no está documentado en ninguno de los artículos revisados y por tanto, es muy posible que los resultados obtenidos no tuviesen el suficiente poder estadístico para extrapolar cualquiera de los efectos observados a otras poblaciones similares.

En cuanto al diseño, en la mayoría de los estudios (tabla II) se utilizaron diseños cruzados o en paralelo. La elección de uno u otro depende fundamentalmente del objetivo de la investigación, ya que, si se compara más de un tipo de producto, es conveniente utilizar un estudio cruzado que permita una comparación en la que cada individuo actúa como su propio control. Sin embargo, también tiene aspectos adversos asociados con la mayor duración del ensayo y la posibilidad de que los resultados pueden estar influidos por el efecto aprendizaje⁵⁴.

Finalmente, respecto al tiempo de la intervención dietética con los productos cárnicos modificados, los estudios reseñados (tabla II) fueron de una duración adecuada para el objetivo perseguido, reducir factores de riesgo de ECV, ya que en todos ellos la duración del estudio fue superior a tres semanas, tiempo considerado como el mínimo necesario para valorar el efecto de una intervención con grasas saturadas sobre la concentración de LDL-colesterol⁷². Por otra parte, en casi todos los estudios consultados se tuvieron en cuenta otros importantes aspectos relativos a la calidad del estudio como es la aleatorización, el diseño controlado por placebo y el desarrollo de doble-ciego, hechos que facilitan un mayor grado de evidencia en la relación dieta/enfermedad en estudio.

Conclusiones

Actualmente existe una gran variedad de productos cárnicos potencialmente funcionales obtenidos mediante diversas estrategias de optimización de compuestos bioactivos. No obstante aún se pueden identificar amplias posibilidades de desarrollo a nivel de productos y compuestos bioactivos. Por diversas razones (aceptación, variedad, frecuencia de consumo, nivel de ingesta, etc.), la carne constituye una matriz adecuada para vehicular ingredientes funcionales a través de la dieta sin modificaciones de los hábitos dietéticos de los consumidores. Sin embargo, en los nuevos desarrollos, además de tomar en consideración aspectos tecnológicos, muy estrechamente relacionados con el tipo de matriz cárnica, habría que asegurar que los compuestos bioactivos se encuentren presentes en el alimento en una proporción tal que su ingestión proporcione una cantidad significativa de los mismos y que sean capaces de producir un determinado efecto fisiológico en el organismo. Esto plantea la necesidad llevar a cabo más estudios sobre la caracterización de los productos cárnicos potencialmente funcionales en cuanto a procesamiento, conservación y consumo.

Tabla II
Estudios de intervención en humanos utilizando carne y productos cárnicos (adaptada de Meat Sci., 2013)

Producto cárnico e ingrediente bioactivo	Objetivo y diseño del estudio	Sujetos	Marcadores clínicos	Resultados	Ref.
Carne y productos cárnicos obtenidos mediante prácticas de producción animal					
Productos con carne de cerdo enriquecidos en AGPI n-3 (1,3 gr-3/semana)	- Salud cardiovascular de los consumidores. - Estudio paralelo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (12 semanas).	Sanos N=33 (17H y 16M) 28-65 años	Composición e ácidos grasos en eritrocitos TG Tromboxano B2	Aumento del IDHA eritrocitaria 15% EPA sin cambios Disminución de TG 0,3% Tromboxanos en suero aumentan menos que en el grupo control	28
Carne de pollo enriquecida en selenio (800 g pollo/semana; 22 µg Se/día)	- Composición corporal y estatus antioxidante. - Estudio paralelo, doble ciego (10 semanas).	Normo y sobrepeso. N=24 20-45 años	- estatus antioxidante (Se, actividad glutatión peroxidasa) - estatus inflamatorio (homocisteína, ácido úrico, proteína C reactiva) - lípidos, glucosa e insulina.	- reducción peso corporal. - mejora de la composición corporal. - sin efecto sobre los biomarcadores antioxidantes e inflamatorios.	30
Carne de pollo enriquecida con AGPI n-3 (160 g pollo/día, 160 g AGPI n-3/día)	- Concentraciones de lípidos en sangre. - Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (4 semanas).	Sanos N=46 (11H, 35 M) 20-29 años	- colesterol (total, LDL, HDL) y TG. - ácidos grasos fosfolípidicos. - presión arterial - proteína C reactiva - peso corporal	- EPA y AA/EPA aumentan en los fosfolípidos séricos. - DHA disminuye. - no hay diferencia en otros marcadores, peso corporal o presión arterial.	29
Carne de vacuno, con elevado contenido en AGMI y bajo contenido en AGS. a) AGMI bajo; b) AGMI alto. (114 g carne picada, 5 veces/semana)	- Concentraciones de colesterol- HDL y diámetro de partículas LDL. - Estudio cruzado, aleatorizado (5 semanas/tipo dieta)	Normocolesterolemia N=27 (H) 23-60 años.	- lipoproteínas en plasma. VLDL, LDL y HDL-colesterol. - diámetro de las lipoproteínas HDL ₂ , HDL ₃ y LDL. - insulinemia y glucemia.	- Ambas intervenciones disminuyeron la insulina en plasma y los diámetros de partícula de HDL ₂ y HDL ₃ , y aumentaron los 180 y 204 (n=6) en plasma respecto a la basal. - la intervención con AGMI elevados provocó un aumento en la concentración de colesterol-HDL respecto a basal.	56
Productos cárnicos reformulados					
Productos cárnicos (diversos embutidos) enriquecidos con AGPI n-3	- AGPI n-3 en la ingesta, en sangre y en las proporciones tisulares. - Intervención dietética (4 semanas)	Sanos N=16 (H) 39 ± 4,5 años	- ingesta dietética. - ácidos grasos fosfolípidicos en plasma, plaquetas y células mononucleares.	- Aumento de la ingesta dietética de ALA, EPA y DHA, y disminución de LA. - Aumento de las proporciones de EPA y DHA en el grupo de fosfolípidos.	57
Salchichas tipo Frankfurt y pañés: a) con grasa reducida (GR) b) con grasa reducida y enriquecidos en n-3 (n-3GR) c) con grasa normal (GN). (200 g salchichas y 250 g pañés/semana; GR aportan 2g AG n-3/día, 1,5g de los cuales son ALA y aprox. 0,4g EPA+DHA)	- lípidos, lipoproteínas, ratios aterogénicos, LDL oxidadas y presión arterial. - Estudio cruzado, no aleatorizado, controlado con placebo (4 semanas/ período).	Sobrepeso u obesidad, hipercolesterolemia media. N=22 44 ± 12 años	- colesterol (total, HDL, LDL). - LDL oxidadas. - presión arterial.	- los productos n-3GR y GN provocaron una disminución en el colesterol LDL, las LDL oxidadas y la relación LDL-col/HDL-col (12%, 17% t11% respectivamente). - los productos GR respecto a aquellos con GN provocaron una disminución de un 15% en la oxidación de las LDL.	58

Tabla II (cont.)
Estudios de intervención en humanos utilizando carne y productos cárnicos (adaptada de Meat Sci., 2013)

Producto cárnico e ingrediente bioactivo	Objetivo y diseño del estudio	Sujetos	Marcadores diana	Resultados	Ref.
Salchichas con probióticos (<i>Lactobacillus paracasei</i> LTH 2579) (50g salchichas/día)	- Lípidos, sanguíneos y parámetros inmunológicos. - Estudio controlado con placebo (5 semanas)	Sanos N = 20 (10 H, 10 M) 22-45 años	- colesterol (total, LDL, HDL) - TG - anticuerpos frente a la LDL oxidada. - parámetros inmunológicos.	- sin efecto sobre las fracciones de colesterol y los TG. - mejora del sistema inmunitario (mayor título de anticuerpos frente a la oxidación de las LDL).	59
Patés enriquecidos con hierro (sulfato ferroso y pirifosfato férrico encapsulado en liposomas, con o sin adición del pigmento AproRED) (19 mg hierro/día)	- Efecto de las diversas formas químicas sobre la biodisponibilidad del hierro. - Estudio de biodisponibilidad, cruzado, doble ciego, aleatorizado (6 horas)	Mujeres con bajas reservas de hierro. N = 17 (M) 21-25 años	- hierro sérico	- aumento de las concentraciones séricas de hierro.	33
Productos cárnicos bajos en grasa enriquecidos con esteroides vegetales (1,25 o 2,50 g/día).	- Reducción del colesterol total y del LDL-colesterol. - Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (5 semanas)	Hipercolesterolemia media o elevada. N = 78 25-75 años	- Colesterol total, LDL-colesterol, ratio HDL/LDL-colesterol.	- disminución del 8% colesterol y 13% de LDL-colesterol. - la dosis menor con efecto reductor de colesterolemia: 0,9 g/día.	60
Carne picada con esteroides de soja (2,7 g/porción de carne)	- lípidos y lipoproteínas plasmáticas. - Estudio triple ciego, aleatorizado y controlado con placebo (4 semanas).	Hipercolesterolemia media o elevada. N = 34 (H)		- Disminución del colesterol total y del LDL-colesterol (14,6%). - Sin cambios en el tamaño de las partículas de LDL.	61
Productos cárnicos enriquecidos con esteroides vegetales no esterificados y con minerales y bajos en grasas y sal (1,2 o 2,1 g/día)	- lípidos séricos y presión arterial. - Estudio simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo (3 semanas).	Colesterolemia media o elevada. N = 21 30-65 años	- colesterol - TG - presión arterial	- Disminución del colesterol total (cuando la ingesta de esteroides es de 2,1 g/día). - Sin efecto sobre la presión arterial.	62 63
Carne de vacuno y salchichas restructurados y enriquecidos con nueces (aprox. 20%) (136 g nueces/semana, aportados por 600 g carne/semana y 80 g salchichas/semana).	- Reducción de biomarcadores de enfermedad cardiovascular. - Estudio cruzado, de biodisponibilidad a dosis única (g-tocoferol) (1 día) - Estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo (5 semanas)	Colesterolemia media a elevada y sobrepeso. N = 25 45-70 años	- colesterol (total, HDL y LDL), TG, homocisteína, vitaminas B ₆ y B ₁₂ , ácido fólico, HDL/LDL y test de función plaquetaria. - Agregación plaquetaria, tromboxano A ₂ , procalcitonina I ₂ , ratio trombotético (TXB ₂ /6-ceto-PGF α) - quimiocitos y moléculas de adhesión de monocitos (VCAM, ICAM, LTBA) - enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GR, GP, AE, PON-1), GSH y GSH/(GSH + GSSG)	- aumento del g-tocoferol sérico (marcador de exposición). - disminución de colesterol total (4,5% respecto basal y 3% respecto a producidos sin nuez). - Mejora estatus trombotético. - Respuesta dietética dependiente de polimorfismos de PON-1 y ApoA4. - Disminución de quimiocitos y moléculas de adhesión. - Mejora estatus antioxidante.	64 65,66
Procedido, almacenamiento y consumo Dieta rica en carne vs vegetariana 1) carne roja fresca vs dieta vegetariana 2) carne roja preservada con nitratos vs dieta vegetariana. 420 g/día (H), 366 g/día (M)	- Disminución del riesgo de cáncer colorectal (mediante estimulación de la nitrosación y efecto sobre daño en DNA). - Estudio cruzado, aleatorizado (14 días/periodo)	Sanos N = 12 (periodo 1) N = 16 (periodo 2) 20-85 años	- ARN-m de glicoproteína P, CVPIA, CYP13A (biopsia duodenal).	- la carne preservada con nitrato tiene el mismo efecto que la carne fresca sobre la nitrosación endógena pero muestra un aumento en el dato oxidativo al DNA.	71

Marcadores analizados en suero cuando no se indica otra matriz. H: hombres; M: mujeres. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; AA = ácido araquidónico; SOD = superóxido dismutasa; CAT = catalasa; CR = creatinina; GP = glicoproteína; AE = arilésterasa; PON-1 = paraoxonasa; GSH = glutatión reducido; GSSG = glutatión oxidado. A.GPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados.

Aunque determinadas declaraciones de propiedades saludables pueden establecerse en base a pruebas científicas ampliamente aceptadas (ej. declaración de propiedades saludables para alimentos que contengan carne, en base a su contenido en hierro), la comprobación de los posibles efectos funcionales derivados del consumo de alimentos para los que todavía no haya datos que permitan determinar una relación causa-efecto o que estos sean insuficientes, supone un reto importante. Hasta ahora los estudios de intervención en humanos realizados sobre productos cárnicos diseñados como potencialmente funcionales, son muy escasos y muestran una gran variabilidad en cuanto a definición de objetivos, caracterización de sujetos y selección de marcadores. Tales estudios se han centrado en la valoración de marcadores de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (varios son comunes a otras enfermedades crónicas), algunos de los cuales son de relevancia clínica, aunque otros necesitan todavía validación metodológica y/o biológica. Este tipo de estudios, de los cuales el mejor modelo es el ensayo aleatorizado y controlado, son costosos y hay que asumir que no siempre pueden ser compensados con datos suficientemente robustos que permitan obtener una declaración de propiedades saludables (ej. reducción de riesgo de enfermedad).

Por todo ello, se requiere un esfuerzo adicional para valorar la “funcionalidad” de los productos cárnicos potencialmente funcionales mediante estudios de intervención en humanos con adecuados diseños y metodologías que incluyan una correcta selección de sujetos y de marcadores (de función y de riesgo), así como unos objetivos que sean relevantes en el contexto de las enfermedades crónicas más prevalentes, en las cuales una intervención dietética con determinados productos pudiera permitir una reducción de riesgo o una mejora de la calidad de vida.

Agradecimientos

Al proyecto AGL 2011-29644-C02-01, Ministerio de Economía y Competitividad, España.

Este artículo está basado en una ponencia presentada en el 59th International Congress of Meat Science and Technology (ICOMsT), Estambul (Turquía), agosto de 2013.

Referencias

- Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concept of functional foods in Europe. Consensus document. *Brit J Nutr* 1999; 81: S1-S27.
- WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva. 2003
- Kushi LH, Byers T, Doyle C, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 254-81.
- WCFR. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR; Washington, DC. 2007.
- Reedy J, Krebs-Smith SM. A comparison of food-based recommendations and nutrient values of three food guides: USDA's MyPyramid, NHLBI's Dietary Approaches to Stop Hypertension Eating Plan, and Harvard's Healthy Eating Pyramid. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 522-8.
- Howlett J. Functional foods from science to health and claims. ILSI Europe Concise monograph series. ILSI Press, Washington, DC. 2008.
- Ashwell M. Concepts of Functional Foods. ILSI - International Life Sciences Institute, Brussels. 2002.
- Biesalski HK. Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: S2-11.
- Jiménez Colmenero F, Herrero A, Cofrades S, Ruiz-Capillas C. Meat and functional foods. En Y H Hui (Ed.). *Handbook of meat and meat processing*. (2nd ed.). (pp. 225-248). Boca Raton: CRC Press. Taylor & Francis Group. 2012.
- McAfee AJ, McSorley EM, Cuskelly GJ, Moss BW, Wallace J M W, Bonham MP, Fearon AM. Red meat consumption: An overview of the risks and benefits. *Meat Sci* 2010; 84: 1-13.
- Wyness L, Weichselbaum E, O'Connor A, Williams EB, Benelam B, Riley H, Stanner S. Red meat in the diet: an update. *Nutr Bull* 2011; 36: 34-77.
- McNeill S, Van Elswyk ME. Red meat in global nutrition. *Meat Sci* 2013; 92: 166-73.
- Demeyer D, Honikel K, De Smet S. The World Cancer Research Fund report 2007: A challenge for the meat processing industry. *Meat Sci* 2008; 80: 953-9.
- Ferguson LR. Meat and cancer. *Meat Sci* 2010; 84: 308-13.
- Corpet DE. Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Sci* 2011; 89: 310-6.
- Schöenfeldt HC, Gibson N. Changes in the nutrient quality of meat in an obesity context. *Meat Sci* 2008; 80: 20-7.
- Williamson CS, Foster RK, Stanner SAY, Buttriss JL. Red meat in the diet. *Nutr Bull* 2005; 30: 323-55.
- Arhara K. Strategies for designing novel functional meat products. *Meat Sci* 2006; 74: 219-29.
- Arhara K, Ohata M. Functional meat products. In F. Toldrá (Ed). *Handbook of Meat Processing*. (pp. 423-439). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell. 2010
- Biesalski HK. Meat as a component of a healthy diet – are there any risks or benefits if meat is avoided in the diet? *Meat Sci* 2005; 70: 509-24.
- Williams PG. Nutritional composition of red meat. *Nutr & Diets* 2007; 64: S113-9.
- Khan MI, Arshad MS, Anjum FM, Sameen A, Aneeq-ur-Rehman, Gill WT. Meat as a functional food with special reference to probiotic sausages. *Food Res Int* 2011; 44: 3125-33.
- Arihara K. Functional foods. In Jensen W, Devine C, Dikeman M (Eds). *Encyclopaedia of Meat Sciences*. Vol 1. (pp. 492-499) London, UK: Elsevier Science Ltd. 2004.
- Hasler CM, Bloch AS, Thomson CA, Enrione E, Manning C. Position of the American Dietetic Association: Functional Foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 814-26.
- Ruxton CHS, Derbyshire E, Pickard RS. Micronutrient challenges across the age spectrum: Is there a role for red meat? *Nutr Bull* 2012; 38: 178-90.
- Wang YW, Jones PJH. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Internat J Obes* 2004; 28: 941-55
- Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPoint K, McIntosh M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *J Nutr Biochem* 2010; 21 (3): 171-9.
- Coates AM, Sioutis S, Buckley JD, Howe PRC. Regular consumption of n-3 fatty acid-enriched pork modifies cardiovascular risk factors. *Br J Nutr* 2009; 101: 592-7.
- Haug A, Nyquist NF, Mosti TJ, Andersen M, Hostmark AT. Increased EPA levels in serum phospholipids of humans after

- four weeks daily ingestion of one portion chicken fed linseed and rapeseed oil. *Lipid in Health & Disease* 2012; 11: 104.
30. Navas-Carretero S, Cuervo M, Abete I, Zulet MA, Martínez JA. Frequent consumption of selenium-enriched chicken meat by adults causes weight loss and maintains their antioxidant status. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143: 8-19.
 31. Olmedilla-Alonso B, Jimenez-Colmenero F, Sánchez-Muniz F. Development and assessment of healthy properties of meat and meat products designed as functional foods. *Meat Sci* 2013; 95: 919-30.
 32. Selgas MD, Salazar MP, García ML. Usefulness of calcium lactate, citrate and gluconate for calcium enrichment of dry fermented sausages. *Meat Sci* 2009; 82: 478-80.
 33. Navas-Carretero S, Pérez-Granados AM, Sarriá B, Vaquero MP. Iron absorption from meat pâté fortified with ferric pyrophosphate in iron-deficient women. *Nutrition* 2009; 25: 20-4.
 34. García Iñiguez de Ciriano M, Larequi E, Rehecho S, Calvo MI, Caverro RY, Navarro I, Astiasarán I, Ansorena D. Selenium, iodine, ω -3 PUFA and natural antioxidant from *Melissa officinalis* L.: a combination of components for healthier dry fermented sausages formulation. *Meat Sci* 2010; 85: 274-9.
 35. Jiménez-Colmenero F. Meat based functional foods. In Y. H. Hui et al. (Eds.). *Handbook of Food Products Manufacturing* (pp. 989-1015). New Jersey: John Wiley & Son, Inc. 2007.
 36. Regulation EU 1924/2006. No 1924/2006 of the European parliament and of the council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*, L 404, 9-25.
 37. Regulation EU 432/2012. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Official Journal of the European Union*, L136, 1-40
 38. Jiménez-Colmenero F, Herrero A, Cofrades S, Ruiz-Capillas C. Meat and functional foods. In Y. H. Hui (Ed.). *Handbook of meat and meat processing*. (2nd ed.). (pp. 225-248). Boca Raton: CRC Press. Taylor & Francis Group. 2012.
 39. Delgado-Pando G, Cofrades S, Ruiz-Capillas C, Jiménez-Colmenero F. Healthier lipid combination as functional ingredient influencing sensory and technological properties of low-fat frankfurters. *Eur J Lip Sci Tech* 2010; 112: 859-70.
 40. Delgado-Pando G, Cofrades S, Rodríguez-Salas L, Jiménez-Colmenero F. A healthier oil combination and konjac gel as functional ingredients in low-fat pork liver pâté. *Meat Sci* 2011; 88: 241-8.
 41. García Iñiguez de Ciriano M, García-Herreros C, Larequi E, Valencia I, Ansorena D, Astiasarán I. Use of natural antioxidants from lyophilized water extracts of *Borago officinalis* in dry fermented sausages enriched in ω -3 PUFA. *Meat Sci* 2009; 83: 271-7.
 42. Valencia I, O'Grady M, Ansorena D, Astiasarán I, Kerry JP. Enhancement of the nutritional status and quality of fresh pork sausages following the addition of linseed oil, fish oil and natural antioxidants. *Meat Sci* 2008; 80: 1046-54.
 43. García Iñiguez de Ciriano M, Berasategi I, Navarro-Blasco I, Astiasarán I, Ansorena D. Reduction of sodium and increment of calcium and ω -3 PUFA in dry fermented sausages: effects on the mineral content, lipid profile and sensory quality. *J Sci Food Agric* 2013; 93: 876-81.
 44. Jiménez-Colmenero F, Triki M, Herrero AM, Rodríguez-Salas L, Ruiz-Capillas C. Healthy oil combination stabilized in a konjac matrix as pork fat replacement in low-fat, PUFA-enriched, dry fermented sausages. *LWT-Food Sci Tech* 213; 51: 158-63.
 45. Galán I, García ML, Selgas MD. Effects of irradiation on hamburgers enriched with folic acid. *Meat Sci* 2010; 84: 437-43.
 46. Galán I, García ML, Selgas MD. Irradiation is useful for manufacturing ready-to-eat cooked meat products enriched with folic acid. *Meat Sci* 2011; 87: 330-5.
 47. Soto AM, Galán I, Gámez MC, García ML, Selgas MD. Sensory properties of fresh meat products enriched with calcium. Proceeding of the Fourth European Conference on Sensory and Consumer Research. 5-8 September, P1.039. Pp. 1. Vitoria-Gasteiz, España, 2010.
 48. Soto AM, Galán I, Gámez MC, García ML, Selgas MD. Cooked meat products enriched with calcium. Proceedings 57th ICOMST International Congress of Meat Science and Technology. 7-12 August Com. P396. Pp. 1-4. Gante. Bélgica. 2011.
 49. López-López I, Cofrades S, Solas MT, Jiménez-Colmenero F. Frozen storage characteristics of low-salt and reduced-fat beef patties as affected by Wakame addition and replacing pork backfat with olive oil-in-water emulsion. *Food Res Internat* 2010; 43: 1244-54.
 50. García Iñiguez de Ciriano M, Larequi E, Rehecho S, Calvo MI, Caverro RY, Navarro I, Astiasarán I, Ansorena D. Selenium, iodine, ω -3 PUFA and natural antioxidant from *Melissa officinalis* L.: a combination of components for healthier dry fermented sausages formulation. *Meat Sci* 2010; 85: 274-9.
 51. Biesalski HK, Agget PJ, Anton A, Bernstein PS, Blumberg J, Heaney RP, Henry J, Nolan JM, Richardson DP, van Ommen B, Witkam RF, Rijkers GT, Zöllner I. 26th Hohenheim Consensus Conference, September 11, 2010 Scientific substantiation of health claims: evidence-based nutrition. *Nutrition* 2011; 27: S1-20.
 52. Pan A, Sun Q, Berstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012; 172: 555-63.
 53. Reglamento CE 353/2008 n° 353/2008 por el que se establecen normas de desarrollo para las solicitudes de autorización de declaraciones de propiedades saludables con arreglo al artículo 15 del Reglamento (CE) n° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo.
 54. Aggett P, Antoine J-M, de Vries J, Gallagher A, Hendriks H, Kozianowski G, Meijer G, Richardson D, Rondeau V, Tweedie G, Welch R, Wittwer J. Beyond passclaim- Guidance to substantiate health claims on foods. ILSI Europe Report Series. K. Yates (Ed.). 2010.
 55. USDA/HHS Commitment to Evidence-Based Process. <http://www.nel.gov/default.cfm?library=DGAC> Acceso: 13 septiembre 2013.
 56. Gilmore LA, Walzem RL, Crouse SF, Smith DR, Adams TH, Vaidyanathan V, Cao X, Smith SB. Consumption of high-oleic acid ground beef increases HDL-cholesterol concentration but both high- and low-oleic acid ground beef decrease HDL particle diameter in normocholesterolemic men. *J Nutr* 2011; 141: 1188-94.
 57. Metcalf RG, James MJ, Mantzioris E, Cleland LG. A practical approach to increasing intakes of n-3 polyunsaturated fatty acids: use of novel foods enriched with n-3 fats. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1605-12.
 58. Delgado-Pando G, Celada P, Sánchez-Muniz FJ, Jiménez-Colmenero F, Olmedilla-Alonso B. Effects of improved fat content of frankfurters and pâtés on lipid and lipoprotein profile of volunteers at increased cardiovascular risk. A placebo controlled study. *Eur J Nutr* 2013; 53 (1): 83-93.
 59. Jahreis G, Vogelsang H, Kiessling G, Schubert R, Bunte C, Hammes WP. Influence of probiotic sausage (*Lactobacillus paracasei*) on blood lipids and immunological parameters of healthy volunteers. *Food Res Internat* 2002; 35: 133-8.
 60. Tikkanen MJ, Höglström P, Tuomilehto J, Keinänen-Kiukkaaniemi, Sundvall J, Karpunen H. Effect of a diet based on low-fat foods enriched with nonesterified plant sterols and mineral nutrients on serum cholesterol. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1157-62.
 61. Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, Arndt B, Rainwater DL, Stewart J, Alekel DL. A single daily dose of soy bean phytoosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 57-64.
 62. Tapola NS, Lyyra ML, Karvonen HM, Uusitupa MI, Sarkkinen ES. The effect of meat products enriched with plant sterols and minerals on serum lipids and blood pressure. *Internat J Food Sci Nutr* 2004; 55: 389-97.
 63. Olmedilla-Alonso B, Granado-Lorencio F, Herrero-Barbudo C, Blanco-Navarro I, Blázquez-García S, Pérez-Sacristán B.

- Consumption of restructured products with added walnuts has a cholesterol-lowering effect in subjects at high cardiovascular risk: a randomised, crossover, placebo-controlled study. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 342-8.
64. Jiménez-Colmenero F, Sanchez-Muniz F, Olmedilla-Alonso B. Design and development of meat-based functional foods with walnut: Technological, nutritional and health impact. *Food Chem* 2010; 123: 959-67.
 65. Canales A, Bastida S, Librelotto J, Nus M, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Platelet aggregation, eicosanoid production and thrombogenic ratio in individuals at high risk consuming walnut-enriched meat. A cross-over, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 102: 134-41.
 66. Canales A, Benedí J, Bastida S, Corella D, Guillen M, Librelotto J, Nus M, Sánchez-Muniz FJ. The effect of consuming meat enriched in walnut paste on platelet aggregation and thrombogenesis varies in volunteers with different apolipoprotein A4 genotype. *Nutr Hosp* 2010; 25: 746-54.
 67. Canales A, Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Librelotto J, Nus M, Corella MD, Guillén M, Benedí J. Effect of walnut-enriched meat on the relationship between VCAM, ICAM, and LTB4 levels and PON-1 activity in ApoA4 360 and PON-1 allele carriers at increased cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 703-10.
 68. Canales A, Benedí J, Nus M, Librelotto J, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz F. J. Effect of walnut-enriched restructured meat in the antioxidant status of overweight/obese senior subjects with at least one extra CHD-risk factor. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 225-32.
 69. Nus M, Frances F, Librelotto J, Canales A, Corella D, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz FJ. Arylesterase activity and antioxidant status depend on PON1-Q192R and PON1-L55M polymorphisms in subjects at increased cardiovascular disease consuming a walnut-enriched meat. *J Nutr* 2007; 137: 1783-8.
 70. Sánchez-Muniz FJ, Canales A, Nus M, Bastida S, Guillen M, Corella D, Olmedilla-Alonso B, Granado-Lorencio F, Benedí J. The antioxidant status response to low fat- and walnut paste enriched-meat differs in volunteers at high cardiovascular risk carrying different PON-1 polymorphisms. *J Am Coll Nutr* 2012; 31: 194-205.
 71. Joosen AM, Kuhnle GG, Aspinall SM, Barrow TM, Lecommandeur E, Azqueta A, Collins AR, Bingham SA. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1402-7.
 72. Kris-Ehterton PM, Dietschy J. Design criteria for studies examining individual fatty acid effects on cardiovascular disease risk factors: human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1590S-6S.



Artículo especial

INFORNUT® Process; improves accessibility to diagnosis and nutritional support for the malnourished hospitalized patient; impact on management indicators; two-year assessment

Juan Luis Villalobos Gámez^{1,3}, Cristina González Pérez³, José Manuel García-Almeida^{1,2,4}, Alfonso Martínez Reina⁵, José del Río Mata⁶, Efrén Márquez Fernández³, Rosalía Rioja Vázquez^{1,2,4}, Joaquín Barranco Pérez⁶, Alfredo Enguix Armada^{2,7}, Luis Miguel Rodríguez García^{2,8}, Olga Bernal Losada⁴, Diego Osorio Fernández^{2,9}, Alfredo Mínguez Mañanes^{2,10}, Carlos Lara Ramos³, Laila Dani³, Antonio Vallejo Báez^{2,11}, Jesús Martínez Martín¹², José Manuel Fernández Ovies³, Francisco Javier Tinahones Madueño⁵ and Joaquín Fernández-Crehuet Navajas¹³

¹Nutritional Support Team. ²Nutrition Committee. ³Hospital Pharmacy / Nutrition Section. ⁴Endocrinology and Nutrition. ⁵Clinical Documentation. ⁶Information Systems. ⁷Laboratories. ⁸Internal Medicine. ⁹General Surgery. ¹⁰Anesthesiology / Reanimation. ¹¹Intensive Care Medicine. ¹²Financial Control. ¹³Preventive Medicine. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Virgen de la Victoria University Hospital). Complejo Hospitalario de Málaga (Hospital Complex of Malaga). Spain.

Abstract

Introduction: The high prevalence of disease-related hospital malnutrition justifies the need for screening tools and early detection in patients at risk for malnutrition, followed by an assessment targeted towards diagnosis and treatment. At the same time there is clear undercoding of malnutrition diagnoses and the procedures to correct it

Objectives: To describe the INFORNUT program/process and its development as an information system. To quantify performance in its different phases. To cite other tools used as a coding source. To calculate the coding rates for malnutrition diagnoses and related procedures. To show the relationship to Mean Stay, Mortality Rate and Urgent Readmission; as well as to quantify its impact on the hospital Complexity Index and its effect on the justification of Hospitalization Costs.

Material and methods: The INFORNUT® process is based on an automated screening program of systematic detection and early identification of malnourished patients on hospital admission, as well as their assessment, diagnoses, documentation and reporting. Of total readmissions with stays longer than three days incurred in 2008 and 2010, we recorded patients who underwent analytical screening with an alert for a medium or high risk of malnutrition, as well as the subgroup of patients in whom we were able to administer the complete INFORNUT® process, generating a report for each.

PROCESO INFORNUT®; MEJORA DE LA ACCESIBILIDAD DEL PACIENTE HOSPITALIZADO DESNUTRIDO A SU DIAGNÓSTICO Y SOPORTE NUTRICIONAL; REPERCUSIÓN EN INDICADORES DE GESTIÓN; DOS AÑOS DE EVALUACIÓN

Resumen

Introducción: La alta prevalencia de desnutrición hospitalaria relacionada con la enfermedad justifica la necesidad de herramientas de cribado y detección precoz de los pacientes en riesgo de desnutrición, seguido de una valoración encaminada a su diagnóstico y tratamiento. Existe asimismo una manifiesta infracodificación de los diagnósticos de desnutrición y los procedimientos para revertirla.

Objetivos: Describir el programa/proceso INFORNUT® y su desarrollo como sistema de información. Cuantificar el rendimiento en sus diferentes fases. Citar otras herramientas utilizadas como fuente de codificación. Calcular las tasas de codificación de diagnósticos de desnutrición y procedimientos relacionados. Mostrar su relación con Estancia Media, Tasas de Mortalidad y Reingreso urgente; así como cuantificar su impacto en el Índice de Complejidad hospitalario y su efecto en justificación de Costes de Hospitalización.

Material y métodos: El proceso INFORNUT® se basa en un programa de cribado automatizado de detección sistemática e identificación precoz de pacientes desnutridos al ingreso hospitalario, así como de su valoración, diagnóstico, documentación e informe. Sobre el total de ingresos con estancias mayores de tres días habidos en los años 2008 y 2010, se contabilizaron pacientes objeto de cribado analítico con alerta de riesgo medio o alto de desnutrición, así como el subgrupo de pacientes a los que se les pudo completar en su totalidad el proceso INFORNUT® llegando al informe por paciente. Se citan otras fuentes documentales de codificación. Del Conjunto Mínimo de la Ba-

Correspondence: Juan Luis Villalobos Gámez.
Hospital Virgen de la Victoria.
Servicio de Farmacia. Sección de Nutrición.
Campus Universitario de Teatinos.
29010 Málaga.
E-mail: juanluisvillalobos@gmail.com

Recibido: 3-IV-2014.
Aceptado: 23-IV-2014.

Other documentary coding sources are cited. From the Minimum Basic Data Set, codes defined in the SEDOM-SENPE consensus were analyzed. The data were processed with the Alcor-DRG program. Rates in % of discharges for 2009 and 2010 of diagnoses of malnutrition, procedure and procedures-related diagnoses were calculated. These rates were compared with the mean rates in Andalusia. The contribution of these codes to the Complexity Index was estimated and, from the cost accounting data, the fraction of the hospitalization cost seen as justified by this activity was estimated.

Results: Results are summarized for both study years. With respect to process performance, more than 3,600 patients per year (30% of admissions with a stay > 3 days) underwent analytical screening. Half of these patients were at medium or high risk and a nutritional assessment using INFORNUT® was completed for 55% of them, generating approximately 1,000 reports/year. Our coding rates exceeded the mean rates in Andalusia, being 3.5 times higher for diagnoses (35%); 2.5 times higher for procedures (50%) and five times the rate of procedure-related diagnoses in the same patient (25%). The Mean Stay of patients coded with malnutrition at discharge was 31.7 days, compared to 9.5 for the overall hospital stay. The Mortality Rate for the same patients (21.8%) was almost five times higher than the mean and Urgent Readmissions (5.5%) were 1.9 times higher. The impact of this coding on the hospital Complexity Index was four hundredths (from 2.08 to 2.12 in 2009 and 2.15 to 2.19 in 2010). This translates into a hospitalization cost justification of 2,000,000€; five to six times the cost of artificial nutrition.

Conclusions: The process facilitated access to the diagnosis of malnutrition and to understanding the risk of developing it, as well as to the prescription of procedures and/or supplements to correct it. The interdisciplinary team coordination, the participatory process and the tools used improved coding rates to give results far above the Andalusian mean. These results help to upwardly adjust the hospital Complexity Index or Case Mix-, as well as to explain hospitalization costs.

(Nutr Hosp. 2014;29:1210-1223)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7486

Key words: *Disease-related malnutrition. Nutritional screening. Hospital costs. Diagnostic-related group. Mean Complexity or Complexity Index.*

Introduction

Hospital malnutrition is a common problem in patients admitted to hospital. Values of hospital malnutrition range between 10% and 85% depending on the type of patients studied (elderly, children, medical, surgical, oncology, etc.), the category of hospital to which they are admitted, and the nutritional assessment markers used for patient evaluation. There is consensus that the prevalence of disease-related malnutrition ranges from 20 to 50%¹⁻⁶. When nutritional status is deficient, recovery is delayed, hospital stays are pro-

longed and readmission rates increase, negatively affecting health care costs.^{7,8}

Resultados: Resumimos aquí un resultado para ambos años estudiados. En cuanto al rendimiento del proceso, más de 3.600 pacientes por año (30% de los ingresos con estancia > 3 días) fueron objeto de cribado analítico. La mitad de ellos resultaron de riesgo medio o alto, de los cuales al 55 % se les completó una valoración nutricional mediante INFORNUT®, obteniéndose unos 1.000 informes/año. Nuestras tasas de codificación superaron a las tasas medias de Andalucía, siendo 3,5 veces superior en diagnósticos (35 %); 2,5 veces en procedimientos (50 %) y quintuplicando la tasa de diagnósticos asociados a procedimientos en el mismo paciente (25 %). La Estancia Media de los pacientes codificados al alta de desnutrición fue de 31,7 días, frente a los 9,5 de global hospitalaria. La Tasa de Mortalidad para los mismos (21,8 %) fue casi cinco veces superior a la media y la de Reingresos “urgentes” (5,5 %) resultó 1,9 veces superior. El impacto de dicha codificación en el Índice de Complejidad hospitalario fue de cuatro centésimas (de 2,08 a 2,12 en 2009 y de 2,15 a 2,19 en 2010). Esto se traduce en una justificación de costes de hospitalización por 2.000.000 €; cinco a seis veces el coste de la nutrición artificial.

Conclusiones: El proceso ha facilitado el acceso al diagnóstico de la desnutrición o al conocimiento del riesgo de padecerla, así como a la prescripción de los procedimientos y/o suplementos para remediarla. La coordinación interdisciplinaria del equipo, lo participativo del proceso y las herramientas utilizadas mejoran las tasas de codificación hasta resultados muy por encima de la media andaluza. Estos resultados contribuyen a ajustar al alza el IC hospitalario, así como a la justificación de costes de hospitalización.

(Nutr Hosp. 2014;29:1210-1223)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7486

Palabras clave: *Desnutrición relacionada con la enfermedad. Cribado nutricional. Costes hospitalarios. Grupo relacionado con el diagnóstico. Complejidad media o Índice de Complejidad.*

longed and readmission rates increase, negatively affecting health care costs.^{7,8}

In developed countries the problem of malnutrition particularly affects hospitalized persons. As early as 1994 the high prevalence of malnutrition (40%) and the poor documentation of nutritional information in medical records was made evident, with coding at less than 50% in malnourished patients.⁹

Pérez de la Cruz et al.¹⁰ found a malnutrition prevalence of 0.3% using only anthropometric measurements, and 13.4% considering body mass index. When analyzing biochemical markers, the rate rose to 65.7%.

There was an increase in corresponding costs in relation to duration of hospital stay (68.04% higher in malnourished patients than in normally nourished patients). The same authors studied the relationship of malnutrition on admission to mean stay (MS) and premature readmission rates (RR), finding an increase of 2.7 days in MS.¹¹

The PREDyCES¹² multicenter study recently concluded that 23.7% of 1597 patients evaluated presented malnutrition on hospital admission (rising to 37% in those >70 years and 47% in those >85 years). Patients with malnutrition (on admission or discharge) had a significantly higher MS (11.5 days versus 8.5 days, $p < 0.001$, and 12.5 days *versus* 8.3 days, $p < 0.001$ respectively).

Given the importance of the problem of malnutrition, both because of its prevalence, and the clinical and economic consequences involved, various international agencies^{13,14} and scientific societies¹⁵⁻¹⁸ have highlighted the need for a screening method that is valid, reliable, reproducible, convenient and coordinated with specific action protocols. There are clinical, automated and mixed screening methods. Most clinical screening methods include subjective and objective data (weight, height, weight changes, changes in food intake, comorbidities, etc.). Automated methods are fundamentally based on analytical data, but also collect other useful objective screening data (diagnosis, age, duration and evolution of illness, resources used, etc.) available in the database of the hospital computer system.¹⁶ In 2005, the II SENPE Discussion Forum¹⁵ noted that given the positive predictive value of filters such as CONUT^{®19} and FILNUT^{®,20} where weighing and measuring all patients on admission is not possible, these types of information systems must be used to identify those patients who can most benefit from a complete nutritional assessment.

By applying the CONUT[®] analytical nutritional filter, Ulfbarri et al. detected malnutrition on admission in more than a quarter of patients. Among the various causal elements of malnutrition they describe, they highlighted the existence of widespread ignorance about this problem. Thus disease-related malnutrition is common, fails to be detected and worsens during hospital stays, except for a small group of patients (<10%), from among those who would have been detected by the filter method had it been used.^{19,21,22}

The INFORNUT[®] process is based on an automated screening program of systematic detection and early identification of malnourished patients on hospital admission, as well as for documentation and reporting.¹⁶ It has three phases.

In the first phase, the analytical nutritional filter, the conditions applied are: albumin <3.5 g/dL and/or total protein <5 g/dL and/or prealbumin <18 mg/dL with or without total lymphocytes <1600 cells/ml and/or total cholesterol <180 mg/dL. The FILNUT-Scale²³ assessment scale is then applied to the positive results. These conditions have been validated as an analytical filter for risk of malnutrition, with a positive predictive value

of 94.1%, sensitivity of 92.3% and specificity of 91.2%.²⁰ The good cost/benefit ratio of implementing analytical screening at hospital admission, with a cost of less than 0.60 €, seems clear, especially when it increases efficiency and early detection of at-risk patients²⁴. The second and third phases of the INFORNUT[®] process are explained in the materials and methods section of this paper.

The resolution on Food and Nutritional Care in Hospitals, issued by the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2003,¹³ considers that the lack of cooperation between the different groups and levels of professionals involved is one of the factors causing hospital malnutrition and urges the different professionals to work together to provide nutritional care.²⁵

We know that coding is a key exercise in health management that is governed by well-established procedures. Proper coding of hospital malnutrition, as a primary or secondary diagnosis, and of therapeutic procedures employed, contributes an understanding of the reality of healthcare activity and resource consumption at each center.²⁶ Aware of the importance of these measures, the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), together with the Spanish Society of Medical Documentation (SEDOM), has contributed to the EU strategy by developing the Consensus Document on Coding Malnutrition SENPE-SEDOM²⁷. This document has enabled standardization of the coding process for this condition by assigning specific codes to specific defining terms and optimizing the information on malnutrition, its types and degrees and the methods used for prevention and treatment in hospitals in our National Health System. In 2011, the Multidisciplinary Consensus on Addressing Hospital Malnutrition in Spain¹ ratified the malnutrition criteria established in the SENPE-SEDOM consensus when performing malnutrition screening.

Villalobos Gámez et al.²⁸ in 2004 measured the impact of coding malnutrition and nutritional support procedures showing a Complexity Index (CI) or Case Mix Index increase from 1.84 to 1.89. This also affected a drop in the Hospital Stay Usage Index from 1.05 to 1.03. Of 21,121 total discharges, they found that this coding caused a change in Diagnosis-Related Group (DRG) in 721 patients (3.41% of the discharges and 24.47% of those coded). The authors concluded that the integrated action of the nutritional support teams with pharmacy, clinical documentation and information systems development services, greatly improved management results. Álvarez Hernández et al.²⁹ evaluated 10,451 discharges, recoding a sample of 134 patients using information from the nutrition unit. The impact found was an increase of 0.035 in CI.

Another 2004 study in Singapore³⁰ applied the Subjective Global Assessment (SGA) screening³¹ to 658 patients. The authors estimated an overall prevalence of malnutrition of 15%. Malnutrition coding showed increased complexity in 23% of episodes, measured in terms of costs and expected duration of stay. For pa-

tients whose complexity increased through malnutrition coding, an increased case-mix funding of 59.7% was estimated. If none of the cases of malnutrition had been coded, it was estimated that the hospital would have experienced the equivalent of \$16,617 in lost reimbursement.

Following the precedent set by similar studies such as those conducted in the US,³² the Ockenga group,³³ in 2005, evaluated the effect of the identification and coding of malnutrition in the DRG system adapted to Germany. To do this, they performed SGA³¹ screening in 541 patients in the gastroenterology area of a German hospital. The malnutrition rate detected increased from 4% to 19%. Malnourished patients showed a significantly longer hospital stay. The additional malnutrition coding raised the case mix index from 1.53 to 1.65, given that it was only relevant in 27% of patients, because in patients with comorbidities, which in themselves are already complex, the effect of malnutrition may not add differences in severity. However, the malnutrition coding resulted in an overall reimbursement increase of 360€ per malnourished patient. The authors note that this additional reimbursement covered about 75% of the nutritional interventions necessary.

In a study conducted in Portugal,³⁴ 469 patients from two hospitals were assessed with Nutritional Risk Screening (NRS) 2002.³⁵ Of these, 42% were classified as nutritionally at-risk patients. Using a multivariate model, it was estimated that the cost of treating a nutritionally at-risk patient was 19% higher than the average for the respective German DRG. Moreover, the hospitalization costs for nutritionally at-risk patients were double those who were not at nutritional risk. From the sample analyzed, and considering the observed case-mix, this may represent a cost increase of between 200 and 1500 €. From an economic point of view, given the low cost of most nutritional interventions, these results support the need for appropriate nutritional screening and nutritional treatment.

In 2011 Rowell³⁶ published the results of a study involving 256,865 Australian patients admitted between 2003 and 2004. Hospitalization costs were estimated by a least squares regression model that included malnutrition coding, coded malnutrition treatment and severity of disease as factors. Approximately 1.87% of patients were coded as malnourished, but up to 17.3% had a documented diagnosis and/or treatment for malnutrition. Adjusting the model, they estimated the cost to their health system of malnutrition at 10.7 million Australian dollars.

More recently, the prevalence of malnutrition and its impact on outcomes and hospital costs was evaluated in 818 patients at a hospital in Singapore.³⁷ Through SGA, 235 malnourished patients (29%) were detected, of whom only 3 had been coded as such. Forty-five percent had a longer than recommended hospital stay, according to their DRG, compared to 21% of the normally nourished. Adjusting for age, gender, race and DRG, a greater MS (6.9 vs 4.6 days) and a longer stay

by DRG, RR 15 days from discharge, Mortality Rate (MR) in the first year, and annual hospitalization costs per patient were detected and found to be statistically significant. The authors believe that the adjustment for DRG minimizes the confounding effect of the disease and its complexity. Thus they argue that malnutrition is an independent predictor of hospital stay, readmission, mortality and hospital costs.

Regarding consumption costs for nutritional support, Villalobos et al.³⁸ studied the difference between 1996 and 1998 produced by the implementation of an instruction protocol. Use of enteral nutrition increased and an approximate cost savings of 99,000€ in parenteral nutrition was seen. The cost per admission fell from 14.86€ to 12.63€ and the cost per stay from 1.54€ to 1.42€ (Original expressed in pesetas, only the purchase prices of components are considered).

Objectives

To describe the INFORNUT[®] program/process and the tables and algorithms used: Analytical risk rating scale, scale for scoring nutritional risk, assessment scale—for diagnosis—of analytical and anthropometric parameters and the diagnostic orientation algorithm. To present the INForme de Riesgo por desNUTrición (INFORNUT) model for individualized malnutrition risk reporting which, in Spanish, gives the name to the process. To cite other tools used as a coding source.

To quantify performance at different phases of the process, applied to admissions with stays of more than three days, from 2008 through 2010 at the Virgen de la Victoria University Hospital.

To describe the diagnostic coding rates of malnutrition and related therapeutic procedures, according to ICD-9, at our hospital in 2009 and 2010. To compare these coding rates with those described for Andalusia during this period. To quantify the impact of malnutrition on CI, MS, MR and RR at this hospital.

To estimate the justification of hospitalization costs linked to the incidence of coding on the center's CI in 2009 and 2010. Compare this amount with the cost per use of enteral and parenteral nutrition. Calculate the cost of nutritional support given per discharge and per stay.

To show, through its results, that INFORNUT[®] is a tool for integrated teamwork, improving patient access to early diagnosis of malnutrition, nutritional support treatment and coding at discharge, with implications for management indicators.

Material and Methods

Hospital Information Systems Tools

The project involved several departments, including Information Systems, which provided an analyst-developer tasked with carrying out the applications needed

to meet the functionality requested by the Nutritional Support Team for INFORNUT. In the first stage of analysis we agreed to address the following challenges:

- Integration of data from three environments that were not interconnected at that time:
 - Laboratory
 - Admissions / Hospitalization
 - Nutritional Support Team / Pharmacy.
- Creation of tools for input, storage and management of information to allow interdisciplinary work.

The system performs a daily analytical screening, at dawn, from the analytical results of hospitalized patients, to assess the degree of malnutrition risk for each patient. This information is incorporated into the rest of the information on which the nutritional filter algorithm is based. To carry out this integration of information the free software application Talend Open Studio (TOS) was used. This is an ETL (Extract, Transform, Load) system that allows the extraction of information from one system and its processing and loading into another system. There are no license fees for use, which influenced this choice.

Although, traditionally, the Health Language 7 (HL7) messaging protocol has been used for communication between systems handling health information, when the project was launched TOS lacked these HL7 connectors. For this reason a shared space is used where the Laboratory Information System provides the patients' analytical results, from which TOS extracts the

necessary information. After determining the degree of malnutrition based on the calculation algorithm, TOS transfers the results to the Hospital Information System.

For a better understanding of the results, we briefly describe the INFORNUT® process and program. In the first phase, or nutritional filter stage, a score from a check of the analyses is given according to the FILNUT-Scale (table I)³⁹ activating a visual risk alarm on the control panel of the ward nurses, as well as on that of the medical department responsible for the patient.

This is followed by a second phase of incorporation of clinical data into the software application (fig. 1) by the nurse, doctor, nutritionist or pharmacist responsible

Table I
FILNUT-Scale

Malnutrition risk	No risk	Low	Medium	High
ALBUMIN	≥ 3.5	3.49-3	2.99-2.5	<2.5
Score	0	2	4	6
Serum Prealbumin (mg/dl)*	≥ 18	17.99-15.01	15.-10	<10
Score	0	2	4	6
Total Protein (g/dl)**	≥ 5		<5	
Score	0	5		
Lymphocytes*** totals/ml	≥ 1600	1599-1200	1199-800	<800
Score	0	1	2	3
Cholesterol*** total (mg/dl)	≥ 180	140-179	100-139	<100
Score	0	1	2	3
Total Score	0-1	2-4	5-8	9-12

* Taken when prealbumin score is higher than that of albumin.

** Scored when neither albumin nor prealbumin are available.

*** Lymphocytes and total cholesterol are scored only when albumin, prealbumin and total protein score have been scored.

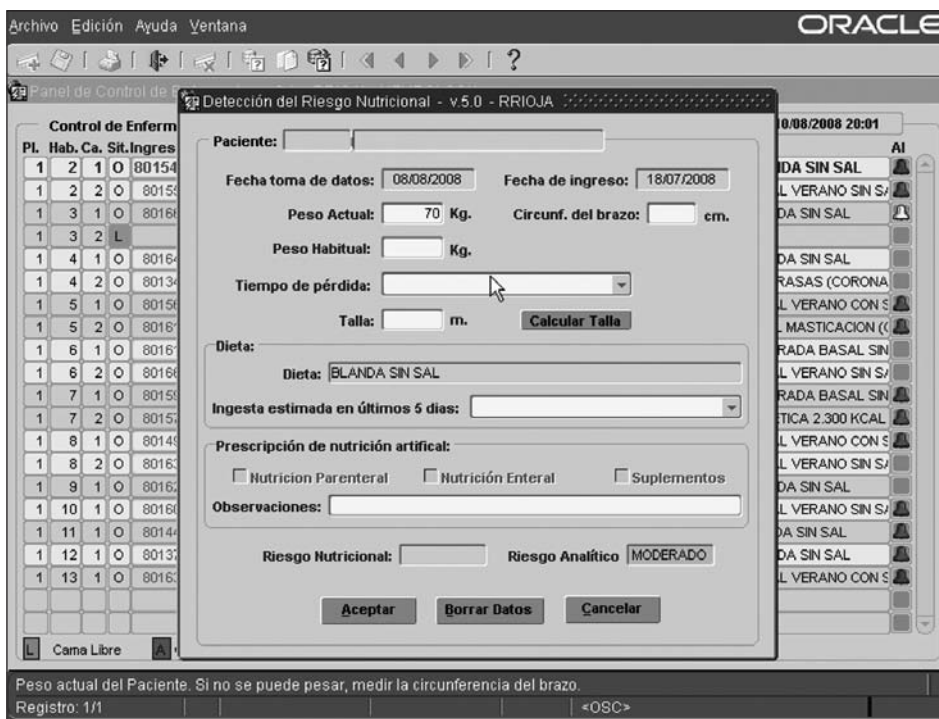


Fig. 1.—Malnutrition risk alarm on Mainake screen.

for each patient, through completion of a MUST⁴⁰⁻⁴² test the rating scale which was modified for use in the process (Modified-MUST) (table II).³⁹

On the same screen the survey on intake by quartiles over the preceding five days is completed, as defined in NRS 2002,³⁵ leaving a field for notes. Furthermore, functionality within the hospital information system was developed to allow health care personnel to view nutritional risk alarms and introduce anthropometric data to calculate the Modified-MUST. The transverse solutions require more initial analysis and coordination effort, but they provide a greater benefit.

The possibility of carrying out the MUST assessment on any patient admitted, particularly those displaying obvious thinness, regardless of whether an analytical alert was produced, provides the opportunity to detect cases of calorie malnutrition exclusively, as would be the case with anorexia nervosa, that do not affect analytical parameters. There are clinical nutrition care processes recommended by the Health Systems for the different geographical areas of responsibility that prescribe structured tests as a screening measure in hospitalization. In this sense INFORNUT[®] does not contradict these recommendations as the possibility exists of performing this screening test on any patient admitted, regardless of the analytical data. This feature enables the incorporation of this system into other nutritional assessment strategies on admission.

Based on the laboratory data and information collected by the nursing staff, the system performs a recalculation using the scoring algorithm and establishes a modified-MUST nutritional risk for the patient. This nutritional risk is visible through alerts in key points of the patient's dietary treatment, such as in the care processes, pharmacy and kitchen. The alerts are dis-

Table II
Calculation of modified must nutritional risk

A. The patient can be weighed and measured.	
1. SCORE by BMI	
BMI ≤ 18.5	2 points
18.5 < BMI < 20	1 point
BMI > 20	0 points
2. Score by % Weight Loss (WL). Patient has been weighed and weight recorded.	
WL ≥ 10	2 points
5 < WL < 10	1 point
WL ≤ 5	0 points
3. Score by insufficient intake due to acute disease. Estimated intake over last five days	
¾ parts or more	0 points
from ½ to ¾ parts	1 point
from ¼ part to ½	2 points
< ¼ part	2 points (eat nothing or almost nothing)
Complete fasting	2 points
B. The patient cannot be weighed or measured.	
Ulna length is measured to calculate the extrapolated size (see MUST table)	
Arm Circumference (AC) is measured	
AC < 23.5 cm	1 point
AC ≥ 23.5 cm	0 points

Overall risk scale (modified MUST): Low = 0, medium = 1 and high ≥ 2 points.

played in different colors depending on the seriousness of the malnutrition (fig. 1).

Each individual parameter is analyzed according to a "modified" scale (table III)³⁹ based on the scale con-

Table III
Evaluation of analytical and anthropometric parameters

Parameters	No malnutrition	Malnutrition		
		Low	Moderate	Severe
Caloric parameters				
BMI	≥ 18.5 - 25	17-18.4	16-16.9	< 16
AC (cm)			< 23.5	
% Weight loss				
2 weeks	< 1	1- < 1.5	1.5-< 2.5	≥ 2.5
1 month	< 1.5	1.5-< 2.5	2.5-< 5	≥ 5
3 months	< 2.5	2.5-< 5	5-< 7.5	≥ 7.5
6 months	< 5	5-< 7,5	7,5-< 10	≥ 10
7-12 months	< 7.5	7.5-< 10	10-< 15	≥ 15
Cholesterol (mg/dl)	≥ 180	140-179	100-139	< 100
Calorie-protein parameters				
Lymphocytes	≥ 1600	1200-1599	800-1199	< 800
Protein parameters				
Albumin (g/dl)	≥ 3.5	2.8-3.49	2.1-2.79	< 2.1
Protein (g/dl)			< 5	
Prealbumin (mg/dl)	≥ 18	> 15-17.99	10-15	< 10

Malnutrition risk report (INFORNUT[®]) includes a diagnostic orientation based on these values and a therapeutic orientation for nutritional support. Adapted from: SENPE-SEDOM²² Document.

tained in the SENPE-SEDOM agreement.²⁷ This scale then assigns a diagnostic (fig. 2) and therapeutic orientation based on local algorithms incorporated into the program, depending on the type of malnutrition and intake capacity.³⁹ Although there are no universally accepted criteria for nutritional diagnosis, the INFORNUT[®] process is open to recalculating diagnostic criteria according to changes in worldwide recommendations. There are analytical data such as the prealbumin/C-reactive protein ratio performed systematically in our laboratory that are helping to bring us closer to the acute disease-related malnutrition concepts of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) recommendations.⁴³

Regardless of the name of the relevant information format from the nutritional point of view, MUST, NRS, etc., anthropometric and laboratory data on malnutrition are similar for risk screening, nutritional assessment and diagnostic guidance; hence albumin levels and weight loss are two standards used throughout the entire process. Linking screening with assessment, diagnosis and treatment is, because of its importance, the aim of INFORNUT[®].

Finally, in the third phase, which gives its name to the program, the Malnutrition Risk Report (MRR) becomes part of the Clinical Course in the patient history (Appendix 1). In this annex the MRR is compressed to fill a single page. It usually takes two pages with automatic digital validation of the person responsible for the process and the signature of the physician responsible for the patient. The MRR has another page for the nurse's progress notes containing guidance on nursing care.

Coding of Clinical Episode: Lastly the system automatically associates an episode with the ICD-9 CM⁴⁴

codes corresponding to the degree and type of malnutrition of the patient through the diagnostic algorithm developed. Nutritional information is also automatically included in the care reports at discharge so the primary care professionals can continue to respond to the specific needs of these patients.

Calculation of process performance in its different phases

Of total admissions with stays longer than three days incurred in the years 2008 and 2010, the absolute number and percentages were calculated for: patients who underwent analytical screening with an alert for a medium or high risk of malnutrition, as well as the subgroup of the latter for which, having undergone assessment questionnaires as described for the second phase of the process, the corresponding MRR was obtained.

To quantify and improve the coding rates for malnutrition and nutritional support procedures, a joint action plan was implemented between the Clinical Management Unit (CMU) Endocrinology and Nutrition / Nutritional Support Team, CMU Pharmacy / Nutrition Section, Clinical Documentation Department, Committee on Nutrition and Information Systems Department. The following coding tools were used:

- Discharge reports and documentation in response to inter-office consultations.
- MRR for the INFORNUT[®] program already described; (there is an improvement project for auto-coding after digital validation).

		IMC o % Pérdida de Peso/Tiempo (el más grave)					No medido IMC ni PP/T	
		Normal N	Leve L	Moderada M	Grave G	CB		
						< 23,5	≥ 23,5 o no medido	
Albumina o prealbúmina o proteínas totales (el más grave)	Normal N	No Desnutr.	Cal. 263.1	Cal. 263.0	Cal. 261	Cal. 263.0	Sin diagnóstico	
	Leve L	Hipo-albu- minemia 273.8	Cal-Prot 263.8	Cal-Prot. 263.8	Cal-Prot. 262	Cal-Prot. 263.8	Cal-Prot. no especificada (Si colesterol < 140 o linfocitos < 1200). 263.9	
	Moderada M	Proteica moderada 260	Cal-Prot. 263.8	Cal-Prot. 263.8	Cal-Prot. 262	Cal-Prot. 263.8		
	Grave G	Proteica grave 260	Cal-Prot. 262	Cal-Prot. 262	Cal-Prot. 262	Cal-Prot. 262		
Sin datos analíticos: pedir cribaje nutricional en analítica								

Fig. 2.—INFORNUT[®] diagnostic orientation algorithm (SENPE-SEDOM CODING).



Informe de Riesgo por Desnutrición (IRD)

EQUIPO DE SOPORTE NUTRICIONAL (ESN)
U.G.C. DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN CLÍNICA
U.G.C. FARMACIA. COMISIÓN DE NUTRICIÓN

Datos del Enfermo

Nº Historia: NUIHA: Apellidos y Nombre: Sexo: Edad:

Datos del Ingreso

N.Ingreso: Planta: Habitación: Cama: Fecha del Ingreso: Diagnóstico al Ingreso:

Fecha del Alta: Servicio Responsable:

Cribaje Nutricional Analítico

ALBÚMINA	2.09 g/dl	09/02/2012
COLESTEROL	92.00 mg/dl	09/02/2012
LINFOCITOS	0.72 cel/ml	09/02/2012
PROTEÍNAS TOTALES	3.96 g/dl	09/02/2012

Riesgo Analítico: Fecha de la Muestra:

Riesgo Nutricional MUST-Modificado

IMC (Kg/m ²)	Talla	Circunf. Brazo	Peso Actual	Peso Habitual	Ingesta estimada en los últimos 5 días
22,43	158 cm		56 Kg	62 Kg	De 1/4 parte a la mitad
Dieta			Pérdida de Peso		Riesgo Nutricional
BLANDA DIABÉTICA SIN SAL			10 % en 1 mes		ALTO

Soporte Nutricional Prescrito

Nutrición: Observaciones:

Orientación Diagnóstica (CIE-9-MC)

Descripción:

Valoración:

Orientación Terapéutica

Come entre ¼ y ½ de la dieta oral prescrita y no cubre la mitad de sus requerimientos.
En primer lugar se tratará de mejorar la ingesta proteica de la dieta. Después:
Si buena capacidad de beber líquidos adicionales pautar 1.000 - 2.000 ml de NE Estandar o Hiperproteica ± fibra.
Si capacidad de ingesta líquida limitada intentar ingesta oral de 4-6 uds/día de dieta de NE concentrada ± fibra.

Consultar Póster de Nutrición Artificial. Si patología específica seleccionar la dieta indicada. Asesoramiento adicional de Soporte Nutricional en la Sección de Nutrición de la UGC de Farmacia.
Si especial complejidad clínica o complicaciones: considerar dar curso a una Hoja de Consulta al ESN. También se podrá solicitar apoyo de Enfermería o Dietética.

NOTA: Confirmar con la restante información clínica y registrar en el Informe de Alta.

HOJA PARA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Annex 1.—Malnutrition risk report.

- Nutritional Case Reports after completing parenteral nutrition (PN) obtained by the NUTRI-DATA® program, including assessment of nutritional status and PN or enteral nutrition (EN) procedures used.
- Treatment Forms of patients in Critical Care Units, coded from the Pharmacy through password access into the documentation program, as well as previous reports of PN.
- Finally, a local software application was also used as a coding tool, analyzing prescription data dumps in the X-FARMA® and Dominion® application, and coding all parenteral nutrition, binary PN ≥ 2000 ml, and EN ≥ 1000 kcal.

Calculation of rates and impact on Complexity Index

The codes used for malnutrition and nutritional support procedures were those specified in the SENPE-SEDOM agreement²⁷ detailed below:

For the calculation of coding rates, the Minimum Basic Data Set (MBDS) from both our center and from the overall figures for Andalusia registered in the Health Product Department of the Andalusian Health Service were used. These were measured in % of discharges in 2009 and 2010, differentiating those related to diagnoses of malnutrition, methods of nutritional support, diagnoses associated with procedures (in the

same patient), and also the rate of those who had an ICD-9-CM code⁴⁴ as defined in the SENPE-SEDOM consensus.²⁷ Finally, we obtained the percentage of malnutrition diagnoses coded as “unspecified degree” out of all the codes. All data were processed by the clinical documentation department with the Alcor-DRG[®] program and grouped using version 27.0 of the DRG grouper program.

Calorie malnutrition:

Mild: 263.1.
Moderate: 263.0.
Serious or severe: 261
Unspecified degree: 263.9

Protein malnutrition:

Any degree: 260
Hypoalbuminemia: 273.8

Mixed or protein-calorie malnutrition:

Mild: 263.8.
Moderate: 263.8.
Serious or severe: 262
Unspecified degree: 263.9

Unspecified malnutrition:

Mild: 263.1.
Moderate: 263.0.
Serious or severe: 261
Unspecified degree: 263.9

Parenteral nutrition: 99.15.

Enteral nutrition: 96.6

For the calculation of the RR, readmission was considered as readmission of a patient within 365 days from the discharge date for the index event, whether urgent or scheduled. Urgent readmission was defined as occurring within 30 days from the date of the index event. The annual overall RR from any cause and mode of entry and urgent RR caused by processes belonging to the same Major Diagnostic Category (MDC) were calculated. The MDC consists of 25 groups, plus a pre-major diagnostic category, of DRGs based on organs, systems or broad disease areas (nervous system, digestive system diseases, pregnancy, delivery and postpartum, infectious and parasitic diseases, multiple significant trauma).

A hospital's Complexity Index or CI is the average DRG weight, or Case Mix, of all episodes, excluding those patients grouped by DRG weight = 0 (nonspecific DRG). The assignment of ICD-9-CM⁴⁴ codes for malnutrition and/or support procedures could affect the case mix converting an uncomplicated process into one with a complication or comorbidity (CC) or a process with major complications or comorbidities (MCC), the latter only with codes 260, 261, 262, 263.8. This would imply that processes with complications are related to increased demand for resources and associated

costs.^{12,34,37} However in some circumstances a process is not altered by malnutrition because the process *per se* would already have a high complexity. This occurs, for example, in certain malignancies. From a DRG perspective, the hospital case mix is related to the demand for resources and the costs associated with these patients. A more complex case mix means that the hospital treats patients who require more hospital resources. For its calculation, a weight is assigned to each DRG that considers that complexity. The impact on the CI is derived by removing these codes from the database to obtain a CI free of their influence; the difference is expressed in hundredths or as a percentage of the CI.

The MBDSs from 2009 and 2010 were updated in 2012 and their complexity is the result of grouping the MBDSs from 2009 and 2010 with the AP-DRG version 27.0. They therefore have a complexity index with differences, either upwards or downwards, with respect to the official Andalusian Health Service data for those years that were processed with AP version 23.0 for 2009 (Minimal Basic Data Set at Hospital Discharge. Diagnosis-Related Groups, Andalusia 2009). <http://www.sas.junta-andalucia.es/publicaciones/Listadodeterminado.asp?idp=377>) and AP 25.0 in 2010 (Minimal Basic Data Set at Hospital Discharge. Diagnosis-Related Groups, Andalusia 2010). <http://www.sas.junta-andalucia.es/publicaciones/Listadodeterminado.asp?idp=439>).

Justification of Hospitalization Costs

A portion of the total hospital costs are charged to hospitalization costs. Excluded are: outpatient consultations, major ambulatory surgery, oncology day hospital, radiotherapy sessions, outpatient emergency room care, etc. At the same time this could be considered a net cost of hospitalization excluding proportional costs that correspond to basic services (maintenance, catering and cleaning or general administration) and Intermediate Services (pharmacy, x-rays, laboratory, etc.) which therefore would include only: chapter 1, consumables, medicines, prosthetics, reagents and cleaning supplies related to hospitalization. For the calculation of cost justification, the total cost of hospitalization was used, not the net cost.

From Financial Control Department data, recorded according to the Andalusian Analytical Accounting System 45 (Coan-hyd[®]), the known net hospitalization costs and total DRG hospitalization points were used to calculate the cost per DRG point. Once the impact in hundredths of malnutrition and procedures coding in the CI is known and its percentage calculated, this impact percentage is multiplied by the total DRG hospitalization points giving us the score resulting from this coding. Multiplying the number of points by the per point cost, we obtain the cost figures that would be explained by this activity; otherwise this value would be attributed to inefficiency.

From the consumption data reported to the Financial Control Department by Pharmacy, costs for nutritional

support consumption were obtained. These costs were then compared to the costs justified by coding. Due to changes in programs and databases in both departments, we could not obtain data for the years 2009 and 2010. Therefore, costs by discharge and by stay were calculated for more recent annual periods. Although it is not the same period, these costs serve as a reference.

The care model itself as material and method

The authors believe that the main tool for this work was, and continues to be, our own purely participatory care model. A support team, dedicated to the rational use of nutritional support and management of malnutrition, with the interdisciplinary features inherent in Clinical Nutrition, promotes early detection of hospital malnutrition as well as good clinical practice and greater autonomy for health center professionals. This team advises and monitors practices without assuming the exclusive control of this therapeutic tool, although intervening automatically or in response to interconsultations, in this way exercising clinical leadership in nutrition.³⁹ This philosophy, in place for over two decades, has been presented by members of our team, not only in the works already cited, but at many communications, conference presentations, courses, congresses and working group recommendations in which we have participated. Since implementing this care model at our center we have imparted ten courses in “Basics in artificial clinical nutrition” for medical staff, in addition to having published several posters and pocket guides to the basic protocols; all with the collaboration of the members of our hospital Nutrition Committee. Our own performance, always of an edu-

cational nature, contributes to the training and subsequent autonomy of health professionals. Other centers have already joined this shift in focus.⁴⁶

Results

Performance in the different phases of the INFORNUT® process in 2008 and 2010 is shown in table IV.

The coding rates for diagnoses of malnutrition and nutritional support procedures for the years 2009 and 2010, for all hospitals in Andalusia as well as for Virgen de la Victoria University Hospital, expressed in % of discharges, are listed in table V.

Table VI shows the impact of diagnosis coding for malnutrition and nutritional support procedures on the hospital CI in 2009 and 2010, mediated by changes in the average weight of the DRGs. Also, for the same years, Table VI shows the overall MS, MR and RR of the hospital and for those patients who, at discharge, had malnutrition coding in the MBDS by the clinical documentation department; all from the coding tools and documentation described above.

Table VII shows the results of the hospitalization costs justification study in 2009 and 2010, specifying the amount justified by the effect of our activity.

Finally, table VIII shows the costs for nutritional support consumption from in the last two years (November to October accounting period), including overall, by discharge and by stay.

Discussion

The INFORNUT® process had two critical points that decreased performance in the successive phases of

Table IV
INFORNUT® phase performance

<i>Year</i>	<i>n.º Admissions (stay > 3 days)</i>	<i>FILNUT-Scale Screening (%/n.º)</i>	<i>Risk Alarm medium/high (%/n.º)</i>	<i>Modified-MUST assessed MRR (%/n.º)</i>
2008	12,000	31.0 / 3,720	48.4/1,800	58.3/1,050
2010	13,270	27.3 / 3,620	50.6/1,830	52.1/954

Table V
Coding rates in Andalusia vs HUVV

<i>(% discharges)</i>	<i>Andalusia</i>		<i>H. U. Virgen de la Victoria</i>	
<i>Year</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>
Discharges	558,819	543,994	20,805	20,555
DIAGNOSES (D)	9.5	11.6	31.5	35.5
PROCEDURES (P)	21.2	21.4	46.8	51.5
D + P	3.5	4.6	24.7	26.8
Either (D or P)	26.8	28.4	53.6	60.2
% Diagnoses of unspecified degree	44.1	40.8	22.7	29

Table VI
Impact of malnutrition on the complexity index, stay and rates

Hospital Universitario Virgen de la Victoria		2009	2010
Complexity Index (CI) or Average Complexity. D = Malnutrition Diagnoses P = Support Procedures	Overall	2.12	2.19
	Excluded D	2.09	2.15
	Excluded D + P	2.08	2.15
	Only Patients with D	6.84	6.79
Average Stay (AS, days)	Overall	9.72	9.19
	Patients with D	31.63	31.81
Mortality Rate % (MR)	Overall	5.66	5.17
	Patients with D	21.79	21.78
Readmission Rate % (RR) urgent or scheduled, within 365 days from discharge	Overall	15.27	15.13
	Patients with D	24.24	26.71
"Urgent" RR in the 30 days after discharge and for the same MDC of DRG	Overall	2.93	2.84
	Patients with D	5.49	5.48

MDC: Major Diagnostic Category DRG: Diagnosis-Related Group.

Table VII
Justification of costs

Study of cost justification for coding Malnutrition and Nutritional Support According to the cost accounting system of Andalusia —Coan.HyD—. H. Virgen de la Victoria

Hospitalization year (H)	2009	2010
Total overall cost for H.V.V (€)	257,398,133	257,757,798
Total Hospitalization cost * (H) (€)	109,439,344	118,725,103
Total DRG points	72,451	77,322
Total DRG for H	44,106	45,242
Cost / DRG point for H (€)	2,481.6	2,624.3
Impact of coding on CI	0.04 (1.88 %)	0.04 (1.82%)
DRG points for H by codes D + P	832.2	822.2
Justified cost (€)	2,065,187.5	2,157,699.4

* Includes impact on hospitalization costs for Basic and Intermediate Services.

screening and assessment. For continuous improvement we planned to implement the following measures, among others:

- a) On generating the hospital admission in the admission program, through the DIRAYA program (clinical management program used in the Andalusian Health Service), a printed or digital request for nutrition screening analysis will be produced automatically.

- b) Link nursing productivity incentives to performance of the modified-MUST in response to the risk alarm to obtain the MRR according to the INFORNUT® program.
- c) As an alternative to the above measure, implement a motivational campaign geared towards physicians responsible for patients with a risk alarm so that they fill in the patient data needed to generate the MRR.

Requests for analytical screening on admission should be made universal since, in our view, there is a very positive cost-benefit relationship. In our center, the 2013 cost of tests that score on the FILNUT-Scale 22 was as follows: albumin 0.11€; total cholesterol 0.097€; blood count 0.51€; total protein (TP) 0.10€ and prealbumin (PR) 0.74€. Given that at a minimum, a blood count is ordered for all admitted patients, the additional request for albumin and cholesterol has a cost of 0.207€. There is an unquestionable benefit of a nutritional screening that, for a few extra cents on admission, prevents a much higher cost; namely, the time needed to perform other types of screening based on questionnaires that also require weighing and measuring all patients admitted²³. According to the scoring system of our filter, TP and PR are not essential but useful because at any time during the hospital stay they may result in scoring.²² With

Table VIII
Costs* by consumption of artificial nutrition (€)

Period	Enteral nutrition	Parenteral Nutrition	Total N. Artificial	Discharges	Cost/discharge €	Stays	Cost/stay €
Nov 2011 to Oct 2012	149,034.53	286,178.87	435,213.40	20,675	21.05	167,852	2.59
Nov 2012 to Oct 2013	86,378.00	280,443.55	366,821.55	20,156	18.20	165,094	2.22

* Includes only prices of components acquired by pharmacy.

analytical screening we would focus the process on those patients with a medium or high risk. The program and process is designed to enable response by the patient's nurse, the physician responsible, and nursing or medical staff belonging to the nutritional support team or unit.

Even though it has some limitations, the process facilitated access to the diagnosis of malnutrition and to the knowledge of the risk of developing it, as well as to the prescription of procedures and/or supplements to correct it, reaching more than 3,600 patients annually. We understand that efficiency is high, since staff effort and time is reduced by targeting only patients at medium and high risk and we achieve the maximum benefit from the subsequent intervention, given that by merging analytical data with the modified-MUST, we obtain sufficient information to achieve a diagnostic and therapeutic target unlike with simple screening. The perennial difficulty of implementing screening based on patient height and weight on admission is well known. In 2008⁴² we reported the results we obtained on performing the MUST screening test on FILNUT positives: of 568 patients at a medium or high risk on the FILNUT Scale, 100% proved to be medium (25.9) or high (74.1) MUST. This, plus the issue of staff cost, affirmed our idea of starting with the analytical filter to detect patients requiring some form of nutritional intervention.

The interdisciplinary coordination of the team, the decentralized nature of our process, the agreements reached and the tools used improve coding rates to give results far above the Andalusian average; three times higher in diagnosis, two in procedures and five in diagnosis-related procedures; that is, care activity related to malnutrition. Even so, our malnutrition coding rates remain well below the actual prevalence. Rates in 2010 were 11.6% in Andalusia and 35.5% in our center, both well below those described in the literature. Much remains to be done to overcome this important undercoding.^{27,28,32,36}

Our results help to adjust the CI, or Mean Complexity, of the hospital upwards, with the resulting economic implications and justification for stays²⁷ which would otherwise be considered inefficient. On removing the malnutrition and procedure codes from the MBDS for the years studied we see that the CI decreases by four hundredths or, equivalently, the contribution of their coding to the index is these four hundredths, which to us is an important contribution and consistent with previous findings.^{27,28} The fact that in 2010 PN and EN coding did not add complexity to that already produced by malnutrition may be due to the usual approximation of the number to only two decimal places. Our higher rate of diagnosis-related treatments that would not add complexity also had an influence; as well as the fact that in certain clinical situations their coding, and even malnutrition itself, no longer adds weight per DRG, as has already been described by other authors with a DRG change in 24% or 27% of cases.^{27,29,32} Neverthe-

less, it is very notable to see (table VI) how the complexity of a supposed virtual hospital with only those patients whose MBDS had a malnutrition code at discharge is three times greater than the average complexity. We must consider that our center, with a CI of 2.19 in 2010, is the most complex in Andalusia, where the average complexity of all hospitals in the Andalusian Health Service is 1.76, according to the Cost Accounting data of centers in the Andalusian Health Service. InforCoan System (18 December 2012).

The results of MS and MR indicate that diseases that present with malnutrition (and which are recorded in the MBDS) have much higher morbidity and mortality, reaching a 3-fold increase in MS and a 4-fold increase in MR. These results are consistent with those of the PREDyCES¹¹ study and those of Ockenga³² and Lim.³⁶ It should also be noted that when the calculation is adjusted for age, mortality rates change. With regard to RR we prefer to focus, as do other authors,¹⁰ on the urgent RR; i.e., within 30 days after discharge of the episode under study, but with one specification: that it be produced by the same MDC corresponding to the DRG, so as to not record a subsequent admission caused by a clinical picture unrelated to the MDC as caused by malnutrition. An example is a patient with a gastric tumor who is readmitted for cataract surgery. This "urgent" RR is 1.9 times higher in patients with a record of malnutrition. Logically readmissions to other hospitals escape this rate. Other authors,³⁶ however, used the RR at 15 days of discharge, with similar results.

Comparing these results with previous studies is not easy, due to differences in the method of screening or assessment used, baseline characteristics of the study population and primary diagnosis, definition of malnutrition followed, economic terms used and DRG systems applied in different countries. The fact that our results refer to all discharges, with no exclusion criteria, obtained through the standardized work system, with no *ad hoc* coding, means we believe they have an added value as they can be considered structural results. Awareness of the prevalence and economic impact of malnutrition,^{9,25,33} requires tools to improve its diagnosis and subsequent coding, which would generate an opportunity for economic reimbursement³² in a hospital financing system based on complexity.

The four hundredths that the coding of our diagnostic activity and nutritional therapy contributes to the CI, translated into justified hospitalization cost, involve a number (two million euros) five to six times higher than the cost generated by support treatments that are, or would have been, necessary. This supports the efficiency of this activity, in addition to its clinical efficacy.

The INFORNUT[®] process uses its own applications and free software; similar development would, in theory, be achievable in other centers. DIRAYA is the information system that supports the Single Digital History of Andalusia. As a challenge for the future we can say that we are currently taking the first steps to trans-

ferring all the knowledge gained through implementation of the system in our hospital to DIRAYA and thereby extend its benefits to other public hospitals in Andalusia. To that end we are participating in a functional development team within the program. DIRAYA has an Analytical Requests Module (ARM) that enables management of all requests going to the clinical analysis laboratories, as well as distribution to the various laboratories and receipt of the results provided by them. Analytical tests are uniquely coded throughout Andalusia, thus the filtering of measurement results required for the malnutrition detection algorithm is immediate. Management of messaging between the various systems and modules that make up DIRAYA uses HL7, which facilitates the information arriving at its destination successfully. However, as mentioned above, the fact that TOS does not work with HL7 would need to be resolved. Once the algorithm is applied, the system will generate necessary patient alerts and recommendations, with the advantage that this information will be accessible from anywhere in the Andalusian Public Health System. We think this could also be extended to information systems in other Spanish autonomous regions.

Conclusions

Aware that quality healthcare implies equality, we believe the INFORNUT® process promotes equal access to the diagnosis of malnutrition and its nutritional support treatment and reaches more patients, making efficient use of human and economic resources, taking into account the current economic situation.

The interdisciplinary coordination of the team, the multidisciplinary and participatory nature of the process and the tools used, improve coding rates to give results far above the Andalusian average. These results help to adjust the hospital Complexity Index—or Case Mix—upwards, having a significant impact on the justification of hospital costs and demonstrating the efficiency of the clinical activity of these teams.

References

- García de Lorenzo A, Álvarez Hernandez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011; 26: 701-10.
- Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R et al. The Malnutrition Prevalence Group. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. *Clin Nutr* 2000; 19: 191-5.
- Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1232-9.
- Korfali G, Gundogdu H, Aydinoglu S, Bahar M, Besler T, Moral AR et al. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009; 28: 533-7.
- Marco J, Barba R, Zapatero A, Matia P, Plaza S, Losa JE et al. Prevalence of the notification of malnutrition in the departments of internal medicine and its prognostic implications. *Clin Nutr* 2011; 30: 450-4.
- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.
- Ocón J, Celaya S. Implicaciones clínicas de la desnutrición hospitalaria. In: García de Lorenzo A, García Luna PP, Marsé P, Planas M (eds.). Libro blanco de la desnutrición clínica en España. Acción Médica: Madrid 2004; 61-70.
- Burgos R, Sarto B, Elío I, Planas M, Forga M, Cantón A et al. Prevalence of malnutrition and its etiological factors in hospitals. *Nutr Hosp* 2012; 27: 469-76.
- McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308: 945-8.
- Pérez de la Cruz A, Lobo Tamer G, Orduna Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz Lopez MD. Desnutrición en pacientes hospitalizados: prevalencia e impacto económico. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 201-6.
- Lobo Tamer G, Ruiz Lopez MD, Pérez de la Cruz AJ. Desnutrición hospitalaria: relación con la estancia media y la tasa de reingresos prematuros. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 377-84.
- Álvarez-Hernandez J, Planas Vila M, Leon-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Perez S, García-Lorda P et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1049-59.
- Committee of Ministers. Resolution ResAP (2003) on food and nutritional care on hospitals. Council of Europe: Strasbourg 2003. Available at: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=85747>.
- National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition support in adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London. National Collaborating Centre for Acute Care at the Royal College of Surgeons of England: 2006. Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg032_nice_guideline.pdf.
- García de Lorenzo A, Álvarez J, Calvo MV, Ulibarri JI, del Rio J, Galban C et al. Conclusions of the II SENPE discussion forum on: hospital malnutrition. *Nutr Hosp* 2005; 20: 82-7.
- Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A et al. Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de desnutrición en los pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp* 2009; 24: 467-72.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-21.
- ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 1SA-138SA.
- Ulibarri Pérez JI, González-Madroño Giménez A, González Pérez P, Fernández G, Rodríguez Salvanés F, Mancha Álvarez-Estrada A et al. Nuevo procedimiento para la detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2002; 17: 179-88.
- Villalobos Gámez JL, García-Almeida JM, Guzmán de Damas JM, Rioja Vázquez R, Osorio Fernández D, Rodríguez-García LM et al. Proceso INFORNUT®: validación de la fase de filtro—FILNUT— y comparación con otros métodos de detección precoz de desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2006; 21: 491-504.
- Ulibarri Pérez JI, Picón César MJ, García Benavent E, Mancha Álvarez-Estrada A. Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2002; 17: 139-46.
- Ulibarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005; 20: 38-45.
- Villalobos Gámez JL, Guzmán de Damas JM, García-Almeida JM, Galindo MM, Rioja Vázquez R, Enguix Armada A et al. FILNUT-escala: justificación y utilidad en el cribaje de riesgo por desnutrición dentro del proceso INFORNUT®. *Farm Hosp* 2010; 34: 231-6.
- Enguix Armada A, Villalobos Gámez JL, Guzmán de Damas JM. Costes y beneficios de la implantación de un perfil nutricional de laboratorio. Valoración del estado nutricional por el laboratorio. Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular-SEQC Ed. Mayo 2007.

25. Commission of the European Communities. Together for Health: a Strategic Approach for the EU 2008-2013.: Brussels 2007. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/strategy_wp_en.pdf.
26. Álvarez J, Planas M, García de Lorenzo A. Importancia de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la gestión clínica. *Actividad Dietética* 2010; 14: 77-83.
27. Álvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V et al. Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2008; 23: 536-40.
28. Villalobos Gámez JL, del Río Mata J, García-Almeida J. Cambios en los índices de complejidad y de utilización de estancias de 2004. Plan de colaboración del equipo de soporte nutricional con servicios de documentación clínica y farmacia. *Nutr Hosp* 2006; 21: 22.
29. Álvarez-Hernández J, Ortiz P, Salido C, Martínez V, Ausbaugh R. Impacto de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la microgestión sanitaria. *Nutr Hosp* 2005; 20 S1: 25-26.
30. Raja R, Lim AV, Lim YP, Lim G, Chan SP, Vu CK. Malnutrition screening in hospitalised patients and its implication on reimbursement. *Intern Med J* 2004; 34: 176-81.
31. Norman K, Schutz T, Kemps M, Josef Lubke H, Lochs H, Pirlich M. The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 2005; 24: 143-50.
32. Funk KL, Ayton CM. Improving malnutrition documentation enhances reimbursement. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 468-75.
33. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clin Nutr* 2005; 24: 913-9.
34. Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazare M et al. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr* 2007; 26: 778-84.
35. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-36.
36. Rowell DS, Jackson TJ. Additional costs of inpatient malnutrition, Victoria, Australia, 2003-2004. *Eur J Health Econ* 12: 353-61.
37. Lim SL, Ong KC, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr* 2012; 31: 345-50.
38. Villalobos JL, Tutau F, Mora R, Mazure R, Minguez A, Rodríguez F et al. Prescripción y costes de nutrición artificial antes y después de un nuevo protocolo de utilización. *Nutr Hosp* 2000; 15: 71-8.
39. Villalobos Gámez JL, García-Almeida JM, del Río Mata J, Rioja Vázquez R, Barranco Pérez J, Bernal Losada O. Proceso IN-FORNUT®. In: García-Almeida JM, Villalobos Gámez JL (eds.). Minivadecum nutricional: Málaga 2012; 27-50. ISBN: 978-84-695-7441-6. Available at: http://www.senpe.com/minivadecum2013/miniVadecum_hvv.pdf.
40. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr* 2004; 92: 799-808.
41. King CL EM, Stroud MA, Stratton RJ. The predictive validity of the malnutrition universal screening tool (MUST) with regard to mortality and length of stay in elderly patients. *Clin Nutr* 2003; 22 (Supl. 1): S4.
42. Elia M. The "MUST" report: nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the "Malnutrition Universal Screening Tool" ("MUST") for adults. A report by the Malnutrition Advisory Group of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. Redditch: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) 2003.
43. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36: 275-83.
44. Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica -9ª edición-. Enero 2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Available at: https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html
45. Muñozerro Muñiz MD SPM, Serrano Garrido A, Martín Fernández D y López Ruiz A. Coan-hyd®, Manual de la aplicación. Servicio Andaluz de Salud, DG de Gestión Económica. Depósito legal: SE-1030-04. 2003. Available at: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/142/pdf/ManualCoan-hyd.pdf>.
46. Gómez-Candela C, Serrano Labajos R, García-Vázquez N, Valero Perez M, Morato Martínez M, Santurino Fontecha C et al. Proceso completo de implantación de un sistema de cribado de riesgo nutricional en el hospital universitario La Paz de Madrid. *Nutr Hosp* 2013; 28: 2165-74.



Artículo especial

Physical activity, hydration and health

Ascensión Marcos¹, Pedro Manonelles², Nieves Palacios³, Julia Wärnberg^{4,5}, José A. Casajús⁶, Margarita Pérez⁷, Susana Aznar⁸, Pedro J. Benito⁹, David Martínez-Gomez¹⁰, Francisco B. Ortega¹¹, Eduardo Ortega¹² and Rafael Urrialde¹³

¹Institute of Food Science and Technology and Nutrition. Spanish National Research Council. Spain. ²Spanish Federation of Sport Medicine. Spain. ³Unit of Medicine, Endocrinology and Nutrition. Centre of Sport Medicine. High Sport Council. Spain. ⁴Department of Preventive Medicine and Public Health. Faculty of Medicine. University of Malaga. Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁶School of Health Sciences and Sport. University of Zaragoza. Spain. ⁷School of Health Sciences. European University of Madrid. Spain. ⁸School of Sport Sciences. University of Castilla-La Mancha. Spain. ⁹Faculty of Physical Activity and Sport Sciences. Technical University of Madrid. Spain. ¹⁰Department of Physical Education, Sports and Human Movement, Faculty of Teacher Training and Education, Autonomous University of Madrid. Spain. ¹¹School of Sport Sciences. University of Granada. Spain. ¹²School of Sciences. University of Extremadura. Spain. ¹³Coca-Cola Iberia.

Abstract

Since the beginning of mankind, man has sought ways to promote and preserve health as well as to prevent disease. Hydration, physical activity and exercise are key factors for enhancing human health. However, either a little dose of them or an excess can be harmful for health maintenance at any age. Water is an essential nutrient for human body and a major key to survival has been to prevent dehydration. However, there is still a general controversy regarding the necessary amount to drink water or other beverages to properly get an adequate level of hydration. In addition, up to now the tools used to measure hydration are controversial. To this end, there are several important groups of variables to take into account such as water balance, hydration biomarkers and total body water. A combination of methods will be the most preferred tool to find out any risk or situation of dehydration at any age range.

On the other hand, physical activity and exercise are being demonstrated to promote health, avoiding or reducing health problems, vascular and inflammatory diseases and helping weight management. Therefore, physical activity is also being used as a pill within a therapy to promote health and reduce risk diseases, but as in the case of drugs, dose, intensity, frequency, duration and precautions have to be evaluated and taken into account in order to get the maximum effectiveness and success of a treatment. On the other hand, sedentariness is the opposite concept to physical activity that has been recently recognized as an important factor of lifestyle involved in the obesogenic environment and consequently in the risk of the non-communicable diseases.

In view of the literature consulted and taking into account the expertise of the authors, in this review a Decalogue of global recommendations is included to achieve an adequate hydration and physical activity status to avoid overweight/obesity consequences.

(Nutr Hosp. 2014;9:1224-1239)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7624

Key words: Physical Activity. Hydration. Health. Prevention. Decalogue of Recommendations.

Correspondence: Ascensión Marcos.
E-mail: amarcos@ictan.csic.es

Recibido: 29-IV-2014.
Aceptado: 28-V-2014.

ACTIVIDAD FÍSICA, HIDRATACIÓN Y SALUD

Resumen

Desde los comienzos del género humano, el hombre ha buscado el modo de promover y preservar la salud, así como prevenir la enfermedad.

La hidratación, la actividad física y el ejercicio son factores clave para mejorar la salud. Sin embargo, estos factores en dosis excesivamente bajas o en exceso pueden ser perjudiciales para el mantenimiento de la salud a cualquier edad. El agua es un nutriente esencial para el organismo y un factor clave para la supervivencia y la prevención de la deshidratación. Sin embargo, hay todavía una controversia general en cuanto a la cantidad necesaria de ingesta de agua u otros líquidos con objeto de conseguir un nivel adecuado de hidratación. Además, hasta la fecha no hay consenso sobre las herramientas a utilizar para medir la hidratación. Con este fin, hay varios grupos importantes de variables a tener en cuenta, como el equilibrio de agua, biomarcadores de hidratación y el agua total corporal. Se prefiere en general una combinación de métodos para evaluar riesgo de situaciones de deshidratación en cualquier franja etaria.

Por otro lado, se ha demostrado que la actividad física y el ejercicio promueven la salud, evitando o reduciendo la susceptibilidad a enfermedades de tipo vascular o inflamatorio, así como para ayudar en el manejo del peso. Por todo ello, la actividad física está siendo utilizada también a modo de “píldora” en terapias para promover la salud y reducir el riesgo de enfermedad. Como en el caso de los medicamentos, hay que evaluar la dosis, intensidad, frecuencia, duración y tener en cuenta las precauciones necesarias para conseguir la máxima eficacia y el mayor éxito del tratamiento. Por el contrario, el sedentarismo es el concepto opuesto a la actividad física y se ha reconocido recientemente como un factor importante de estilo de vida implicado en el ámbito obesogénico y en consecuencia en el riesgo de las enfermedades no transmisibles.

Teniendo en cuenta la bibliografía consultada y la experiencia de los autores, en esta revisión se concluye con unas recomendaciones a modo de decálogo dirigido a la población general para conseguir un estatus de hidratación y actividad física adecuados con el fin de evitar las consecuencias del sobrepeso y la obesidad.

(Nutr Hosp. 2014;9:1224-1239)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7624

Palabras clave: Actividad Física, Hidratación, Salud, Prevención, Decálogo de Recomendaciones

Introduction

This article is the result of the presentation and discussion of 10 lectures at the I Symposium on Physical Activity, Hydration and Health, that was held at the Royal and Illustrious Official College of Pharmaceutics from Sevilla, Spain with the collaboration of Coca-Cola Iberia, on the 7th November, 2013.

All the authors expressed freely their ideas and studies according to their expertise and knowledge. Discussions were held among all of them and the audience.

The Symposium included both the opening and closing lectures, with the respective following titles and speakers:

Health maintenance through exercise, by Pedro Manonelles

Physical activity and immunity: practical applications, by Eduardo Ortega.

Two round tables were included, as follows:

1. “What do we know and what can be improved in healthy subjects? The following lectures were selected (in order of appearance at the scientific programme):

- *Composition of beverages for sportspeople* by Nieves Palacios,
- *Evaluation of hydration* by Julia Wärnberg,

- *Prescription of physical exercise for health* by José Antonio Casajús,
- *Exercise as medicine* by Margarita Pérez.

2. “Preventing through physical activity and hydration” included the following lectures:

- *Relationship between physical activity levels and childhood obesity* by Susana Aznar
- *Myths and realities of the loss weight programmes* by Pedro J. Benito
- *Physical activity, sedentariness and inflammation in adolescence* by David Martínez-Gómez
- *Physical exercise and hydration: not too little, not too much* by Francisco B. Ortega.

The coordination of the scientific programme and the discussion of the presentations were led by Ascensión Marcos.

It is well known that since the beginning of mankind, man has sought ways to preserve health and prevent disease. Hydration, physical activity and exercise are key factors for enhancing human health (fig. 1). However, either a little dose of them or an excess can be harmful for people at any age.

Therefore, the aim of this event was to discuss about how these two apparently independent entities such as hydration and physical activity/exercise, have an impor-

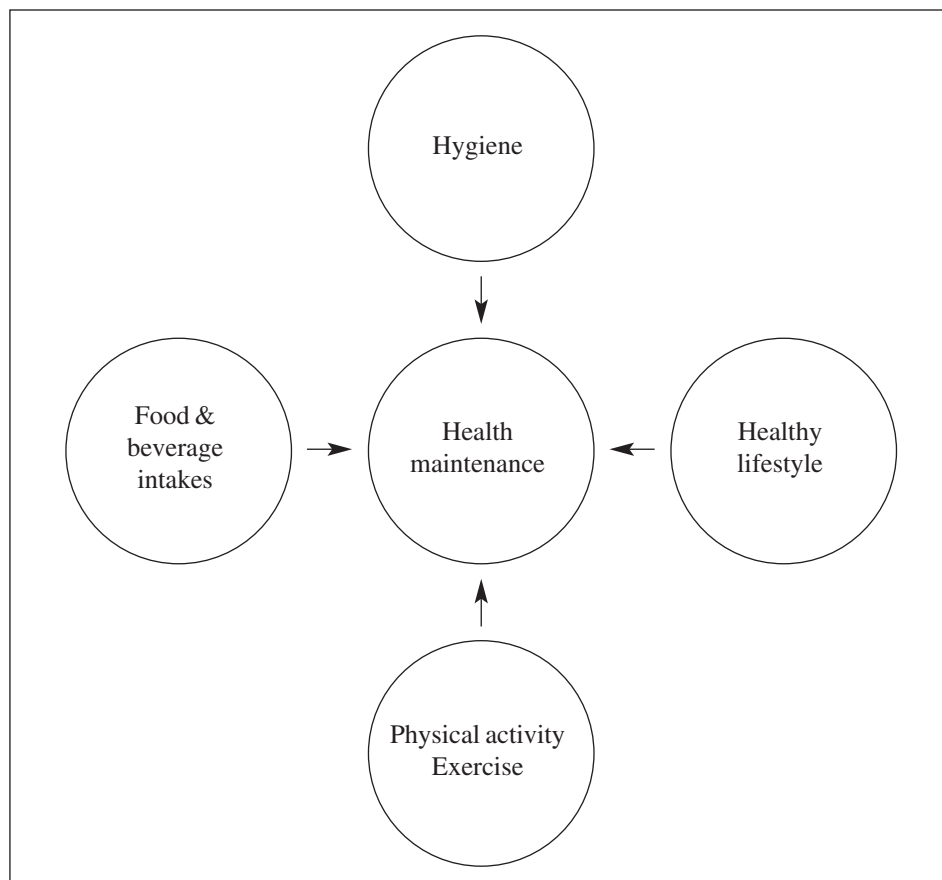


Fig. 1.—Key factors involved in enhancing human health.

tant role both separately and interacting between both of them in the maintenance and improvement of health. Recent findings were discussed and recommendations for appropriate behaviour related to hydration and physical activity have been offered in this overview.

Hydration

Water is an essential nutrient^{1,2} for human body and a major key to survival has been to prevent dehydration. However, there is still a general controversy regarding the necessary amount to drink water or other beverages to properly get an adequate level of hydration and also the best way of measuring hydration in humans in order to know to what extent an individual can be at risk of dehydration and how to prevent any situation of dehydration at any age range.

Measurement of hydration

In clinical nutrition and field studies, commonly used assessment methods of hydration are: estimates of water balance (thirst rating, total water intake and output or body weight changes), hydration markers (plasma or urine osmolarity) and total body water (TBW) measurements by bioelectrical impedance or isotope dilution.

Water balance

Thirst rating

For the majority of healthy population, fluid balance is maintained via thirst, a feedback-controlled variable, acutely regulated by central and peripheral mechanisms. However, voluntary drinking is also a behaviour influenced by other environmental, social, and psychological cues. Indeed, thirst perception is typically assessed by subjective ratings using either categorical or visual analogue scales. Therefore, factors and conditions (e.g., age, disease, temperature) that influence thirst should be also recognized, taking into account that humans may drink also for other reasons, particularly for hedonic ones. For example, during cold exposure, thirst is significantly blunted independently of hydration status or activity³.

Water intake and output

Water balance can be estimated by the assessment of both water intake (input) and water losses (output) during a period of time.

Total water input includes total water intake (from beverages, and food) and to a small extent also from oxidation of macronutrients (metabolic water). Estima-

tions of water intake from food and beverages are typically assessed by using dietary records or recalls, and total water derived from food composition data bases. Fruits and vegetables are generally the largest relative sources of water from solid foods, besides soups, infusions and juices, after pure water and beverage consumption, but proportions vary largely according to dietary patterns and climate conditions. In this regard, sodium replacement should be taken into account especially in those zones where temperatures are high during at least half a year and hydration care may become more important than in cold places; this is the reason why sport drinks emerge as interesting options as hydration-producer. The habit of drinking water is more complex than the habit of food consumption and measurement of pure water consumption is fairly new in focus in dietary research and still adequate validation of dietary assessment methods of water intake is needed⁴.

On the other hand, water output includes the losses in urine and stool as well as the insensible losses from respiration and non-sweating perspiration. 24h urine volume is used to measure water output or water retention or clearance by the kidneys in hydration studies.

Body weight changes are a sensitive, accurate and easily measured indicator of water balance when measured regularly and under standard conditions. Acute losses in body weight are almost always due to changes in total body water.

Hydration biomarkers

Plasma osmolarity and urine indices

Water balance regulation is very precise, and a loss of 1% body water is usually compensated within 24 h. Changes in plasma osmolarity (P_{osm}) trigger these homeostatic mechanisms. When P_{osm} is normal or increased, kidneys are conserving water. As the P_{osm} rises, the urine osmolarity should also rise as an expected physiological response to dehydration. In this context, plasma and urine osmolarity as well as urine specific gravity are the most widely used biomarkers of hydration⁵. Urine indices are best measured in morning urine or 24 h urine, while P_{osm} is usually measured in a single morning venous sample.

In clinical nutrition, however, dehydration may be confounded with hyperglycemia (diabetes mellitus) and high protein diets as these conditions increase osmolarity despite adequate hydration status. Population values for P_{osm} or urine osmolarity cannot be used to estimate human water requirements (i.e., on the basis of dehydration), because the healthy body's neuroendocrine mechanisms maintain P_{osm} within normal limits, even when total water intake varies greatly⁶. On individual level, when laboratory analysis is not available or when a quick estimate of hydration is necessary, morning urine colour can be used as an indicator of hydration with reasonable accuracy.

Total body water (TBW)

Bioelectrical impedance analysis (BIA)

BIA measures the impedance or resistance to a small electrical current as it travels through the body's water pool. It is a commonly used method to quantitatively estimate body composition and is based on a two-compartment body composition model, namely body fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) and assuming that 73% of the body's FFM is water for TBW estimation. Single-frequency BIA (SF-BIA) is most commonly used for assessing TBW and FFM but cannot distinguish TBW into its intracellular and extracellular compartments. Bioimpedance spectroscopy (BIS) or multi-frequency BIA allows for the differentiation of TBW into intracellular and extracellular water compartments^{7,8}. Specific prediction equations may be developed against dilution techniques, e.g. the TBW equation model developed for Spanish children which incorporated height (cm)²/Reactance and weight: TBW (kg) = 0.495 × height (cm)²/Reactance + weight (kg) × 0.107 + 6.08 (R² = 0.91; SEE = 2.0 kg)⁹.

Dilution and tracer techniques

Dilution techniques are considered the golden standard of the qualitative measurement of FM, FFM and TBW (again, assuming that water in the FFM is constant at about 73%). To this end, a known dose of isotop-labelled water (2H, 18O or 3H) is ingested and allowed to equilibrate within the body water (4–5 h) and urine is collected for later spectrophotometry determinations. The tracer sodium bromide (NaBr) can be used for the measurement of extracellular water space. Administration of these tracers and collection of samples are easy but these methods are expensive and impractical for large-scale studies.

In summary, at the population level one standard method has not been still accepted to adequately assess the hydration status; therefore, a combination of methods is preferred. When body water intake and output are in balance, TBW and P_{osm} provide objective measurements of volume and concentration. TBW may be assessed by BIA or dilution techniques. At an individual level, maintaining a constant morning body weight, adequate fluid intake, a pale yellow urine colour, and controlled normal urine volume will assist healthy individuals to achieve euhydration¹⁰.

Interactions between hydration and exercise

The importance of hyponatremia

Childhood and elderly people are groups of population with a high risk of dehydration¹¹. Specially, the risks and consequences of dehydration while exercising are well-known. This is the case of hyponatremia that has been de-

finied as plasma sodium concentration below 135 mmol/L, which may cause a pathological situation and might occur when doing exercise and unfortunately it is very common in endurance events. Hyponatremia becomes more frequent as the duration of the exercise increases, specially, in ultra-endurance exercise (events lasting longer than 6 hours). As an example, during the London Marathon in 2006, the incidence of hyponatremia was 12.5%¹². Indeed, it is the first cause of severe disease in ultra-endurance events, such as the popular Ironman¹³. Therefore, in ultra-endurance events (more than 6 hours, but often lasting 10 and 20 hours, such as Ironman) the amount of beverage intake containing carbohydrates and sodium should be smaller, around 0.5 L per hour of event, being the amount of liquid intake per hour smaller as the duration of the sport activity increases in order to avoid any renal or metabolic disfunction.

Recent data support that 95% of the variance in the decrease in sodium concentration (that can lead to hyponatremia) after exercise is explained by increases in body weight as a consequence of over drinking^{14,15}. These findings may have important implications for guiding athletes participating in ultra-endurance sports (fig. 2).

In addition, since many of the effects of the exercise on the inflammatory cells are mediated by changes in the systemic concentrations of stress hormones and proteins, such as glucocorticoids, catecholamines, and 72 kDa heat shock proteins¹⁶, an optimal hydration during sport performance must be important in order to avoid potential hemoconcentration of these “stress mediators”.

Beverages for sportspeople

According to Spanish law¹⁷, beverages for sportspeople are considered among food preparations for dietary and/or special regimes, under the heading on foods adapted to intense muscular wear.

These beverages have a specific composition aimed to achieve rapid absorption of water and electrolytes and to prevent fatigue. In addition, they have specific requirements¹⁸.

Therefore, the main aims of these beverages are as follows:

1. To provide carbohydrates to maintain an appropriate concentration of glucose in blood and to delay the exhaustion of glycogen deposits.
2. The replacement of electrolytes, particularly of sodium.
3. Hydric replacement to avoid dehydration.

These beverages usually have a particular nice overall perception of flavour, so it is reasonable to bear in mind that they will be more easily consumed than water on its own.

In February, 2001, the European Commission's Health and Consumer Protection, through the Scientific

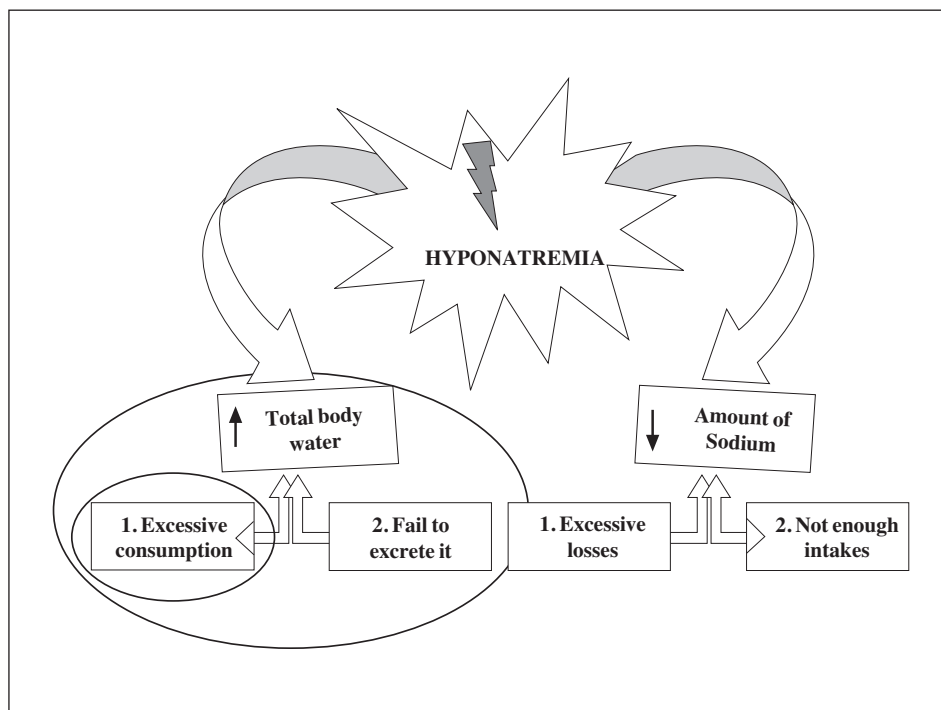


Fig. 2.— Summary of the main factors that might cause hyponatremia during exercise.

Committee on Food, drew up a report on the composition of food and beverages intended to meet the expenditure of great muscular effort, especially among sportsmen and women. This report points out that specially adapted foods and liquids help solve specific problems in order to achieve an optimum nutritional balance. These beneficial effects are not confined only to sportspeople, who take regular and intensive muscular exercise, but also people who, in their jobs, make major exertions in adverse conditions, and people who during their leisure time do physical exercise and training. It indicates that the sports beverage should supply carbohydrates as a fundamental source of energy and should be efficient in maintaining optimum hydration or in rehydrating recommending the following margins in the composition of the beverages to drink while doing sport:

- Not less than 80 kcal per litre (L) and not less than 350 kcal/L.
- At least 75% of the calories should come from carbohydrates with a high glycemic index (glucose, sucrose, maltodextrins).
- Not less than 460 mg/L of sodium (46 mg per 100 mL/20 mmol/L) and not more than 1,150 mg/L of sodium (115 mg per 100 mL /50 mmol/L).
- Osmolality between 200-330 mOsm/kg of water.

Other components of replacement beverages

Antioxidants

The ingestion of antioxidants to minimize the damage caused by reactive species generated in the electron

transport chain has produced different results when assessing an increase in performance, so their presence in beverages for sportsmen and women is not essential¹⁹.

Proteins

The ideal protein concentrate to be added to a beverage for sportspeople would be whey protein from milk. Another alternative is just to provide serum lactoproteins, i.e. milk serum deprived from lactose, which can be useful in people with lactase deficit^{20,21}.

General recommendations

A consensus was reported in view of the needs to get proper beverages for sportspeople, including the definition of the composition and guidelines to healthy liquid replacements²².

1. Hydration should be optimized as much as possible.
2. Beverages for sportsmen or women used during training sessions or in competitions should be ranged between 80-350 kcal/1000 mL, of which at least 75%, simple carbohydrates, e.g. glucose.
3. Beverages for sportsmen or women used during training sessions and in competitions should be ranged between 20-50 mmol/L (460-1,150 mg/L) of sodium ion content according to the heat, intensity and duration of the exertion. The osmolality of such beverages should be ranged between 200-330 mOsm/L of water, and should

not under any circumstances exceed 400 mOsm/L of water.

4. Replacement beverages used after training or competitions should have a calorie content of 300-350 kcal/1000 mL, of which at least 75% should come from a mix of high glycemic load carbohydrates such as glucose, sucrose, maltodextrins and fructose.
5. Beverages for sportsmen used for immediate post-exertion should have sodium ion content in the range of 40-50 mmol/L (920-1,150 mg/L). Likewise, they should provide potassium ion in the range of 2-6 mmol/L. The osmolality of those beverages should be comprised 200-330 mOsm/L of water, not exceeding 400 mOsm/L.

Physical activity/exercise

Not in vain Hippocrates mentioned his famous sentence (IV B.C): *“Eating alone will not keep a man well; he must also take exercise. For food and exercise... work together to produce health”*.

Physical activity is defined as any bodily movement produced by skeletal muscles that results in energy expenditure beyond resting expenditure (>1.5 METs), as walking to and from work, taking the stairs instead of elevators and escalators, gardening, and doing household chores²³. Exercise, however, is a type of physical activity that requires planned, structured, and repetitive bodily movement with the intent of improving or maintaining physical fitness level. Exercise can be accomplished through activities such as cycling, dancing, walking, swimming, yoga, working out at the gym, or running, just to name a few. Regular exercise, depending upon the kind, improves aerobic fitness, muscular strength, and flexibility^{24,25}.

In the XXI century the practice of regular physical activity/exercise has been associated with both a healthier and a longer life, being recognized as one of the most powerful health tools for preventing disease and improving the quality of life in developed countries. Indeed, frequent and regular physical exercise boosts the immune system, and can be beneficial in detecting, preventing and managing the “diseases of affluence”, such as hyperlipidaemia, hypertension, type 2 diabetes, obesity, arthritis, dyslipidaemia, depression, chronic obstructive pulmonary disease, nicotine addiction, affective disorders, cancer, osteoporosis, and age-related declines in muscular strength²⁶⁻²⁸.

The main outcome of regular physical activity, achieving moderate-to-high peak cardiorespiratory fitness (> 8 METs) may reduce the risk of cardiovascular events and all-cause mortality²⁹⁻³¹. Those moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) (≥ 450 min/wk) values that are clearly above the minimum international recommendations of 150 min/wk of MVPA³² are associated with longer life expectancy³³.

Indeed, regular exercise is probably the lifestyle intervention with the most profound up-regulating effect on hundreds of genes involved in tissue maintenance and homeostasis, implying a complex cross talk between muscles and other tissues³⁰, which has been selected for optimizing aerobic metabolism to conserve energy in an environment of food scarcity^{31,34} resulting in numerous beneficial adaptations and the benefits of exercise on metabolic, psychological and physiological health (table I).

Table I
Benefits of regular physical activity on metabolic, psychological and physiological health

Effects on performance / fitness	<ul style="list-style-type: none"> • Improved endurance • Improved strength • Improved balance • Improved flexibility
Reduction of cardiovascular risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • Sedentary lifestyle • Fibrinogen • Insulin sensitivity
Reduction of social misbehaviours	<ul style="list-style-type: none"> • Violence, smoking, consumption of alcohol, drugs and unhealthy diets (especially in children and young people)
Prevention of chronic diseases	<ul style="list-style-type: none"> • Obesity / overweight • Hypertension • Ischemic cardiopathy • Stroke • Hypercholesterolemia • Type 2 diabetes • Osteoporosis • Musculoskeletal disorders • Lumbar pain • Cancer: colon, breast, prostate
Prevention of psychological, psychiatric and behavioural disorders	<ul style="list-style-type: none"> • Stress • Increased psychological balance • Improved cognitive function • Anxiety • Depression • Self-confidence • Self-esteem • Attenuation of CV and neuroendocrine responses to mental stress • Reduction of some type A behaviours
Ageing	<ul style="list-style-type: none"> • Prevention of muscle loss • Prevention of bone loss • Reduction of functional limitation • Reduction of falls • Reduction of fractures
Reduction of mortality	<ul style="list-style-type: none"> • Global • Cardiovascular

However, it is important to highlight that nowadays we are facing with a paradox: technology development and certain social behaviours have caused increased physical inactivity rates that have altered the configuration of the human biological machine; when we forget our biological evolutionary process we become hypoactive, sedentary, the contrary to what our evolution has been developed over thousands of years. The result is decoupling numerous biological functions involving loss of health and rise of the so-called “diseases of civilization”. Both physical inactivity and sitting behaviour in contemporary obesogenic environments initiate a situation of maladaptation that may lead to chronic diseases, and therefore it has become one of the most important health problems across all over the world.

Sedentary behaviour refers to activities that do not increase energy expenditure substantially above the resting level (1-1.5 METs) and includes activities such as sitting, lying down, and watching television, and other types of screen-based entertainment³⁵. Hundreds of thousands of people die each year as a result of developing diseases highly related to inactivity. The direct economic costs as consequence of inadequate physical activity behaviours are huge²⁹.

Unfortunately, there are no reliable estimates of the economic costs, advantages and savings that may produce weight loss programmes based not only on dietary restrictions, but especially on promotion of physical activity and the avoidance of sedentariness. Only few data are known regarding some specific diseases, but certainly very far from reality, since the investment in all kinds of slimming products is much higher than the official pharmaceutical costs.

The EEUU is the country where the most health care resources are associated with obesity and the estimated amount is around 5.5 to 9.4% of their health expendi-

ture (more than 100,000 million dollars). In other countries, such as Canada, Switzerland, New Zealand, Australia, France and Portugal, obesity has been reported to cause between 2 and 3.5% of health expenditures. In Spain, the cost of obesity could reach 7% of health expenditure of the Spanish National Health System, although these figures are still controversial³⁶. Indeed, due to the fact that the figures in Spain are surprising, being more than 2500 million euros a year only spent in public health on healthy problems related to overweight and obesity, rationalizing resources is crucial³⁷.

Nevertheless, before interventions can be properly designed and their findings correctly interpreted, it is important to understand how physical activity levels can be changed across different periods of life.

Physician prescription

The US Office of Disease Prevention and Health Promotion³⁸ pointed out that at that time over 8000 articles reported the benefits of exercise. According to this report, two important conclusions must be drawn:

- Important health benefits can be obtained by performing 30 minutes of moderate physical activity on most, if not all, days of the week.
- Additional health benefits result from greater amounts of physical activity.

Evidence supports the inverse relationship between physical activity intensity and premature mortality, cardiovascular diseases, stroke, type 2 diabetes, metabolic syndrome, colon cancer, breast cancer or depression, vigorous physical activity being more effective (around 30-40%) than moderate physical activity levels (fig. 3).

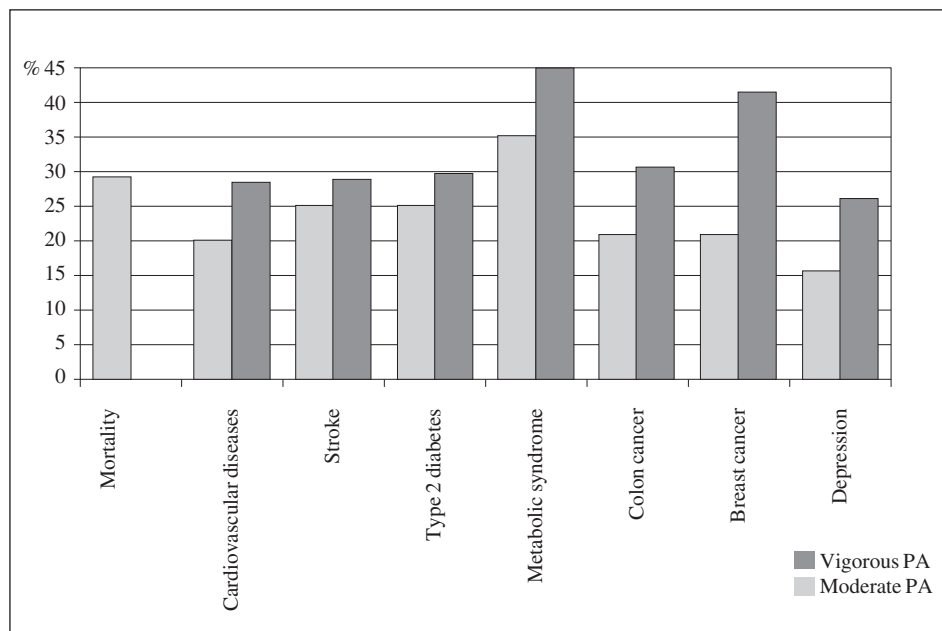


Fig. 3.—The inverse relationship (around 30-40%) between physical activity and premature mortality, cardiovascular diseases, stroke, type 2 diabetes, metabolic syndrome, colon and breast cancers, or depression.

The way to perform physical activity has consequences and should be prescribed but it is recommended in moderate or moderate-to-vigorous intensity levels for overall health maintenance, since strenuous exercise, especially in training sportspeople, can lead to risks and harms in some occasions (fig. 4)³⁹.

It is important to highlight that physicians also need more training in how to make best use of a powerful therapy, such as the physical activity. Physicians can successfully encourage activity by giving patients a written exercise prescription along with printed advice on how to design a safe and enjoyable routine²⁶.

For physicians, the prescription pad is a familiar and easy way to transmit the recommendations to maintain or recover health. Similarly, the exercise prescription directs patients to initiate, maintain or increase their physical activity levels. Unfortunately at the end of the XX century primary care physicians, family doctors, etc. were limited to recommend exercise only in certain clinical situations without specifying the type of physical activity performed and no guarantee adhering to it. The academic subject “exercise prescription” is unknown in undergraduate studies and the physician must update as a postgraduate. Thus, the initiative “Exercise is Medicine”^{7,40} promoted by the American College of Sports Medicine could help physicians and other health professionals to understand the exercise prescription process. The performance of prescription requires a multidisciplinary team that will need to have an expert on physical activity. The success of prescription depends on the ability of the health team to prepare and develop a specific exercise prescription for each subject⁴¹. In this context, the concept of a *polypill* is receiving growing attention to prevent cardiovascular disease. Indeed, compared with drugs, exercise is available at low cost and relatively free of adverse effects⁴².

The components of a prescription for medicaments include the name of the medication, strength, route and frequency of administration, as well as duration and precautions related to doses. The components of an exercise prescription follow a similar format, defining type of exercise, intensity, frequency, duration, precautions and progression of the doses. The prescription of exercise for sedentary people should begin with at a minimal effective “dose”, focusing first on the preliminary aspects of the regular exercise programme. From this “small dose” of exercise, the patient, with the professional encouragement and guidance should hopefully progress to the final optimal dose (table II).

Physical activity and sedentariness inadequacy in early ages

Due to the limitations of self-reported methods to assess physical activity in young people of different ages, the information available on this regard has been very limited.

The European Youth Heart Study (EYHS) is a school-based, cross-sectional study designed to examine the interactions between personal, environmental, and lifestyle influences on the risk factor for future cardiovascular diseases in several European countries. Within the EYHS, in the assessment of physical activity in a 6 to 10 year-follow up conducted in Sweden and Estonia, a decline in MVPA (overall change = 30 min/d) was observed together with an increase in sedentary time (overall change = 2 h 45 min/d) from childhood to adolescence⁴³. These authors observed that MVPA decreased from childhood to adolescence (-1 to -2.5min/d per year of follow-up, P = 0.01 and < 0.001, for girls and boys, respectively) and also from adolescence to young adulthood (-0.8 to -2.2 min/d per

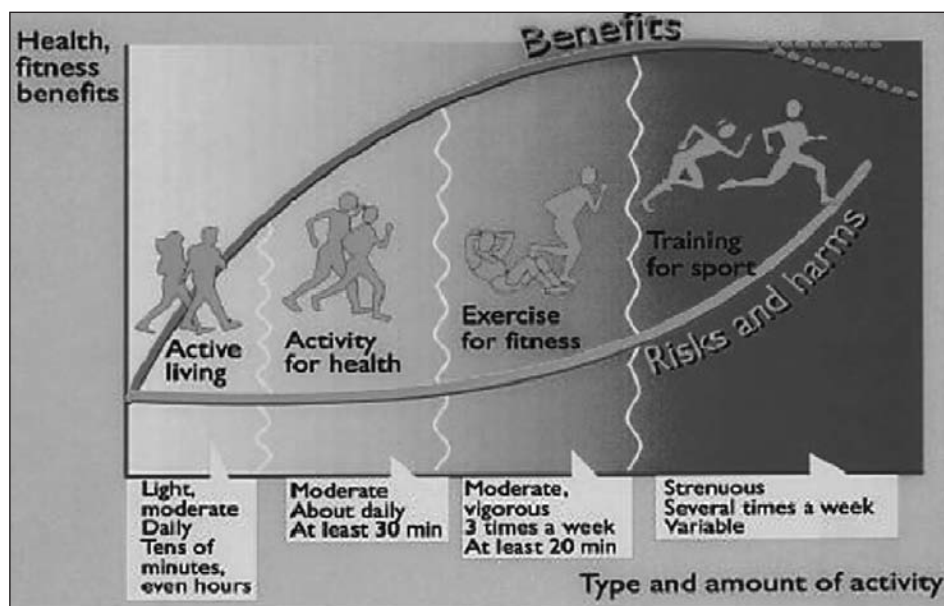


Fig. 4.—Different physical activity and exercise levels can promote health fitness benefits or the opposite, risk and harms.

Table II
A comparison between several factors involved for medication and exercise prescriptions

Medication Prescription

Drug	Acetaminophen with codeine
Strength	300 mg / 30 mg, Tablet
Route	By mouth
Frequency	1 tablet every 8 h
Duration	1 week
Precautions	Avoid drinking alcohol

Exercise prescription

Type of exercise	Walk
Intensity	4-6 km-h-1 RPE 3-5
Frequency	Three days a week. Target 5/w
Duration	Forever
Precautions	Sprain in the right ankle two months ago
Progression	Start at 4 km-h-1. Increase gradually every 4 weeks

year, $P = 0.02$ and < 0.001 for girls and boys, respectively). Sedentary time increased from childhood to adolescence (+15 and +20 min/d per year, for girls and boys, respectively, $P < 0.001$), with no substantial change from adolescence to young adulthood. The magnitude of the change observed in sedentary time was 3-6 times higher than the change observed in MVPA. Overall, these results support that MVPA declined 30min/d while sedentary time increased 2 h 45 min/d

from childhood to adolescence. These findings are of concern and might increase the risk of developing obesity and other chronic diseases later in life. In addition, these findings suggest that if a long-term intervention conducted in individuals of this age obtains no change in physical activity or sedentary time, it would actually be a very successful intervention, since the observed trend above reported has substantially modified⁴³.

Recent cross-sectional studies have reported positive associations between physical activity and obesity prevention as well as with cardiovascular risk factors in European children⁴⁴⁻⁴⁶. The majority of Spanish adults and children do not engage in enough physical activity to achieve beneficial effects for health⁴⁷. There is a need for objective and accurate assessment of the proportion of children meeting the recommendation for healthy levels of physical activity. Current health-related physical activity recommendations for children and adolescents have been established in at least 60 minutes of MVPA for 5 days a week^{48,49} and they were updated later³². Assessing the patterns of physical activity both between days (during weekdays and weekend days) and within days is of interest to improve our understanding of the variation in physical activity in Spanish children and to provide more efficient intervention programmes to prevent obesity. Therefore, some studies have been aimed to find out the patterns of physical activity in children and to compare them between overweight/obese and non-overweight/obese children⁵⁰ and also to assess the association be-

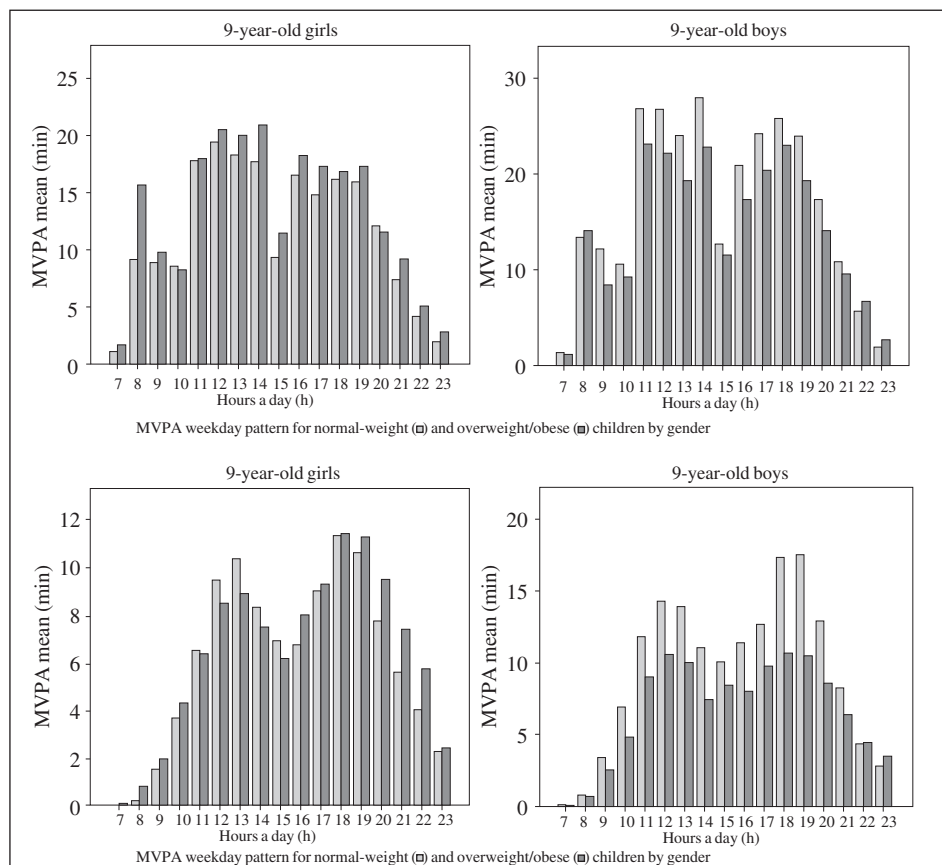


Fig. 5.—MVPA weekday and weekend day patterns in non-overweight/obese and overweight/obese 8-10 yr-old children. The EYHS study.

tween current physical activity guidelines and obesity in children⁵¹ (fig. 5). As an example, one of the studies performed in Spain was a part of the EYHS and involved a total of 439 children (233 girls, 216 boys) aged 8-10 y, with the main outcomes as follows: a) children's MVPA levels are more closely associated to gender than to obesity status, b) children tend to be more active during school periods, however they achieved a low amount of MVPA and c) 60 minutes of MVPA is inversely associated with overweight and obesity risk; however, vigorous physical activity (VPA) is a more important component and it should be specifically included into the children physical activity recommendations⁵⁰⁻⁵².

These results emphasize the relevance of physical activity in children to prevent obesity. This outcome showed the need to focus on VPA opportunities and these efforts should be carried out particularly outside school time (afternoon-evening time).

Sedentariness: on the threshold of inflammatory processes

The New England Journal of Medicine 2008 has pointed out the importance of skeletal-muscle homeostasis⁵³. Skeletal-muscle fibres can produce several hundred secreted factors, including proteins, growth factors, cytokines, with such secretory capacity increasing during muscle contractions, myogenesis or after exercise training. Several studies conducted have considered the potential impact of sarcopenia on metabolic function, chronic disease, and mortality⁵⁴. Acutely, i.e. in response to a single bout of exercise, a pro-inflammatory response is generated (increase in circulating number and function of leukocytes and in systemic concentrations of pro-inflammatory cytokines and chemokines), whose damaging potential is limited by simultaneous activation of anti-inflammatory mechanisms^{16,55}. Conversely, repeated exercise training results in significant reduction of the systemic inflammatory state⁵⁶. The overall health effects of exercise are therefore induced by the correct balance between these apparently opposed pro- and anti-inflammatory effects⁵⁷. The physiological relevance of pro- and anti-inflammatory effects of exercise will be also depending on the inflammatory status of people performing exercise, especially in individuals with low-grade inflammatory diseases⁵⁸⁻⁶⁰.

Cardiovascular diseases (CVD) are the principal causes of death in developed countries⁶¹. It is well documented that the genesis of CVD occurs in early ages⁶²⁻⁶⁴, although the clinical symptoms are not clearly observed until adulthood⁶⁵. The trigger of CVD is the atherosclerosis, which involves an inflammatory process during the atherogenesis with a continued and substantial increase of inflammatory cytokines and acute-phase reactant levels within the arterial wall^{65,66}. Since CVD risk factors usually track from childhood to adulthood⁶⁷, a healthy lifestyle beginning in early ages is the focus of public health strategies.

Sedentary lifestyle has officially been recognized as a major risk factor for CVD, being responsible for 6% of the major CVD mortality, which makes inactivity comparable to well-known risk factors such as smoking and obesity⁶⁸. Information on the detrimental effect of sedentariness (mainly sitting) on health is relatively new, but there is compelling evidence for its key role on CVD mortality, regardless of physical activity³⁵. Since both physical activity and sedentary behaviours have been identified as crucial risk factors for CVD mortality, public health interventions to (i) increase physical activity and (ii) decrease sedentary behaviour in children and adolescents might have the potential to provide health protection against future CVD.

To date, there are a few studies that examined whether regular physical activity influences the inflammatory process in children and adolescents. The main findings in such studies suggest that the total amount and intensity of physical activity (i.e. light, moderate and vigorous intensities) are not directly associated with inflammatory markers in youth, but it would have a crucial indirect role through increasing cardiorespiratory fitness and decreasing body fat^{63,64,69,70}. The majority of Spanish adults and children do not engage in enough physical activity to be beneficial for health⁴⁷. Regarding the influence of sedentary behaviour on inflammation in these ages, nowadays there is limited evidence to draw any conclusion. Overall, some studies that used accelerometers for assessing sedentary time found null associations with inflammatory biomarkers in youth^{71,72}. Also, there is some evidence that high levels of television viewing might have an indirect role on the inflammatory process in youth because this behaviour is associated with unhealthy dietary patterns⁷¹. Further longitudinal or clinical trials will provide insights into the role of physical activity and sedentary behaviour on inflammation in young people.

The interrelationship between physical activity and the immune system

It is well known that, together with skeletal muscle, metabolic and cardiovascular systems, physical activity also strongly modulates the immune system⁷³⁻⁷⁵. As a consequence, people who perform some type of sport regularly have been associated with less susceptibility to infection compared with sedentary people. However, while regular moderate exercise is very likely to be associated with decreased susceptibility to infection, intense exercise has been associated with symptoms of transient immunodepression, leading to increased susceptibility to infection, especially in high competition athletes^{74,76-78}. Thus, as on the other physiological systems, the effects of exercise on the immune system also depend on the frequency, intensity, and duration. Nevertheless, there has been an excessive generalization of the idea that, while moderate exercise is beneficial, intense exercise is harmful for the immune system. This general finding cannot be extended to the

innate/inflammatory response mediated by phagocytes, which can be stimulated even after intense sessions of exercise. The reduction of the functional capacity of lymphocytes in situations of excessive intense exercise can induce a temporary immunosuppression that allows microorganisms time to evade immunological recognition and become established, giving rise to infections in athletes. Innate immune defences may play an important role in the defence against infection of sportspeople, probably preventing the entry and maintenance of the antigen in situations where the adaptive immune response is depressed⁷⁴. Indeed, the stimulation of the innate/inflammatory responses during strenuous physical activity might counterbalance the decreased lymphocyte activity, and this may be regarded as an adaptation of this response to exercise-stress situations, in which stress hormones and mediators are involved (fig. 6)⁷⁹.

It is also necessary to take into account that while innate and/or inflammatory responses are crucial in host defence for healthy people, uncontrolled inflammatory reactions may be responsible for the initiation and progression of autoimmune and inflammatory diseases. Thus, many of the benefits induced by exercise have been proposed to be mediated by the induction of an anti-inflammatory response^{58,80}. However, it is not formally proven whether an induced anti-inflammatory effect of exercise in healthy people, with an optimal inflammatory regulation could be beneficial for an optimal regulation of homeostasis. Then, the potential anti-inflammatory effects of exercise would be positive only for those people with unhealthy high inflammatory status⁵⁸. In addition, while cellular oxidative stress is dangerous for most of the cells, this process is necessary for phagocytes in order to destroy pathogens, and phagocytic cells also need a good balance between oxidative and anti-oxidative mechanisms. From an im-

munophysiological perspective, anti-oxidant and anti-inflammatory supplements make sense especially when one physical activity induces excessive oxidative/inflammatory response⁸¹.

In this context, physical exercise has been found to improve the overall health of people suffering from certain autoimmune diseases such as the case of children with cystic fibrosis, who often have to be hospitalized because of acute exacerbation of their immune system exhibiting respiratory symptoms. Therefore, this is a powerful prognostic factor since aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis, given that physical exercise can reduce the decline in VO₂ peak that occurs in these patients⁸².

Physical activity/exercise as a therapy

Cardiovascular diseases

Exercise training has been shown to exert a restoring/improving effect on endothelial function⁸³, which is shown to be a risk factor for CVD. Longitudinal studies have shown that increased levels of physical activity reduce thrombosis-related cardiovascular events⁸⁴.

Diabetes

A meta-analysis has demonstrated that exercise training is associated with an overall 0.67% decline in glycosylated hemoglobin levels. This reduction, derived from the exercise, is similar to that reached by treatment of oral antidiabetic drugs⁸⁵.

A more recent meta-analysis of randomized control trials has shown a significant decrease in triglycerides

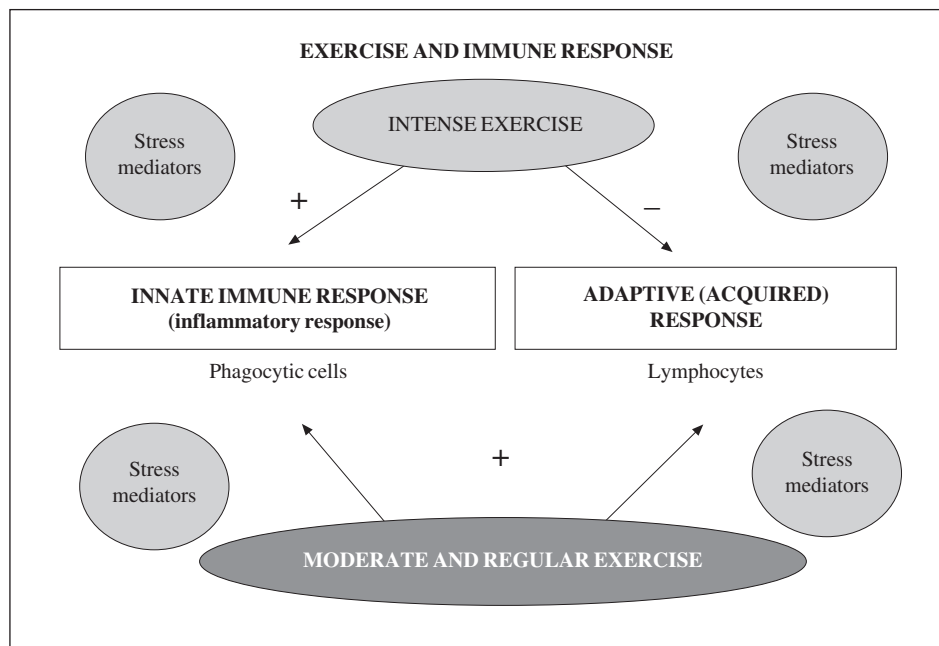


Fig. 6.—The stimulation of the innate/inflammatory responses during strenuous physical activity/exercise might counterbalance the decreased lymphocyte activity as an adaptation of this response to exercise-stress situations, in which stress mediators are involved.

after exercise interventions but no effects were found on total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or low-density lipoprotein cholesterol. A meta-analysis was recently conducted on both the efficacy and tolerability of *polypills*⁸⁶ in 2,218 subjects (fig. 7). The authors concluded that the *polypills* can reduce blood pressure and lipids in comparison with a placebo group and the differences found in both groups about the tolerability of *polypills* were moderate. Therefore, further studies are necessary to elucidate the status of *polypills* in primary care and prevention strategies.

Obesity

With the aim of losing weight there are more and more alternative programmes and therapies that include different types of exercise along with dietary

food products, specific diets, besides of surgical methods, certain drugs and finally “miracle” type products.

However, it is important to highlight that thousands of these supposed miracle products and exercises very frequently show up in developed countries, claiming any number of healthy advantages, although there is always a lack of scientific precision. Facing to the difficulties found to lose weight the consumers still wonder about the reasons and about the short period of success if any. In this scene, the consumer should be helped by health professionals to dispel any doubt about what may be valid or under which circumstances these alternatives can be applied.

The most agreed explanation is the multifactorial component of overweight/obesity, such it can be seen at the following website: <http://www.shiftn.com/obesity/Full-Map.html> where many factors are involved, such as: energy balance, individual, social or collective

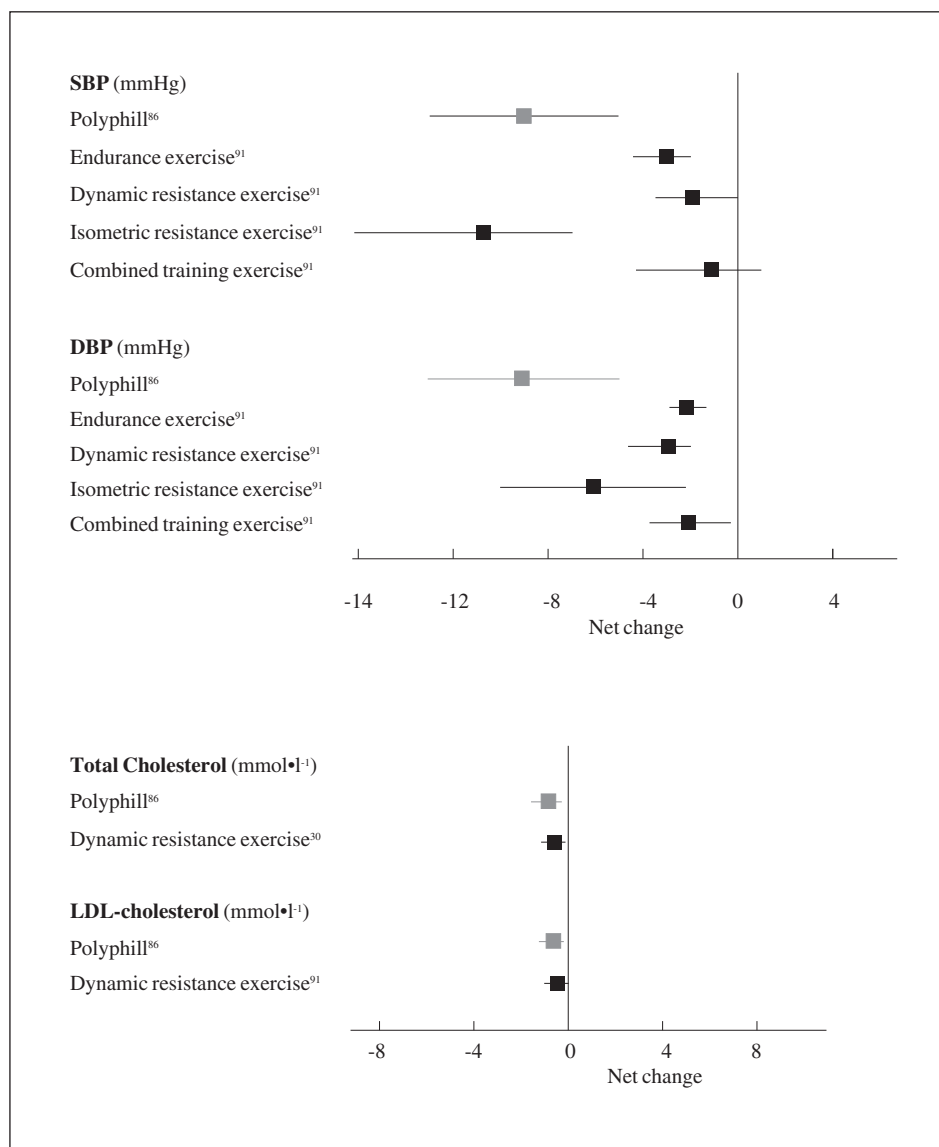


Fig. 7.—Comparison on the effects of the polypill vs. exercise interventions on outcomes related to CDV risk using data from meta-analyses⁸².

psychological factors, individual and social factors of physical activity, energy consumption, access to food products, individual or collective physiological factors (genetic, epigenetic, etc.). This is the reason why those interventions available to combine a large group of factors are more sensible to achieve success.

Certainly, in the area of physical activity it is necessary to further fight for achieving successful goals by avoiding myths such as the use of abdominal exercise⁸⁷ or vibration platforms⁸⁸ to lose weight. Even the apparently best classic cardiovascular exercise has been evaluated and discredited in an interesting meta-analysis showing that isolated cardiovascular exercise only causes an average weight loss of 1.7 kg in 12 months⁸⁹.

Aging

Moreover, regarding aging, physical activity has been shown as a protective agent of healthy mental and organic improvement, leading to an enhanced autonomy situation and thus, contributes to attenuate aging autonomic dysfunction and to the reduction of morbidity and mortality^{81,90}.

Final remarks

Hydration status and physical activity/exercise are very important concepts to work on to tackle inadequate nutritional situations and promote well-being. Further research studies are necessary regarding the measurement of the hydration status and the binomial physical activity/sedentariness as well as the doses of water intake supplied both by foods and beverages and the ideal proportion of physical activity/sedentariness to achieve the healthiest status by reducing disease risks.

In view of all the opinions expressed by the speakers according to their knowledge, there was a consensus about a guideline as a Decalogue with several advices related both to hydration and physical activity/exercise to achieve an adequate health status.

Decalogue: global recommendations to achieve an adequate hydration and physical activity status to avoid overweight/obesity consequences

Hydration

1. For the general population, intake of 2-2.5 litres (L)/day of fluids, including water, infusions, natural juices, soups and beverages, all of them in moderation and variety.
2. For sportspeople, intake of adequate amounts of liquids according to the training periods or during competitions (80-350 kcal/1,000 mL, of which at least 75%, simple carbohydrates, e.g. glucose), after training or competitions (300-

350 kcal/1,000 mL, of which at least 75% should come from a mix of high glycemic load carbohydrates such as glucose, sucrose, maltodextrins and fructose).

3. In order to avoid hyponatremia, sportspeople should drink beverages with appropriate amounts of sodium (460-1,150 mg/L) between 0.6-1.2 L/hour in long-term sport activities.

Food consumption

4. The dietary daily intake has to be balanced: 55-60% of total carbohydrates from which 5-10% should be simple carbohydrates; 30-35% fats as long as 10% are monounsaturated fatty acids, especially supplied by olive oil, 10% saturated fatty acids and 10% polyunsaturated fatty acids; and 10-12% protein, providing a high variety of different foods but in moderate amounts (less is more).
5. Consumption of 20-30 g/day fibre (including legumes, natural cereals and 3 portions/day of each vegetables and fruits)
6. An appropriate food behaviour consisting of 4-6 meals during the day (breakfast, mid-day snack, lunch, afternoon snack, dinner, after dinner snack) in adequate amounts and at the appropriate times.

Physical activity, exercise and sedentary behaviours

7. 420 minutes of moderate to vigorous physical activity per week for children and adolescents, and at least 3 days per week of vigorous-intensity physical activity
8. 150 minutes of moderate physical activity per week or 75 minutes at vigorous intensity for adults. Every minute of physical activity really does count and intensity plays an important role for health.
9. Sitting breaks every 30 minutes to avoid the negative consequences for health associated with prolonged sedentary behaviours.

Global remark

10. Globally, each person should find his/her own energy balance to achieve a healthy and well-being status through the establishment of an adequate nutritional, hydration and physical activity/inactivity status.

References

1. Serra-Majem L, Riobó Serván P, Belmonte Cortés S, Anadón Navarro A, Aranceta Bartrina J, Franco Vargas E, García-Closas

- R, Gómez-Candela C, Herrero Sancho E, La Vecchia C, López Díaz-Ufano ML, Varela-Moreiras G, Vázquez Castro J, Ribas-Barba L, Alcaraz-Cebrián F, García-Luna PP, González-Gomis M, González-Gross M, Granado de la Orden S, López-Sobaler AM, Moreno Villares JM, Ortega Anta RM, Pérez-Rodrigo C, Polanco Allué I, Urriale de Andrés R. Chinchón Declaration; Decalogue on low- and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutr Hosp* 2014; 29: 719-34.
2. Serra-Majem LI, Gil A on behalf of Palou A, Adan A, Anadón A, Marcos A, Murray B, Gómez-Candela C, Pérez-Rodrigo C, Maffei C, Ramón D, Benton D, Alonso-Aperte E, Martínez de Victoria E, O'Neal E, Varela-Moreiras G, Braun H, Polanco I, Araneta J, González-Alonso J, del Coso-Garrigós J, Kaiser KA, Kenney WL, Sardinha LB, Díaz-Rubio M, González-Gross M, Kapsokefalou M, Nissensohn M, Millard-Stafford M, Sawka MN, Palacios N, Hébel P, Riobó P, Urriale R, Wirth R, Mora-Rodríguez R, Maughan RJ, Ortega RM, Gellert R, Shirreffs S, Partearroyo T. Conclusions of the I International and III National Hydration Congress Madrid, Spain 3rd and 4th December, 2013. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2014; 20 (Supl. 1): 2-12.
 3. Millard-Stafford M, Wendland DM, O'Dea NK, Norman TL. Thirst and hydration status in everyday life. *Nutr Rev* 2012; 70: S147-51.
 4. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health. *Nutr Rev* 2010; 68: 439-58.
 5. Cheuvront SN, Ely BR, Kenefick RW, Sawka MN. Biological variation and diagnostic accuracy of dehydration assessment markers. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 565-73.
 6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSA J* 2010; 8: 1459.
 7. Heymsfield SB, Wang Z, Visser M, Gallagher D. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S478-84.
 8. Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R, Porta Manzanido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: Normas prácticas de utilización. *Rev And Med Deporte* 2011; 4: 167-74.
 9. Alvero-Cruz JR, Carnero EA, Barrera J, Quiterio A, Sardinha LB. A prediction Equation for total body water in Spanish Children. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: S274.
 10. Armstrong LE. Assessing hydration status: the elusive gold standard. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: S575-84.
 11. Jequier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 115-23.
 12. Kipps C, Sharma S, Pedoe DT. The incidence of exercise-associated hyponatraemia in the London marathon. *Br J Sports Med* 2011; 45: 14-9.
 13. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Gutierrez A. Hyponatremia in ultraendurance exercises. Effects on health and performance. *Arch Latinoam Nutr* 2004; 54: 155-64.
 14. Baker LB, Lang JA, Kenney WL. Quantitative analysis of serum sodium concentration after prolonged running in the heat. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 105: 91-9.
 15. Noakes TD. Changes in body mass alone explain almost all of the variance in the serum sodium concentrations during prolonged exercise. Has commercial influence impeded scientific endeavour? *Br J Sports Med* 2011; 45: 475-7.
 16. Giraldo E, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: Role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. *Neuroimmunomodulation* 2009; 14: 237-44.
 17. Royal Decree 2885/1976 of 16 October and modified as 1444/2000 of 31 July. Spanish National Bulletin 183, 1st August 2000.
 18. Report of the Scientific Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sportsmen. Access 20/03/2006. URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out64_in.pdf
 19. Morillas-Ruiz J, Zafrilla P, Almar M, Cuevas MJ, Lopez FJ, Abellan P, Villegas JA, Gonzalez-Gallego J. The effects of an antioxidant-supplemented beverage on exercise-induced oxidative stress: results from a placebo-controlled double-blind study in cyclists. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95: 543-9.
 20. Blomstrand E, Saltin B. BCAA intake affects protein metabolism in muscle after but not during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: 365-74.
 21. Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Wolf SE, Sanford AP, Wolfe RR. Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 2073-81.
 22. Palacios N, Bonafonte L, Manonelles P, Manuz B, Villegas JA. Consensus on drinks for the sportsman. Composition and guidelines of replacement of liquids. Document of consensus of the Spanish Federation of Sports Medicine. *Arch Med Deporte* 2008; 25: 245-58.
 23. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100: 126-31.
 24. Lee IM, Paffenbarger RS Jr., Hennekens CH. Physical activity, physical fitness and longevity. *Aging (Milano)* 1997; 9: 2-11.
 25. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *New Eng J Med* 1986; 314: 605-13.
 26. Elrick H. Exercise is medicine. *Phys Sportsmed* 1996; 24: 72-6.
 27. Burnham JM. Exercise is medicine: health benefits of regular physical activity. *J La State Med Soc* 1998; 150: 319-23.
 28. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
 29. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med* 2009; 43: 1-2.
 30. Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, Koch LG, Sarzynski M, Jensen T, Keller P, Scheele C, Vollaard NB, Nielsen S, Akerström T, MacDougall OA, Jansson E, Greenhaff PL, Tarnopolsky MA, van Loon LJ, Pedersen BK, Sundberg CJ, Wahlestedt C, Britton SL, Bouchard C. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108: 1487-96.
 31. Booth FW, Laye MJ, Lees SJ, Rector RS, Thyfault JP. Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. *Eur J Appl Physiol* 2008; 102: 381-90.
 32. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity For Health. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2010.
 33. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001335.
 34. Booth FW, Lees SJ. Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiol Genomics* 2007; 28: 146-157.
 35. Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev* 2010; 38: 105-13.
 36. Oliva J, González L, Labeaga JM, Álvarez Dardet C. Salud pública, economía y obesidad: el bueno, el feo y el malo. *Gaceta Sanitaria* 2008; 22: 507-10.
 37. Sánchez RV, Lopez-Alemany JM. Los costes de la obesidad alcanzan el 7% del gasto sanitario. *Rev Esp Econ Salud* 2002; 3: 41-2.
 38. U.S. Department of Health and Human Services; Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines for Americans. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/>. Accessed 5 February 2010.
 39. World Health Organization. WHO/NMH/NPH/PAH/03.2 Health and Development Through Physical Activity and Sport. World Health Organization Noncommunicable Diseases and Mental Health Noncommunicable Disease Prevention and Health Promotion. 2003. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_NMH_NPH_PAH_03.2.pdf
 40. Jonas S, Phillips E. *ACSM' Exercise is Medicine. A Clinician's Guide to Exercise Prescription*. 2009, Philadelphia: Walkers Kluwer.

41. Matute-Llorente A, Vicente Rodríguez G, Casajús JA. Bases generales de la prescripción de ejercicio físico. Ejercicio físico como prescripción terapéutica, in *Ejercicio físico y salud en poblaciones especiales*. EXERNET. (Casajús JA, Vicente Rodríguez G, eds.) 2011, Consejo Superior de Deportes: Madrid.
42. Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the Real Polypill. *Physiology (Bethesda)* 2013; 28: 330-58.
43. Ortega FB, Konstabel K, Pasquali E, Ruiz JR, Hurtig-Wennlof A, Maestu J, Löf M, Harro J, Bellocco R, Labayen I, Veidebaum T, Sjöström M. Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Time during Childhood, Adolescence and Young Adulthood: A Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8: e60871.
44. Ekelund U, Sardinha LB, Anderssen SA, Harro M, Franks PW, Brage S, Cooper AR, Andersen LB, Riddoch C, Froberg K. Associations between objectively assessed physical activity and indicators of body fatness in 9- to 10-y-old European children: a population based study from 4 distinct regions in Europe (the European Youth Heart Study). *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 584-90.
45. Ortega FB, Ruiz JR, Sjöström M. Physical activity, overweight and central adiposity in Swedish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007; 4: 61.
46. Ruiz JR, Ortega FB. Physical activity and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2009; 3: 281-7.
47. Aznar S, Naylor PJ, Silva P, Pérez M, Angulo T, Laguna M, Lara MT, López-Chicharro J. Patterns of physical activity in Spanish children: a descriptive pilot study. *Child Care Health Dev* 2011; 37: 322-8.
48. Biddle S, Cavill N, Sallis JF. Policy framework for young people and health-enhancing physical activity. In: Biddle S, Sallis JF, Cavill N, editors. *Young and Active? Young People and Health-Enhancing Physical Activity: Evidence and Implications*. London, England: Health Education Authority; 1998.
49. Cavill N, Biddle S, Sallis JF. Health Enhancing Physical Activity for Young People: Statement of the United Kingdom Expert Consensus Conference. *Pediatr Exerc Sci* 2001; 13: 12.
50. Laguna M, Ruiz JR, Gallardo C, García-Pastor T, Lara MT, Aznar S. Obesity and physical activity patterns in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 942-9.
51. Laguna M, Ruiz JR, Lara MT, Aznar S. Recommended levels of physical activity to avoid adiposity in Spanish children. *Pediatr Obes* 2013; 8: 62-9.
52. Martínez-Gómez D, Ruiz JR, Ortega FB, Casajús JA, Veiga OL, Widhalm K, Manios Y, Béghin L, González-Gross M, Kafatos A, España-Romero V, Molnar D, Moreno LA, Marcos A, Castiello MJ, Sjöström M; on behalf of the HELENA study group. Recommended levels and intensities of physical activity to avoid low cardiorespiratory fitness in European adolescents. The HELENA Study. *Am J Human Biol* 2010; 22: 750-6.
53. Laurie J Goodyear The exercise pill- too good to be true? *N Engl J Med* 2008; 359: 1842-4.
54. Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol* 2005; 68: 123-48.
55. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev* 2009; 15: 6-41.
56. Nemet D, Oh Y, Kim H-S, Hill MA, Cooper DM. The effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. *Pediatrics* 2002; 110: 681-9.
57. Cooper DM, Nemet D and Galassetti P. Exercise, stress, and inflammation in the growing child: from the bench to the playground. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 286-92.
58. Ortega E, García JJ, Bote ME, Martín-Cordero L, Escalante Y, Saavedra JM, Northoff H, Giraldo E. Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances. *Exerc Immunol Rev* 2009; 15: 42-65.
59. Martín-Cordero L, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: Effect of exercise. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 42.
60. Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Fibromyalgia: Anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. *PlosOne* 2013; 8: e74524.
61. World Health Organization. The top 10 causes of death. Media Centre. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>
62. Wärnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz RJ, Ortega FB, Sjöström M, Bueno M, Marcos A, and the AVENA study group. Inflammatory proteins are related with total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population. The AVENA study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 505-12.
63. Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Wärnberg J, Gomez-Martínez S, Veses A, Veiga OL, Marcos A; AFINOS Study Group. Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents: the AFINOS Study. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1501-7.
64. Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Healy GN, Gomez-Martínez S, Diaz LE, Dunstan DW, Veiga OL, Marcos A; AFINOS Study Group. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkers in adolescents. *J Pediatr* 2012; 160: 104-10.
65. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009; 122: S3-14.
66. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
67. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. *Int J Pediatr Obes* 2010; 5: 122-9.
68. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380: 219-29.
69. Thomas NE, Williams DR. Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18: 543-56.
70. Carson V, Ridgers ND, Howard BJ, Winkler EA, Healy GN, Owen N, Dunstan DW, Salmon J. Light-Intensity Physical Activity and Cardiometabolic Biomarkers in US Adolescents. *PLoS One* 2013; 8: e71417.
71. Martínez-Gómez D, Gomez-Martínez S, Ruiz JR, Diaz LE, Ortega FB, Widhalm K, Cuenca-García M, Manios Y, De Vriendt T, Molnar D, Huybrechts I, Breidenassel C, Gottrand F, Plada M, Moreno S, Ferrari M, Moreno LA, Sjöström M, Marcos A; HELENA Study Group. Objectively-measured and self-reported physical activity and fitness in relation to inflammatory markers in European adolescents: the HELENA Study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 260-7.
72. Carson V, Janssen I. Volume, patterns, and types of sedentary behavior and cardio-metabolic health in children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2011; 11: 274.
73. Barriga C, Pedrera MI, Maynar M, Maynar J, Ortega E. Effect of submaximal physical exercise performed by sedentary men and women on some parameters of the immune system. *Rev Esp Fisiol* 1993; 49: 79-85.
74. Ortega-Rincon E. Physiology and Biochemistry: Influence of exercise on phagocytosis. *Int J Sport Med* 1994; 15: 172-4.
75. Ruiz JR, Ortega FB, Wärnberg J, Moreno LA, Carrero JJ, González-Gross M, Marcos A, Gutiérrez A, Sjöström M. Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents; The AVENA Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 462-8.
76. Ortega E, Barriga C, De la Fuente M. Study of the phagocytic process in neutrophils from elite sportswomen. *Eur J Appl Physiol* 1993; 66: 37-42.
77. Wärnberg J, Cunningham KM, Romeo J, Marcos A. Physical activity, exercise and low-grade systemic inflammation. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 400-6.
78. Romeo J, Wärnberg J, Pozo T, Marcos A. Physical activity, immunity and infection. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 390-9.
79. Ortega E. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev* 2003; 9: 70-94.
80. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-62.

81. De la Fuente M, Cruces J, Hernández O, Ortega E. Strategies to improve the functions and redox state of the immune system in aged subjects. *Curr Pharm Des* 2011; 19: 3966-93.
82. Pérez M, Groeneveld IF, Santana-Sosa E, Fiuza-Luces C, Gonzalez-Saiz L, Villa-Asensi JR, López-Mojares LM, Rubio M, Lucia A. Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 2013 Sep 9. doi: 10.1002/ppul.22878. [Epub ahead of print].
83. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* 2000; 102: 1351-7.
84. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, Mische E, Bohm M, Nickenig G. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; 109: 220-6.
85. Li TL, Gleeson M. The effects of carbohydrate supplementation during the second of two prolonged cycling bouts on immunoenocrine responses. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95: 391-9.
86. Elley CR, Gupta AK, Webster R, Selak V, Jun M, Patel A, Rodgers A, Thom S. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; 7: e52145.
87. Vispute SS, Smith JD, LeCheminant JD, Hurley KS. The effect of abdominal exercise on abdominal fat. *J Strength Cond Res* 2011; 25: 2559-64.
88. Vissers D, Verrijken A, Mertens I, Van Gils C, Van de Sompel A, Truijien S, Van Gaal L. Effect of long-term whole body vibration training on visceral adipose tissue: a preliminary report. *Obes Facts* 2010; 3: 93-100.
89. Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Joseph L, Genest J, Pilote L, Poirier P, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2011; 124: 747-55.
90. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* 2009; 587: 5551-8.
91. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and metaanalysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004473.



Revisión

Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review

Romilda Castro de Andrade Cairo, MD, MSc¹, Luciana Rodrigues Silva, MD, MSc, PhD², Nadya Carneiro Bustani, MSc³ and Cibele Dantas Ferreira Marques, MSc⁴

¹Doctoral student in Medicine and Health, School of Medicine, Federal University of Bahia. Preceptor of the Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Professor Edgard Santos Teaching Hospital. Pediatrician, Emergency Department, Hospital Aliança. Member of the Bahia Society of Pediatrics (SOBAPE). Salvador, Bahia, Brazil. ²Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Professor Edgard Santos Teaching Hospital. Permanent member of the Postgraduate Program in Medicine and Health, School of Medicine, Federal University of Bahia. Salvador, Bahia, Brazil. ³Adjunct Professor of Pediatrics, School of Medicine, Federal University of Bahia (retired). Salvador, Bahia, Brazil. ⁴Assistant Professor, School of Medicine, Federal University of Bahia. Preceptor of the Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Professor Edgard Santos Teaching Hospital. Pediatric Gastroenterologist and Hepatologist, Hospital Central Roberto Santos. Salvador, Bahia, Brazil.

Abstract

Introduction: Anemia is one of the most important nutritional deficiencies affecting various social and socio-economic strata. It is more common in developing countries, with children and adolescents being at a significantly higher risk for the condition.

Objective: To perform a literature review on iron deficiency anemia in adolescence as a public health issue and on the risk factors that may contribute towards nutritional deficiencies, stunted growth and development in this age group, emphasizing the physiopathology and causes of anemia, the different diagnostic approaches, and its clinical characteristics, prevention and treatment.

Methodology: The LILACS-BIREME, SCIELO and PUBMED databases were consulted for the study. Scientific papers published in Spanish, Portuguese or English between 2000 and 2013 on the subject of iron deficiency anemia in adolescents were selected for inclusion. A total of 102 studies published between January 1st, 2000 and June 30th, 2013 were identified and evaluated. Forty-two articles meeting the inclusion criterion (adolescents with anemia) were selected for this review. Finally, an analysis was conducted and the papers were evaluated in accordance with the study objectives.

Results and Discussion: The studies reviewed revealed a prevalence of iron deficiency anemia of around 20% in adolescents and described the harmful effects of anemia in this age group.

Conclusion: Preventive action is required with respect to iron deficiency anemia. Healthcare professionals should be aware of the need for early diagnosis, prophylaxis and treatment.

(Nutr Hosp. 2014;29:1240-1249)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7245

Key words: Iron deficiency anemia. Iron deficiency. Adolescent.

Correspondence: Romilda Castro de Andrade Cairo.
Alameda dos Antúrios, 178. Apdo. 702.
Cidade Jardim, Candéal.
40.296-530 Salvador. Bahia. Brazil.
E-mail: romildacairo@terra.com.br

Recibido: 19-XII-2013.
1.ª Revisión: 5-III-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN ADOLESCENTES; UNA REVISION DE LA LITERATURA

Resumen

Introducción: La anemia es una de las deficiencias nutricionales más importantes que afecta a varios estratos sociales y socioeconómicos. Es más frecuente en países en vías de desarrollo, estando los niños y los adolescentes en un riesgo significativamente mayor para padecer esta afección.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la anemia ferropénica en la adolescencia como un problema de salud pública y sobre los factores de riesgo que podrían contribuir en las deficiencias nutricionales, la detención del crecimiento y el desarrollo en este grupo de edad y poniendo el énfasis sobre la fisiopatología y las causas de la anemia, los diferentes abordajes diagnósticos y sus características clínicas, la prevención y el tratamiento.

Metodología: Para este estudio, se consultaron las bases de datos LILACS-BIREME, SCIELO y PUBMED. Se seleccionaron los trabajos científicos publicados en español, portugués o inglés entre 2000 y 2013 sobre la anemia ferropénica. Se identificaron y evaluaron un total de 102 estudios publicados entre el 1º de enero de 2000 y el 30 de junio de 2013. Cuarenta y dos artículos que reunían los criterios de inclusión (adolescentes con anemia) se seleccionaron para esta revisión. Finalmente, se realizó un análisis y se evaluaron los artículos de acuerdo con los objetivos del estudio.

Resultados y discusión: Los estudios revisados mostraron una prevalencia de anemia ferropénica cercana al 20 % en los adolescentes y describían los efectos deletéreos de la anemia en este grupo.

Conclusión: Se requiere una acción preventiva con respecto a la anemia ferropénica. Los profesionales sanitarios deberían ser conscientes de la necesidad de un diagnóstico, profilaxis y tratamiento precoces.

(Nutr Hosp. 2014;29:1240-1249)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7245

Palabras clave: Anemia ferropénica. Déficit de hierro. Adolescente.

Abbreviations

Hb: Hemoglobin.
HbA2: Hemoglobin A2.
Ht: Hematocrit.
MCV: Mean corpuscular volume.
RDW: Red cell distribution width.
WHO: World Health Organization.

Introduction

Anemia is a term given to a pathological process in which erythrocyte hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht) and the concentration of red blood cells per unit of volume are abnormally low compared to the peripheral blood parameters of a reference population. In normal individuals, hematocrit and hemoglobin levels vary in accordance with the phase of development of the individual, and as a function of hormonal stimulation, environmental oxygen pressure, age and gender¹. The cut-off hemoglobin limits established by the World Health Organization (WHO) to define iron deficiency anemia are shown in table I.

Iron deficiency

The amount of iron in the body varies according to weight, gender, hemoglobin level and the size of body iron stores². Iron deficiency is defined by a reduction in ferritin levels that generally results from a diet in which the bioavailability of iron is inadequate or from an increased need for iron during a period of intense growth (pregnancy, adolescence and infancy). Decreased ferritin levels may also be the consequence of extensive blood loss, either in hemorrhagic conditions or in cases of occult bleeding^{3,4}, or following inflammatory processes caused by various chronic diseases.

Iron deficiency anemia

Iron deficiency anemia is the most advanced stage of iron deficiency. It is characterized not only by low he-

moglobin and hematocrit levels but also by a reduction or depletion of iron stores, by low serum iron levels and decreased transferrin saturation⁵. In general, serum iron levels decrease in the presence of acute and chronic infections, extensive inflammatory processes, malignant neoplasms, during menstruation and, principally, when there is a prolonged deficit of iron in the diet.^{6,7} High levels, on the other hand, may be a consequence of iron poisoning or may present during some types of hemolytic anemia, hemochromatosis and sideroblastic anemia^{6,7}.

Iron is known to play an important role in the formation of hemoglobin, myoglobin and other heme proteins. In the diet, iron is present in red meat, eggs, vegetables and grains. Its absorption depends largely on its balance in the body. Commonly, around 10% of iron intake is absorbed. Infants and children, particularly schoolchildren, need iron-rich diets for their growth, psychomotor development and intellectual capacity⁶. Evidence that iron deficiency hampers psychomotor development and cognitive function is attracting more and more interest. These alterations are particularly concerning, since they occur even in the presence of relatively mild anemia (Hb levels <11 g/dl) and their reversibility remains uncertain^{8,9}.

Epidemiology

Anemia is considered the most common nutritional deficiency worldwide and in 95% of cases it is associated with an iron-poor diet³, despite the fact that iron is the second most abundant metal in the earth's crust. Anemia is more common in infants, in children of 3 to 6 years of age and in adolescents of 11 to 17 years of age^{10,11}, particularly those living in developing countries, constituting a serious public health issue³.

The World Health Organization estimates that around two billion individuals worldwide, i.e. over 30% of the world's population, are anemic, highlighting the importance of anemia as a public health issue in both developing and developed nations^{12,13}. In developed countries, 4.3 to 20% of the population, depending on age and gender, are affected by iron deficiency anemia, while in developing countries these figures range from 30 to 48%¹³. Notwithstanding, few data are currently available on the prevalence of iron deficiency anemia in adolescents. Statistics published in the United States show iron deficiency prevalence rates of 9% in girls of 12 to 15 years of age and 16% in girls aged 16-19 years. In boys, these rates are lower¹⁴.

A study conducted in Switzerland with teenagers showed a prevalence of anemia of 14.5% in girls and 7.9% in boys¹⁵. In other European countries such as Spain, Sweden and England, the prevalence of anemia in adolescents has been reported to be around 4.0%^{16,17}. In developing countries, the situation is more serious. In India, a prevalence of anemia of 45% has been reported for teenage girls¹⁸. In Indonesia, prevalence

Table I

Hemoglobin cut-off levels for diagnosing anemia, in accordance with the 2001 World Health Organization definitions

Age Group and Gender	Hemoglobin (g/dl)
Children of 6 to 59 months (both sexes)	11.0
Children of 5 to 11 years (both sexes)	11.5
Children of 12 to 14 years (both sexes)	12.0
Non-pregnant women (> 15 years)	12.0
Pregnant women	11.0
Men (> 15 years)	13.0

Source: WHO, 2001³

rates were 26% and 11% for girls and boys, respectively¹⁹. In Jamaica, anemia was identified in 25% of adolescents of 12 to 15 years of age.¹³ More recent studies conducted in the city of Porto in Portugal revealed a prevalence of anemia of 2.6% in adolescents, with that rate being higher in girls (4.1%) compared to boys (1.0%)²⁰.

In Brazil, although a multicenter nationwide survey has yet to be conducted, there is a consensus within the scientific community that the prevalence of iron deficiency anemia is high throughout the entire country, affecting all social classes irrespective of the geographical region²¹, with an estimated rate of anemia of 20% in adolescents²². Population-based studies in which the prevalence of anemia is compared in urban and rural areas show that the percentage of individuals with anemia is much higher in rural areas. It is estimated that around 50% of children in rural areas of Brazil have iron deficiency anemia²³, making this the most important nutritional deficiency in rural compared to urban areas of the country.

Risk factors for iron deficiency anemia

Adolescence is an important period of nutritional vulnerability due to the increased nutritional demands for growth and development during this phase. Iron requirement is high because of intense growth and muscle development, resulting in an increase in blood volume²⁴. In adolescents, dietary iron intake may be poor as the result of inadequate intake at this particular time of life or the adolescent's diet may have been iron-poor since infancy; however, it is vital that there is an adequate level of iron in the diet with sufficient bioavailability to satisfy the body's demands during this particular time of life²⁴.

Another characteristic that is common among adolescents refers to a change in dietary habits resulting from peer influence, a need for self-affirmation within the family or as the result of the behavioral or social changes that teenagers face during this phase²⁵. In this context, food also serves as a vehicle that is used to demonstrate feelings of rebelliousness and dissatisfaction, particularly in families in which dialogue is lacking. In adolescence, eating disorders may include a refusal to eat, excessive weight-loss diets and skipping meals, all because of the undue importance given to body image as a result of inappropriate advertising in the media and the cult of ultrathin, often malnourished models.

Another important aspect that should be taken into consideration refers to the consequences of current lifestyles, with increasing dependence on food that can be prepared rapidly and simply. Fast food is potentially harmful, since there are often important nutritional limitations with this type of food, including its high energy, fat and sodium content in conjunction with its poor fiber, vitamin, calcium and iron content²⁶. Conse-

quently, adolescents' diets are often based on inadequate socioeconomic and sociocultural values, a distorted body image, poor family eating habits, the financial situation of the family, food consumed outside the home, the availability, ease and speed of food preparation and the influence of peers and of the media. Most of these factors contribute to an iron-poor diet.

Factors that predispose to iron deficiency anemia

Iron deficiency anemia is the result of a protracted imbalance between iron intake and demand^{2,3}. A great number of factors that predispose to iron deficiency have been mentioned in the literature, particularly early discontinuation of exclusive breastfeeding, lack of iron-rich foods in the diet, frequent tea consumption, prematurity, low birthweight, intrauterine growth restriction, twin pregnancies, perinatal bleeding, socioeconomic level, poor maternal schooling and poor basic sanitation and life conditions^{2,11,27,28}.

The most important factors determining iron deficiency anemia

1. An inadequate diet, with poor iron, micronutrient and vitamin content, leading to an insufficient intake of nutrients such as iron, folic acid, vitamin A, vitamin B12 and vitamin D²⁹. Multiple micronutrient deficiencies are still common worldwide and may be present at any age, hampering both physical and cognitive development³⁰.
2. The use of medication and food that inhibit iron absorption, including antacids, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and excessive phytate, phosphate, oxalate and tannin intake²⁹.
3. Overweight and obesity. The prevalence of overweight and obesity has increased significantly in children and adolescents and, in these individuals, iron deficiency may be related to a micronutrient-poor, calorie-rich diet, to a greater need for iron that is associated with body weight, to genetic factors and/or to sedentari-ness^{31,32}. Furthermore, overweight and obesity lead to a continuous inflammatory process, intensifying anemia and hampering treatment³³.
4. Malnutrition, when, in addition to an inadequate diet, there are other possible associated conditions such as malabsorption syndrome and/or excessive iron loss. In this context, these patients also have flattening or atrophy of the intestinal villi, hampering micronutrient absorption^{34,35}.
5. Another group that merits particular attention consists of adolescent athletes in whom the prevalence of iron deficiency ranges from 5 to 7.5%. In addition, they are predisposed to deve-

loping “sports anemia”. This type of anemia appears to be associated with various factors including dilutional pseudoanemia, mechanical intravascular hemolysis and iron loss^{22,36,37}.

6. Iron deficiency caused by blood loss resulting from injury, accidents or blood donation (every 500 ml of blood donated per year results in the loss of another 0.5 mg of iron/day)²⁹.
7. Iron loss due to parasitosis of the gastrointestinal tract (*Entamoeba histolytica*, *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma mansoni*, *Trichuris trichiura*)³⁸, esophagitis, angiodysplasia, telangiectasia, atrophic gastritis, colitis, *Helicobacter pylori* infection, coeliac disease^{39,40}, inflammatory bowel disease, diverticulosis, hemorrhoids, gastrectomy or gastroplasty (bariatric surgery), etc.⁴¹⁻⁴⁵
8. Genitourinary iron loss of various etiologies⁴⁶, including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and glomerulonephritis.
9. Pregnancy, childbirth and the use of intrauterine devices.
10. Menarche and menstrual abnormalities in adolescents, in combination with an inadequate diet. Heavy menstrual bleeding is also a common cause of iron deficiency and iron deficiency anemia in women of reproductive age. In these cases, menstrual bleeding is moderate, but chronically heavier than normal, causing a negative iron balance^{47,48}. Iron deficiency anemia is less common in adolescent boys than in girls and this is explained by the physiological increase in hemoglobin levels caused by sexual maturation. Nonetheless, iron deficiency may be higher in this age group due to blood volume expansion and the increase in muscle mass³⁸. On the other hand, any increase in hemoglobin levels that might be expected in girls is offset by menstrual blood loss^{49,50}. Other factors that may

increase the risk of anemia and iron deficiency in girls include use of the intrauterine device, pregnancy and also childbirth^{29,51}.

11. The association between infection and anemia remains controversial; however, the reduction in hemoglobin levels during an infectious process is presumed to be the result of impaired iron release from the reticuloendothelial system and a consequent reduction in the amount of iron available for erythropoiesis⁵¹.

Table II lists the most important factors responsible for iron deficiency anemia in adolescents.

The influence of hormones as a cause of anemia in adolescence

In adolescence, hemoglobin levels are admittedly higher in males than in females because prostaglandins (PGE) facilitate erythropoietic activity, both directly (PGE 1) and via cyclic AMP (PGE 2). Androgens stimulate erythropoietin action by increasing or facilitating its production in the erythroid stem cells. Conversely, estrogens inhibit the effects of erythropoietin⁵².

Due to changes in the nutritional requirements of adolescents –at menarche in girls and as a result of the hormonal changes at puberty in boys– hemoglobin levels differ as a function of gender, age or stage of sexual maturity^{12,53} (table I).

In women of reproductive age, menstrual bleeding defines anemia, sometimes requiring daily oral iron supplementation. Women in whom menstrual bleeding is excessive, either with respect to the number of bleeding days or to the amount of flow and the occurrence of menstrual clots, need to be monitored continuously for as long as dysfunctional uterine bleeding is present^{47,54}, a period in which iron supplementation may indeed be required.

Table II

The most important factors contributing to iron deficiency anemia in adolescents

<i>Causes</i>	<i>Peculiarities</i>
Iron-poor diet	Inappropriate dietary habits
Medication/food	Use of medication and foods that inhibit iron absorption
Overweight and obesity	Iron requirements are higher as a function of weight and iron-poor food
Malnutrition	Mucosal lesions of the duodenum prevent iron absorption
Iron deficiency associated with sporting activities	“Sports anemia”
Acute or chronic blood loss, injury, blood donation	Depletion caused by blood loss
Gastrointestinal tract disorders	Parasitosis, peptic disease, <i>H. pylori</i> infection, inflammatory bowel disease, coeliac disease, hemorrhoids, diverticulitis
Genitourinary losses	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Menarche and menstrual abnormalities	Metrorrhagia
Pregnancy, childbirth and use of an intrauterine device	
Chronic and acute diseases	

The physiopathology of iron deficiency anemia

The most important protein as far as iron reserves are concerned is ferritin, which is found in almost all the cells of the body, iron reserves being situated principally in organs such as the spleen, liver and bone marrow^{55,56}.

Serum ferritin level is the most accurate indicator of body iron stores⁵⁷. Plasma ferritin levels decrease when there is a deficiency of iron that is not complicated by another concomitant disease. This reduction in ferritin occurs early, well before the abnormalities in hemoglobin levels, serum iron levels or in erythrocyte size become apparent. On the other hand, increased ferritin levels may occur in the presence of infections, neoplasms in general, and in cases of leukemia, lymphoma, breast cancer, renal disease, rheumatoid arthritis, hemochromatosis or hemosiderosis, as well as following alcohol consumption⁵⁵⁻⁵⁷.

Serum ferritin, when used alone as a single parameter, is not considered a good indicator of the nutritional iron status of a population, since this measurement does not provide all the information necessary on the prevalence of anemia^{27,28}. To reach a definitive diagnosis of iron deficiency anemia, in addition to performing a full blood count (hemoglobin, hematocrit, red blood cell count), ferritin and serum iron levels should be measured^{27,58}. Iron is essential for most living creatures, since it plays a role in numerous vital processes ranging from cell oxidative mechanisms to oxygen transport to the tissues.

Iron homeostasis is regulated principally by iron absorption rather than excretion; therefore, serum iron level reflects the balance between the amount of iron absorbed and the amount used by the body^{55,56}. Iron deficiency develops gradually and progressively until anemia is established^{57,59} (table III). The first stage of anemia consists of iron depletion or a negative iron balance. It is characterized by a period of greater vulnerability (affecting iron stores) and may progress slowly to a more severe deficiency, with functional consequences. As iron stores deplete, ferritin levels fall, with iron values < 12 ng/ml corresponding to depleted iron stores²⁹.

The second stage, also referred to as “iron deficiency”, is characterized by a phase of erythropoiesis. Iron is depleted, but anemia is not yet present, although biochemical abnormalities reflect its inability to produce hemoglobin normally. The transferrin saturation index is < 16% and there is an increase in red cell distribution width (RDW) of more than 16% and a reduction in mean corpuscular volume (MCV) < 80 fl, in the presence of populations of microcytic and hypochromic erythrocytes^{2,4,29}.

The third stage (iron deficiency anemia itself) is characterized by a reduction in iron delivery to the bone marrow, reducing both hemoglobin synthesis and content in erythrocyte precursor cells. The damage inflicted on the body increases as the concentration of available iron diminishes^{2,29}.

Diagnostic approach

To diagnose iron deficiency anemia, a full blood count must be performed and serum ferritin levels must be measured^{57,58,60,61}.

When iron is deficient, the body initially turns to its iron stores, consequently depleting them. It is at this stage that ferritin levels fall; however, there are no functional abnormalities at this point. Next, serum iron levels decrease, transferrin saturation diminishes and iron-binding capacity increases; however, anemia is not yet present. It is only when the negative iron balance persists that anemia develops or manifests itself^{29,51}.

Diagnosis is based on three different aspects: a complete history of the patient, focusing on possible signs and symptoms; a detailed physical examination, also taking the patient’s sexual maturation into consideration; and laboratory tests.

In the majority of cases, the onset of anemia is insidious, with symptoms appearing gradually. The principal symptoms are pallor, fatigue, dyspnea on exertion, tachycardia, palpitations, physical debility, irritability, anorexia, headache, paresthesia, retarded growth, papillary atrophy of the tongue, koilonychia, cheilitis, swollen limbs, changes in appetite, mood changes,

Table III
Stages involved in the onset of iron deficiency

	<i>Stage 1</i> <i>Depletion of iron stores</i>	<i>Stage 2</i> <i>Depletion of iron stores</i>	<i>Stage 3</i> <i>Depletion of iron stores</i>
Hemoglobin	Normal	Normal	Reduced
Mean corpuscular volume (MCV)	Normal	Normal	Reduced
Serum iron levels	Normal	Reduced	Reduced
Ferritin	Reduced	Reduced	Reduced
Iron-binding capacity	Normal	Increased	Increased
Free protoporphyrin	Normal	Normal	Increased

Source: Brazil - Ministry of Health, UNICEF⁴⁶.

attention disorders and poor school performance⁶². Less common symptoms associated with anemia include: major hemorrhage resulting from a range of different diseases or injuries that may lead to a state of shock and acute anemia.

Adolescence is a period of profound physical and psychological changes before adult life begins. Therefore, pediatricians should be attentive to a variety of physical, behavioral and social-related facets, in addition to the pathologies that tend to be characteristic of this period of life.

Pubertal staging allows the physician to establish the degree of maturity of his/her adolescent patient, to make correlations between different puberty-related phenomena, to estimate the probable time of menarche, the time of the growth spurt and final height. In addition, it enables the doctor to offer the adolescent prior guidance on the puberty-related events yet to come, to provide advice on selecting the most appropriate sporting activities for him/her, to interpret supplementary tests correctly and to treat the pathologies associated with puberty⁶³.

Sexual maturity can be staged by evaluating the breasts and pubic hair of girls and the external genitalia and pubic hair of boys. Breasts and male genitalia are assessed in accordance with their size, shape and characteristics, while pubic hair is graded according to its characteristics, quantity and distribution (tables IV and

V). Stage 1 always corresponds to pre-puberty and stage 5 to the post-pubertal adult phase. Therefore, stages 2, 3 and 4 characterize puberty. This classification system is generally known as the Tanner scale^{1,63}.

Clinical examination of the adolescent patient should take the Tanner scale into consideration (tables IV and V), remembering that the iron requirements of the adolescent increase during the pubertal growth spurt⁶⁴. Peak growth occurs during Tanner stage 4 when there is extensive formation of muscle mass. In girls, menarche occurs at Tanner stage 4, a time when growth is already decelerating. During the first 2-3 years after menarche, menstrual cycles and bleeding are generally irregular due to the immaturity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with consequent iron loss⁶².

The nutritional status of adolescents is important and should be evaluated according to their body mass index (BMI) and sexual maturation index⁶⁵ to enable timely identification of any nutritional disorders. Nutritional status should be evaluated systematically.

The initial laboratory workup for anemia consists of a complete blood count and reticulocyte count. An erythrocyte count of < 3.9 million/ml, together with hemoglobin levels < 12 g/dl in adolescent girls or < 12.5 g/dl in boys and hematocrit < 33%, confirms the hypothesis of anemia. In addition to these tests, red blood cell indices such as low MCV, increased coefficient of varia-

Table IV

Pubertal staging (boys): testicular volume (G) and pubic hair (P)

External genitalia (boys)

- G1** Prepubertal.
- G2** Enlargement of scrotum and testes; scrotum skin reddens and changes in texture; slight or no increase in the size of the penis.
- G3** Enlargement of penis (length at first); further growth of testes.
- G4** Increased size of penis with growth in breadth and development of glans; testes and scrotum larger; scrotum skin darker.
- G5** Adult genitalia.

Pubic hair (both sexes)

- P1** Prepubertal (presence of velus hair similar to abdominal wall).
- P2** Sparse growth of long, slightly pigmented hair, straight or curled, at base of penis or along labia.
- P3** Darker, courser and more curled hair, spreading sparsely over junction of pubes.
- P4** Hair adult in type, but covering smaller area than in adult; no spread to medial surface of thighs.
- P5** Adult in quantity and distribution, spreading to internal surface of the thighs.
- P6** Spreading upwards over the pubis.

Table V

Pubertal staging (girls): breasts (B)

Breasts (girls)

- B1** Prepubertal.
- B2** Breast bud stage with elevation of breast and papilla; enlargement of areola.
- B3** Further enlargement of breast and areola; no separation of their contour.
- B4** Areola and papilla form a secondary mound above level of breast.
- B5** Mature stage: projection of papilla only, related to recession of areola.

tion of RDW and reticulocytopenia (< 0.5%) are suggestive of iron deficiency^{37,66}.

When iron deficiency is suspected, total body iron stores should be quantified. Alterations in serum iron levels are only detectable when iron stores have already been depleted. Levels of < 30 mcg/dl are indicative of low transferrin, an index with high sensitivity for iron deficiency whenever < 16%. Total iron-binding capacity and free erythrocyte protoporphyrin are above normal in the presence of iron deficiency^{67,68}.

Ferritin is the earliest indicator of iron deficiency and the one with highest specificity when levels are < 12 ng/ml^{68,69} or < 15 ng/ml in adolescents³. Nevertheless, in infectious, inflammatory or malignant states, ferritin levels may be high, since it is an acute-phase reactant^{67,68}.

Therefore, although all these tests are useful, no single test is acceptable alone for a diagnosis of iron deficiency and, whenever possible, ferritin measurement should be given priority among the iron store markers.

Various other tests may help lead to a diagnosis of anemia, including iron-binding capacity, transferrin saturation, free erythrocyte protoporphyrin, transferrin receptors and also bone marrow testing, which, although useful for establishing a diagnosis of iron deficiency anemia, is only used when diagnosis proves difficult and all other methods have already been attempted^{70,71}.

Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia

Evaluation of the gastrointestinal tract forms an integral and obligatory part of the investigation of any patient of any age with iron deficiency anemia. The principal tests used to investigate the digestive tract are a fecal occult blood test, upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy. In the case of patients whose results are normal in all of these tests, others such as labeled erythrocyte scintigraphy, angiography and capsule endoscopy may be performed^{5,8,11}. It is important to bear in mind that iron refractory iron deficiency anemia may occur as a symptom of coeliac disease. It should also be remembered that anemia may occur in patients with gastroesophageal reflux disease, in food allergies and in inflammatory bowel disease.

Although the finding of upper digestive tract abnormalities at endoscopy is common and includes esophagitis, gastritis and hiatus hernia, in many cases, these conditions do not, on their own, explain the presence of iron deficiency. On the other hand, colonoscopy may reveal infectious or inflammatory processes, polyps or neoplastic causes⁸.

It is important to confirm the patient's clinical history, verifying whether he/she is in use of acetylsalicylic acid, anti-inflammatory drugs or anticoagulants, and whether they have a history of abnormal bleeding so that a possible diagnosis of coagulopathy (for example, von Willebrand disease) can be investigated^{29,51}.

Differential diagnosis of microcytic anemia

The most important differential diagnosis in patients with iron deficiency anemia is beta-thalassemia minor. In beta-thalassemia minor, red blood cell count is either normal or elevated, RDW is < 18% and there is an increase in hemoglobin A2 (HbA2)⁷⁰.

When thalassemia minor is associated with iron deficiency anemia, HbA2 measurement is affected and levels are lower. Therefore, if this association is suspected, total body iron stores should be corrected prior to measuring HbA2. Serum ferritin < 12 ng/ml practically confirms iron deficiency anemia, whereas values > 100 ng/ml essentially exclude this diagnosis even in the presence of an inflammatory condition or liver disease.

Another differential diagnosis for iron deficiency anemia is anemia of chronic disease. In this situation, hemoglobin values normally fluctuate between 9 and 11 g/dl. In general, this type of anemia is asymptomatic or oligosymptomatic and is associated with the presence of an inflammatory or infectious disease or with neoplasia. Usually, it is a normochromic and normocytic form of anemia; however, it may be microcytic and hypochromic. Serum iron levels and transferrin saturation are low; nevertheless, ferritin is normal or elevated, with normal or high levels of iron in bone marrow^{5,11,31,36}.

Prevention

Prevention of iron deficiency anemia should be based on four approaches:

1. Nutritional counseling aimed at improving the quality of the diet. Breastfeeding should be encouraged;
2. Iron supplementation therapy;
3. Fortification of food;
4. Infection control.

Providing dietary counseling is fundamental and it is important to explain that the bioavailability of iron obtained from meat (red or white meat) is greater. In addition to meat, individuals should be encouraged to consume citric fruits, vegetables and legumes and be warned to avoid sodas, tea, coffee, excessive amounts of milk, and cereals that reduce iron absorption⁵¹.

Primary prevention of iron deficiency in adolescents is not recommended. Some investigators defend the prescription of iron supplements to adolescents as secondary prevention due to the high prevalence of iron deficiency in this population, particularly in girls⁶⁹ and in athletic teenagers. The American Academy of Pediatrics recommends that adolescent girls should be followed up annually after menarche and boys should be monitored during their growth spurt to identify anemia.

In Brazil, the Ministry of Health decreed that all wheat and corn flour produced from July 2004 onwards

should be supplemented with iron⁵². Other foods such as milk are also fortified with iron, which helps to prevent anemia⁷².

Therefore, bearing in mind the differences of opinion with respect to the prevention of iron deficiency anemia in adolescents, this decision should be individualized in accordance with the risk factors present in this population, which include low socioeconomic status, malnutrition, obesity, intense physical activity, an iron-poor diet, chronic disease or a history of menstrual blood loss > 80 ml/month. Adolescents in these categories should be screened and a full blood count and ferritin measurement should be performed^{73,74}.

Treatment

Forms of iron supplementation and its benefits

Iron deficiency and its many consequences can be corrected simply, cheaply and effectively. The most common approach is to provide iron supplements to pregnant and breastfeeding women and to breastfeeding infants within a primary healthcare program. Despite the confirmed efficacy of these programs, their effectiveness is sometimes very low. The principal objective of dietary interventions is to increase the body's iron stores⁷⁵.

Supplementation therapy

Iron supplements should be prescribed to all patients with a diagnosis of anemia, since dietary changes alone are unable to correct iron deficiency anemia. Oral supplementation is the modality of choice, with parenteral administration being reserved for patients unable to tolerate oral supplements⁷⁵.

Iron salts (ferrous sulfate, fumarate and gluconate) are highly bioavailable, rapidly absorbed and inexpensive. Since absorption of these salts is hampered by food, they should be taken one hour before meals. On the other hand, they may provoke gastrointestinal side effects such as diarrhea, epigastric pain, nausea and constipation⁵¹.

Therapies with ferrous salts and iron chelates are effective and cause few side effects. Furthermore, their absorption is unaffected by food; therefore, they can be taken either fasting or during meals. Their major drawback is cost.

The treatment dose depends on the severity of the anemia. For infants, the recommended dose is 4-5 mg/kg/day of elemental iron. For adolescents and adults, the dose is 60 mg of elemental iron twice a day in the case of moderate anemia⁷⁶. Treatment should result in an increase in hemoglobin levels of 1.0 g/dl in a month. After hemoglobin levels return to normal, treatment should be maintained using the same dose for at least 4-8 weeks so as to replenish the body's iron

stores⁵¹. Blood transfusions are rarely required and are restricted to severe cases in which there is a significant loss of blood and a risk of cardiac decompensation⁵¹. Iron-fortified foods are important and several studies have been published showing their effectiveness^{77,78}.

Controlling infections is important, since iron is also reduced in chronic diseases and this may result in an erroneous diagnosis of iron deficiency anemia. Gastrointestinal and respiratory tract infections are known to predispose to a depletion of iron stores in the body due to diminished hemoglobin production and iron absorption^{70,79}.

Conclusion

In view of the magnitude of this problem and the number of risk factors involved, urgent and systematic measures need to be taken to prevent and treat iron deficiency anemia in adolescents.

Iron deficiency anemia is common worldwide. It is estimated that 25% of the population is affected by iron deficiency and the most common groups affected are children of 4-24 months of age, schoolchildren, adolescent girls, and pregnant and breastfeeding women⁸⁰. Studies show a high prevalence of around 20% of iron deficiency anemia in adolescents⁸¹.

Fortifying food with iron is the most effective measure for combatting iron deficiency in a population, since this strategy extends to all socioeconomic groups. The use of fortified milk formulas has contributed towards a decline in iron deficiency in infants of various countries. In Brazil, the most extensive experience has been with the use of fortified milk, in powdered or liquid form, with results that have proven satisfactory both for the prevention and treatment of anemia^{77,80}.

Iron deficiency anemia remains a major public health issue in Brazil despite all the knowledge available on intervention measures. Various research studies have published excellent results with the establishment of preventive measures or treatment such as iron-fortified foods and iron supplements, measures that should always be implemented in conjunction with dietary counseling^{20,82}.

The ideal strategy is to treat prophylactically and to recognize those individuals at risk of developing anemia as early as possible to prevent onset of the disease and its complications. Therefore, educating healthcare professionals to implement preventive strategies, to treat infections and to detect iron deficiency and anemia at an early stage is vital⁵⁰.

Few population-based studies have been conducted in Brazil specifically on iron deficiency anemia in adolescents; therefore, there is a need for a greater in-depth analysis of dietary habits and anemia in this age group in the different geographical regions of the country.

References

- Jordão RE, Bernardi JLD, Barros Filho AA. [Prevalence of iron-deficiency anemia in Brazil: a systematic review]. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27 (1): 90-8.
- Braga JAP. O papel do ferro no crescimento e desenvolvimento infantil. O papel dos micronutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil. São Paulo: SARVIER; 2008. pp. 48-645.
- World Health Organization. Iron deficiency, anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva; 2001. [cited 2012 Feb 1]. Available from: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/anaemia.ir_on_deficiency/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
- Bortolini GA. Anemia ferropriva. Nutrição da gestação ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Rubio; 2008. p. 243-59.
- Braga JAP, Taddei JA. Anemias carenciais. Nutrição em saúde pública. Rio de Janeiro: Rubio; 2011. p. 197-209.
- Cohen A, Schwartz E. Iron chelation therapy in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1979; 7 (1): 69-76.
- Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. American Society of Hematology Educational Program Book; 2003. p. 40-61.
- Zago MA, Falcão RP, Pesquini R. Hematologia: fundamento e prática. São Paulo: Atheneu; 2004.
- Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics* 2010; 126 (2): e427-34.
- Andrews NC. Intestinal iron absorption: current concepts circa 2000. *Dig Liver Dis* 2000; 32 (1): 56-61.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277 (12): 973-6.
- Silva FC, Vitale MSS, Quaglia EC, Braga JAP, Medeiros EHGR. Proporção de anemia de acordo com o estadiamento puberal, segundo dois critérios diagnósticos. *Rev Nutr Campinas* 2007; 20 (3): 297-306.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iron deficiency, United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51 (40): 897-9.
- Nunes SMT, Yuyamada LKO, Guedes DP, Oliveira MC. Anemia ferropriva em atletas adolescentes da Fundação Vila Olímpica de Manaus-AM. *Acta Amaz* 2008; 38 (2): 263-6.
- Massawe SN, Ronquist G, Nyström L, Lindmark G. Iron status and iron deficiency anaemia in adolescents in a Tanzanian suburban area. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54 (3): 137-44.
- Caballo Roig N, Garcia P, Valdemoro M, del Castillo ML, Santos Tapia M, González Vargaz A et al. [The prevalence of anemia in the children and adolescents of Madrid]. *An Esp Pediatr* 1993; 39 (3): 219-22.
- Nelson M, White J, Rhodes C. Haemoglobin, ferritin, and iron intakes in British children aged 12-14 years: a preliminary investigation. *Br J Nutr* 1993; 70 (1): 147-55.
- Das DK, Biswas R. Nutritional status of adolescent girls in a rural area of North 24 Parganas district, West Bengal. *Indian J Public Health* 2005; 49 (1): 18-21.
- Soekarjo DD, Pee S, Kusin JA, Schreurs WH, Schultink W, Muhilal et al. Effectiveness of weekly vitamin A (10,000 IU) and iron (60 mg) supplementation for adolescent boys and girls through schools in rural and urban East Java, Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (6): 927-37.
- Moreira ICM. Anemia em adolescentes, prevalência e factores associados: o papel do *Helicobacter pylori*. (Tese de mestrado). Universidade do Porto, Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2010.
- Bagni UV, Veiga GV. Anemia ferropriva e obesidade: novos olhares para antigos problemas. *Nutrire* 2011; 36 (1): 177-88.
- Soekarjo DD, de Pee S, Bloem MW, Tjiong R, Yip R, Schreurs WH et al. Socio-economic status and puberty are the main factors determining anaemia in adolescent girls and boys in East Java, Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55 (11): 932-9.
- Iuliano BA, Frutuoso MFP, Gambardella AMD. Anemia em adolescentes segundo maturação sexual. *Rev Nutr Campinas* 2004; 17 (1): 37-43.
- Mesías M, Seiquer I, Navarro MP. Iron nutrition in adolescence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013; 53 (11): 1226-37.
- Nathan GD, Orkin SH. Appendices - Reference values in infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
- Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009. pp. 911-1015.
- Schimitz BAS, Picanço MR, Aquino KKN, Bastos J, Giorgi E, Cardoso R et al. Prevalência de desnutrição e anemia em pré-escolares de Brasília - Brasil. *Pediatrics Moderna* 1998; 34 (4): 155-64.
- Neuman NA, Tanaka OY, Szarfarc SC, Guimarães PRV, Victora CG. [Prevalence and risk factors for anemia in Southern Brazil]. *Rev Saúde Pública* 2000; 34 (1): 56-632.
- Reeves JD, Yip R, Kiley VA, Dallman PR. Iron deficiency in infants: the influence of mild antecedent infection. *J Pediatr* 1984; 105 (6): 874-9.
- Kurpad AV, Edward BS, Aeberli I. Micronutrient supply and health outcomes in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16 (3): 328-38.
- Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 104-8.
- Merckel D, Huerta M, Grotto I, Blum D, Tal O, Rachmilewitz E et al. Prevalence of iron deficiency and anemia among strenuously trained adolescents. *J Adolesc Health* 2005; 37 (3): 220-3.
- Hoffbrand AV, PAH Moss, Pettit JE. Fundamentos em Hematologia. 5ª ed. Artmed: São Paulo; 2006.
- Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34 (4): 699-718.
- Braga JAP, Vitale MSS. [Iron deficiency in infants and children]. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32 (Supl. 2): 38-44.
- Olsson KS, Marsell R, Ritter B, Olander B, Akerblom A, Ostergård H et al. Iron deficiency and iron overload in Swedish male adolescents. *J Intern Med* 1995; 237 (2): 187-94.
- Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993; 329 (3): 190-3.
- Michaca VJS, Galaviz JLG, Pasillas MV, Huerta SF, Martinez LB, Monroy JVO, et al. Consenso Nacional para el diagnóstico y tratamiento de la anemia en la infancia y em la adolescencia. *Pediatrics de México* 2012; 14 (2): 71-85.
- Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. Hematology: basic principles and practice. 2ª ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995: 492-523.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341 (26): 1986-95.
- Cançado RD, Chiatton CS. Aspectos atuais do metabolismo do ferro. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* 2001; 46: 10-6.
- Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (10): 1274-80.
- Milman N, Kirchoff M. Influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 1433 Danish males. *Eur J Haematol* 1991; 47 (2): 134-9.
- Chiatton CS. Avaliação prospectiva de variáveis hematológicas em pacientes portadores de úlcera péptica submetidos a ressecção gástrica [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1988.
- Baker WF Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14 (5): 1061-77.
- Brasil - Ministério da Saúde, Unicef. Carências de micronutrientes. Cadernos de Atenção Básica - nº 20. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007.
- Ballard L, Lyon DS, Jones JL. Patients with menometrorrhagia: etiologies, treatments, and outcomes. *South Med J* 2000; 93 (6): 571-4.
- Rybo G, Leman J, Tibblin R. Epidemiology of menstrual blood loss. In: Baird DT, Michie EA, editors. Mechanisms of menstrual bleeding. New York: Raven Press; 1985. p. 181.

49. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (3): 416-8.
50. Santos CLA, Akerman M, Faccenda O, Martins LC, Reato LFN. Iron deficiency during pubertal growth spurt. *Rev Bras Crescimento Desenvol Hum* 2012; 22 (3): 341-7.
51. Torres MA, Lobo NF, Sato K, Queiroz SS. [Fortification of fluid milk for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in children under 4 years of age]. *Rev Saude Publica* 1996; 30 (4): 350-7.
52. Temoteo TL. Diagnóstico de anemia e fatores determinantes em escolares da rede pública de ensino de Teresina. Universidade Federal de Piauí - UFPI. Pro Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, PRPPG Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição - PPGAN. Tese de Mestrado; 2012.
53. Vitale MSS. Perspectivas históricas. In: Braga JAP, Amancio OMS, Vitale MSS. O ferro e a saúde das populações. São Paulo: Roca; 2006. p. 1-7.
54. Dallmann PR, Reeves JD. Laboratory diagnosis of iron deficiency. In: Stekel A, editor. Iron nutrition in infancy and childhood. Nestle Nutrition Workshop Series, 4. New York: Raven Press; 2001. p. 11-44.
55. Worwood M. The laboratory assessment of iron status –an update. *Clin Chim Acta* 1997; 259 (1-2): 3-23.
56. Gottschalk R, Wigand R, Dietrich CF, Oremek G, Liebsch F, Hoelzer D et al. Total iron-binding capacity and serum transferrin determination under the influence of several clinical conditions. *Clin Chim Acta* 2000; 293 (1-2): 127-38.
57. Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parameters for the assessment of iron status. *Rev. Saúde Pública* 2000; 34 (4): 421-6.
58. Silva GD, Franceschini CSC, Priori SE, Ribeiro SMR, Lima NMM, Maffia UCC. Anemia ferropriva em crianças de 6 a 12 meses atendidas na rede pública de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais. *Rev Nutrição* 2002; 12 (1): 54-9.
59. Assunção MC, Santos IS. [Effect of food fortification with iron on childhood anemia: a review study]. *Cad Saude Publica* 2007; 23(2): 269-81.
60. Longo KH. Aporte dietético de leite enriquecido com ferro aminoácido quelato em crianças com anemia ferropriva [monografia]. Erechim, RS: Faculdade de Farmácia, Universidade Regional Integrada (URI), Campus de Erechim; 2005.
61. Aguiar CD. Perfil hemoglobínico pós-suplementação com leite fortificado com ferro em crianças anêmicas em Erechim/RS [monografia]. Erechim, RS: Universidade Regional Integrada (URI), Campus de Erechim; 2006.
62. Biscegli TS, Corrêa CEC, Romera J, Cândido AB. [Nutritional status and iron deficiency among children enrolled in a day care center before and after 15 months of nutritional management]. *Rev Paul Pediatr* 2008; 26 (2): 124-9.
63. Marques MF, Marques MM, Xavier ER, Gregório EL. Fortificação de alimentos: uma alternativa para suprir as necessidades de micronutrientes no mundo contemporâneo. *HU Revista, Juiz de Fora* 2012; 38 (1): 78-86.
64. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP. Avaliação nutricional da criança e do adolescente: manual de orientação. 2009. [cited 2012 Feb 4]. Available from <http://www.sbp.com.br/pdfs/MAN-UAL-AVAL-NUTR2009.pdf>.
65. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years, WHO reference 2007. Available from: www.who.int/growthref/en/
66. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90 (12): 4979-86.
67. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348 (9033): 992-6.
68. Bourroul MLM, Scaramuzzi DR, Ferrer APS. Anemia na infância. In: Sucupira ACSL, Bricks LF, Kobinger MEB, Saito MI, Zucolotto SMC. *Pediatria em consultório*. São Paulo: Sarvier; 2000.
69. Yip R, Walsh KM, Goldfarb MG, Binkin NJ. Declining prevalence of anemia in childhood in a middle-class setting: a pediatric success story? *Pediatrics* 1987; 80 (3): 330-4.
70. Hershko C. Iron, infection and immune function. *Proc Nutr Soc* 1993; 52 (1): 165-74.
71. Means RT. Iron deficiency anemia. *Hematology* 2013; 18 (5): 305-6.
72. Silva APR, Camargos CN. [Food fortification: efficient implement for fighting iron deficiency anemia?] *Comum Ciênc Saúde* 2006; 17 (1): 53-61.
73. Green M. Bright futures: national guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents. VA National Center for Education in Maternal and Child Health, Arlington; 1994.
74. Braga JAP, Campoy FD. Anemia ferropriva. In: Braga JAP, Tone LG, Laggeto SR, editores. *Hematologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu; 2007. pp. 23-35.
75. Gillespie S, Kevany J, Mason J. Controlling iron deficiency. Geneva: United Nations/ Administrative Committee on Coordinations/ Subcommittee on Nutrition; 2001.
76. Lewis SM, Bain B, Bates I. *Hematologia prática de Dacie e Lewis*. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
77. Vitale MSS. Crescimento e maturação sexual. In: Vitale MSS, Medeiros EHGR. *Adolescência: uma abordagem ambulatorial*. Barueri: Manole; 2007.
78. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126 (5): 1040-50.
79. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44 (235): 291-303.
80. Queiroz SS, Torres MAA. Anemia ferropriva na infância. *J Pediatr* 2000; 76 (Supl. 3): S298-304.
81. Brazil - Ministério da Saúde. 2004. Compromisso social para a redução da anemia por carência de ferro no Brasil. 9 p. [cited 2012 Mar 23]. Available from <http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/ferro.php>.
82. Chipkevitch E. [Clinical assessment of sexual maturation in adolescents]. *JPED* 2001; 77 (Supl. 2): S135-42.



Revisión

Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida; revisión sistemática

PhD M. J. Aguilar Cordero¹, BsC A. M. Sánchez López², PhD R. Guisado Barrilao³,
BsC R. Rodríguez Blanco², Bsc J. Noack Segovia⁴ y BsC M. D. Pozo Cano²

¹PhD. Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico San Cecilio de Granada (España). ²BsC Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada (España). ³PhD. Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada (España). ⁴BsC. Escuela de Enfermería. Universidad Santo Tomás de Talca (Chile).

Resumen

Introducción: La acelerometría, se muestra como una de las técnicas más fiables, en el registro y almacenamiento de la cantidad y el nivel de actividad física, realizada por cada persona y en un periodo de tiempo determinado.

Objetivo: Esta revisión tiene como objetivo describir y analizar los principales artículos que utilizan este método para valorar la actividad física.

Método: Los artículos seleccionados para ser incluidos en esta revisión se identificaron a través de los siguientes motores de búsqueda especializados: SCOPUS, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR; con un total de 56 artículos. La validez de los artículos estuvo dada por el grado de evidencias demostrado, por las recomendaciones que describen y por la aplicabilidad a nuestro contexto. Esta revisión ha considerado los estudios que evalúan la actividad física a través de acelerómetros.

Resultados: Los resultados demuestran que este método se puede utilizar en edades comprendidas entre 3 y 90 años. También se puede utilizar en personas con sobrepeso/obesidad, con lesiones articulares, niños con síndrome de Down, autistas, así como personas con problemas psicológicos. Los estudios en mujeres embarazadas muestran datos fiables.

Conclusión: La literatura analizada establece la acelerometría como un método eficaz para valorar la actividad física.

(Nutr Hosp. 2014;29:1250-1261)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7410

Palabras clave: Acelerómetro. Acelerometría. Actividad física. Evaluación.

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Av. Madrid, s/n.
18071 Granada
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 6-III-2014.
Aceptado: 26-III-2014.

ACCELEROMETER DESCRIPTION AS A METHOD TO ASSESS PHYSICAL ACTIVITY IN DIFFERENT PERIODS OF LIFE; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: The accelerometer is shown as one of the most accurate techniques in recording and saving the amount and level of physical activity, by each person in a given period of time.

Aims: This review aims to describe and analyze the main items that use this method to assess physical activity.

Methods: The review articles were identified through the following specialized Internet browser: SCOPUS, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, those were selected for inclusion with a total of 56 items. The validity of the articles was given by the degree of evidence demonstrated by describing the recommendations and the applicability to our context. This review has considered studies evaluating physical activity through accelerometers.

Results: The results show that this method can be used in ages 3 to 90 years. It can also be used in subjects with overweight/obesity, articulation injuries, Down syndrome (just children), autism and people with psychological problems. Studies in pregnant women show satisfactory results.

Conclusion: The literature reviewed provides the accelerometer as a reliable and effective method to assess physical activity.

(Nutr Hosp. 2014;29:1250-1261)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7410

Key words: Accelerometer. Accelerometry, Physical activity. Assessment.

Introducción

Para evaluar la actividad física existen numerosos instrumentos en la práctica empírica; sin embargo, para medirla a diario o durante un tiempo prolongado, la cuestión se hace más compleja. Para ello, existen cuestionarios y diarios de anotaciones sobre la actividad física que ofrecen una estimación subjetiva de la cantidad que practica una persona en periodos de tiempo concretos. En este ámbito, la acelerometría se muestra como una de las técnicas más fiables en el registro y almacenamiento de la cantidad y el nivel de actividad física realizada por cada persona y en un periodo de tiempo determinado^{27,42}.

El acelerómetro es un monitor que mide la aceleración que lleva a cabo una persona cuando se mueve. Puede ser uniaxial o triaxial, según mida las aceleraciones en una sola dirección (vertical) o lo haga en tres direcciones (antero-posterior, medio-lateral y longitudinal)²⁹. Se mide en cuentas por minuto que luego se trasladan a METs o su equivalente metabólico, considerándose como la tasa metabólica en reposo estándar (MET). Las mediciones pueden oscilar desde 1 a 18 METs, en función de la intensidad de la actividad física²⁸. Las dimensiones de los acelerómetros son pequeñas (3,8 cm × 3,7 cm × 1,8 cm y 27 g aprox.)¹. Debe colocarse en la parte baja de la espalda y sujeta con una cinta elástica. El periodo de medición medio debe ser de 7 días para obtener valores fiables. El sujeto debe llevarlo puesto en todo momento, excepto cuando duerme o efectúa actividades acuáticas. Los datos se descargan en un ordenador mediante el software del fabricante y posteriormente se analizan para obtener los resultados. Se excluyen del análisis los episodios de 20 minutos continuos con recuentos de intensidad 0, considerando estos periodos, el tiempo sin desgaste. En la tabla I se recoge la clasificación de los diferentes niveles de intensidad medidos por los acelerómetros^{17,26,30,31}.

Existen tres ecuaciones para medir el gasto energético a través de los acelerómetros y se describen en Trost y cols.³⁶ (AC- Trost), Freedson y cols.³⁷ (AC- Freedson) y Ekelund y cols.³⁸ (AC- Ekelund). Las ecuaciones de predicción del gasto energético utilizadas son las siguientes (peso [kg], edad [años] , género [hombre = 0; mujer = 1]) :

$$\text{AC- Trost: kcal / min} = -2,23 + (0,0008 \times \text{cuentas por minuto}) + (0,08 \times \text{peso}).$$

$$\text{AC- Freedson: MET} = 2,757 + (0,0015 \times \text{cuentas por minuto}) - (0,08957 \times \text{edad}) - (0,000038 \times \text{cuentas por minuto} \times \text{edad}).$$

$$\text{AC- Ekelund : kcal / día} = (-380,9 \times \text{género}) + (1,177 \times \text{cuentas por minuto}) + (21,1 \times \text{peso}) + 706^1.$$

Estos dispositivos se usan para cuantificar la actividad física en toda una serie de poblaciones, tales como los que envejecen, los sedentarios, los enfermos y convalecientes, los niños y los adolescentes. También se pueden utilizar con deportistas, en equipo o individuales^{3,34,35,43-46}.

En poblaciones con autismo y síndrome de down también se han encontrado datos fiables de actividad física medida a través de acelerometría^{10,52-54}.

Objetivo

El objetivo de la presente revisión es resumir y analizar los principales estudios que utilizan el acelerómetro como instrumento para medir la actividad física.

Metodología

Diseño

El diseño utilizado en este estudio se basa en la revisión sistemática.

Selección de los estudios y estrategia de búsqueda

Los artículos de la presente revisión se identificaron a través de la búsqueda automatizada en la base de datos de los sistemas referativos PUBMED y Google Scholar. La revisión se efectuó entre los meses de abril y diciembre del año 2013.

Los descriptores o palabras clave de búsqueda que se utilizaron fueron los siguientes: acelerómetro, acelerometría, actividad física, ejercicio físico y deporte. Estos términos también se utilizaron en inglés: accelerometer, accelerometry, physical activity, exercise and sport. Para la utilización correcta de la terminología se consultó la edición 2013 de los descriptores en ciencias de la salud en la siguiente página web: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

Tabla I

Niveles de intensidad de la actividad física, según acelerometría^{32,33}

Intensidad	Gasto calórico (kcal kg-1. min-1)	METs	Cuentas por min	Ejemplo
Sedentaria	Menos de 0,01	Menos de 1,5	Menos de 100	Sentarse, tumbarse, viajar en coche.
Leve	0,01-0,04	1,5-3,0	100-1500	Andar a menos de 3,2 km/h, Juegos de calentamiento
Moderada	0,04-0,10	3,0-6,0	1.500-6.500	Andar a más de 3,2 km/h, juegos aeróbicos
Vigorosa	Más de 10,0	Más de 6,0	Más de 6.500	Correr, juegos anaeróbicos

Para la búsqueda de bibliografía se utilizaron los siguientes métodos:

- Análisis de documentos, lo que permitió extraer la información más relevante y separarla en sus elementos constituyentes.
- Síntesis de la información, que hizo posible la ordenación y la combinación de la información extractada, así como una evaluación comparativa.
- Concluida la búsqueda, se estableció una selección de los artículos que quedaron incluidos en la revisión. Para ello fue preciso considerar la utilidad y la relevancia del tema estudiado y la credibilidad o experiencia de los autores en la temática. También se analizó y se incluyó en el resumen la aplicabilidad de los resultados al tema de estudio.

El resultado del proceso de búsqueda permitió seleccionar 44 estudios que cumplieron con los criterios de selección. Seguidamente, tuvo lugar la lectura crítica de todo el documento.

La validez de los artículos seleccionados estuvo dada por el grado de evidencias demostrado, por las recomendaciones del artículo y por la aplicabilidad a nuestro contexto. La búsqueda se llevó a cabo por los autores de la investigación.

Resultados

Se evaluaron 44 artículos que cumplieron los criterios de selección. Del total, 37 estaban en idioma inglés y 7 en español. El análisis de la distribución geográfica pone de manifiesto la utilización del acelerómetro por parte de la comunidad científica como método de medición de la actividad física.

Resumiendo los principales artículos seleccionados para esta revisión se establece que los acelerómetros son un método fiable de medición del nivel de actividad física. Se puede utilizar en edades entre 3 y 90 años con resultados satisfactorios. En la tabla II se pueden ver los artículos más relevantes incluidos en esta revisión.

Tabla II
Resumen de los principales estudios incluidos en esta revisión

<i>Autor/es</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método</i>	<i>Conclusiones</i>
Arvidsson y cols. 2011	Malmö (Suecia)	14 niños con sobrepeso y 11 niños con normopeso.	Investigar la capacidad de los acelerómetros para evaluar la actividad física de intensidad y el número de pasos al caminar, en niños normopeso en comparación con los niños con sobrepeso.	Los acelerómetros tienen una gran capacidad para evaluar la intensidad de la actividad física, y pueden ser utilizados para comparar la actividad física entre los niños con normopeso y sobrepeso.
Blaes y cols. 2011	Lille (Francia)	361 niños	Investigar los cambios en el tiempo dedicado a una actividad física leve, moderada, vigorosa y muy alta, desde la infancia hasta la adolescencia, según edad y sexo, cuando se mide con acelerómetros de alta frecuencia.	Se aprecia una disminución de la actividad física de moderada a muy alta en la adolescencia respecto a la niñez y un aumento de la actividad física de baja intensidad. En los días lectivos se produce un aumento de la actividad física moderada a vigorosa respecto a los días festivos.
Bradley y cols. 2011	Arizona (Estados Unidos)	801 niños (9-15 años)	Este estudio se centra en los factores familiares asociados a la tasa de disminución de la actividad física, medida objetivamente (acelerometría) durante la mitad de la infancia y la adolescencia.	Los procesos de crianza de los hijos, así como el nivel de actividad física de los padres, mostraron importantes asociaciones con los niveles de actividad física moderada o vigorosa (AFMV) a los nueve años y la tasa lineal de disminución de la AFMV entre los 9 y los 15 años.

Tabla II (cont.)
Resumen de los principales estudios incluidos en esta revisión

<i>Autor/es</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método</i>	<i>Conclusiones</i>
Boyd y cols. 2011	Melbourne (Australia)	8 acelerómetros conectados a una máquina de pruebas hidráulicas y 10 jugadores de fútbol americano con 2 acelerómetros cada uno.	Evaluó la fiabilidad de los acelerómetros tri-axiales como una medida de la actividad física en deportes de equipo.	La fiabilidad de los acelerómetros es aceptable tanto dentro como entre los dispositivos bajo condiciones controladas de laboratorio, y entre los dispositivos durante las pruebas de campo. Pueden ser con seguridad utilizados como una herramienta fiable para medir la actividad física en deportes de equipo.
Ceroni y cols. 2011	Ginebra (Suiza)	220 adolescentes: 50 con fracturas en extremidades superiores, 50 con fracturas en extremidades inferiores y 120 sanos.	El propósito de este estudio fue cuantificar la reducción de la actividad física en los adolescentes con fracturas de extremidades durante el período de inmovilización con yeso en comparación con controles sanos.	La actividad física medida por el acelerómetro es un instrumento útil y válido para evaluar la disminución de los niveles de actividad física de adolescentes con fracturas de extremidades.
Colley y cols. 2011	Ontario (Canadá)	1608 niños/as (6-19 años).	Proporcionó estimaciones actuales de los niveles de actividad física medida con acelerómetros de niños canadienses de 6 a 19 años.	Se estima que el 9% de los chicos y el 4% de las niñas acumulan 60 minutos de moderada a vigorosa actividad física por lo menos 6 días a la semana. Así pues los niveles de actividad física son muy bajos en los niños y niñas canadienses.
Fisher y cols. 2011	Londres (Reino Unido)	280 niños (8-10 años)	En este estudio se examinó la hipótesis de que el aumento de peso durante un año en niños de 8-10 años de edad sería mejor evaluado a través de la actividad física moderada y vigorosa semanal, que con la actividad física total o la conducta sedentaria.	La actividad física moderada/vigorosa se asoció significativamente con el seguimiento del índice de masa corporal, por lo que es un predictor fiable.
Gemmill y cols. 2011	Nueva Jersey (Estados Unidos)	201 sujetos (65 años)	Se examinaron los efectos del envejecimiento sobre la salud física y cognitiva. Y si limita la capacidad de adhesión a un protocolo a través del acelerómetro.	Este estudio encontró que algunas medidas de funcionamiento físico y cognitivo son los mejores predictores de la adhesión a un programa de actividad física con acelerómetros.

Tabla II (cont.)
Resumen de los principales estudios incluidos en esta revisión

<i>Autor/es</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método</i>	<i>Conclusiones</i>
Hart y cols. 2011	Phoenix (Estados Unidos)	52 hombres y mujeres (69,3 ± 7,4 años)	En este trabajo se valoró el número de días necesarios para predecir la actividad física habitual y la conducta sedentaria, a través de podómetro, acelerómetro y el registro de la actividad física diaria.	Más de 7 días de registro del acelerómetro se necesitan para determinar el comportamiento típico del sedentarismo, respecto al nivel de la actividad física en esta población de adultos mayores.
Hawking y cols. 2014	Amherst (Estados Unidos)	294 embarazadas	El propósito de este estudio fue evaluar la asociación entre la actividad física en mujeres embarazadas, la conducta sedentaria y la proteína C Reactiva.	La actividad física medida objetivamente con una intensidad leve tiene un efecto protector en la proteína C reactiva entre las mujeres en el segundo trimestre del embarazo.
Hilland y cols. 2011	Liverpool (Reino Unido)	299 adolescentes (12-14 años)	En este estudio se asociaron los niveles de actividad física con lo siguiente: características demográficas, composición corporal, desarrollo escolar y educación física.	Los varones realizan más actividad física que las mujeres y se encontraron asociaciones positivas entre las variables estudiadas y los niveles de actividad física. Se debe mejorar la promoción de la actividad física, haciendo hincapié en la diferencia entre los sexos.
Kawahara y cols. 2011	Tsukuba (Japón)	29 niños (5-6 años)	La tasa de inhalación diaria, el tiempo dedicado al sedentarismo y los niveles de actividad física moderada/vigorosa se estimaron a partir de las mediciones con acelerómetros.	Describen los autores que los fines de semana deben ser incluidos en las mediciones de los acelerómetros, porque se encontraron diferencias significativas entre los niveles de actividad física respecto a los días entre semana.
Martínez-Gómez y cols. 2009	Madrid (España)	61 adolescentes (12-16 años)	El objetivo de este estudio fue evaluar el grado de acuerdo entre el acelerómetro ActiGraph y el diario de Bouchard para estimar el gasto energético (GE).	El diario de Bouchard y el ActiGraph mostraron correlaciones altas, una concordancia moderada y amplias diferencias a la hora de estimar el GE en un grupo de adolescentes españoles.
Matute-Llorente y cols. 2013 ⁵¹	Zaragoza (España)	42 adolescentes (27 con síndrome de Down).	Comprobaron si los adolescentes con síndrome de Down (SD) cumplían las guías de actividad física (AF) y evaluaron la relación entre AF y la condición cardiorrespiratoria.	Ningún grupo alcanzó 60 minutos de actividad física moderada diaria.

Tabla II (cont.)
Resumen de los principales estudios incluidos en esta revisión

<i>Autor/es</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método</i>	<i>Conclusiones</i>
Ojiambo y cols. 2011	Glasgow (Reino Unido)	86 niños (45/41 niños/niñas, 7 ± 2 años).	En este estudio se determinaron los efectos de la elección de la época y los puntos de corte en la evaluación de la actividad física y el sedentarismo con acelerómetros. Definir el tiempo de uso necesario del acelerómetro para lograr datos fiables de los niños.	Elección de la época y punto de corte. Influyó significativamente en la clasificación del tiempo sedentario y la actividad física moderada/vigorosa El tiempo necesario para lograr una medición fiable de la actividad física es de 7,4-8,5 días.
Ottevaere y cols. 2011	Gante (Bélgica)	2018 adolescentes (46% hombres)	El objetivo de este estudio fue comparar los datos obtenidos a partir de un cuestionario auto-administrado de actividad física con los datos de los acelerómetros y el volumen de oxígeno máximo (VO ² max).	El tiempo dedicado a la actividad física moderada fue mayor en el cuestionario que en los acelerómetros, mientras en la actividad física vigorosa eran similares.
Pan y cols. 2011	Kaohsiung (Taiwán)	19 estudiantes con trastorno del espectro autista y 76 sin ningún trastorno.	Este estudio examinó las correlaciones potenciales que pueden influir en la actividad física de los adolescentes con trastornos del espectro autista (TEA) con el uso del acelerómetro.	Los resultados mostraron que los alumnos con TEA eran menos activos físicamente que sus compañeros. La actividad física se relaciona positivamente con la interacción social con sus pares y la actividad física moderada a vigorosa dependía del contenido, el entorno físico y el profesor.
Philips y cols. 2011 ⁴⁸	Cambridge (United Kingdom)	152 discapacitados intelectuales (12-70 años)	Investigaron, utilizando acelerómetros, los niveles de la actividad física llevados a cabo por personas con discapacidad intelectual con y sin síndrome de Down.	Los individuos con discapacidad intelectual, especialmente aquellos con síndrome de Down, pueden estar en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la falta de actividad física.
Rittenhouse y cols. 2011	Oklahoma (Estados Unidos)	12 niños con peso normal y 12 niños con riesgo de sobrepeso (8-12 años)	El propósito de este estudio fue determinar la cantidad de actividad física y el sedentarismo en niños con peso normal y niños con riesgo de sobrepeso, cuando está solo, con un compañero de similar peso y con un compañero de distinto peso.	Emparejados con un compañero de peso similar o diferente. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Un compañero desconocido tiene un efecto positivo sobre el comportamiento de los niños con riesgo de sobrepeso al realizar actividad física.

Tabla II (cont.)
Resumen de los principales estudios incluidos en esta revisión

<i>Autor/es</i>	<i>Lugar</i>	<i>Muestra</i>	<i>Método</i>	<i>Conclusiones</i>
Ruiz y cols. 2011	Nashville (Estados Unidos)	80 niños y 85 padres	El objetivo de este estudio fue examinar las asociaciones entre la actividad física de los padres y sus hijos en edad preescolar.	Los resultados sugieren que los niveles de actividad física de los padres están asociados a los niveles de los niños en edad pre-escolar.
Ruiz y cols. 2011	Granada (España)	2200 adolescentes europeos (1184 mujeres)	El objetivo de este estudio fue determinar los niveles de actividad física medida objetivamente y el tiempo de sedentarismo en adolescentes de 9 países europeos.	Una mayor proporción de varones (56,8% de los varones frente a 27,5 % de las niñas) se unió a las recomendaciones de actividad física de al menos 60 min/día de actividad física moderada a vigorosa. Los adolescentes pasaron la mayor parte del tiempo registrando conductas sedentarias (9 horas/día, o 71 % del tiempo registrado).
Sharpe y cols. 2011	Carolina del sur (Estados Unidos)	60 mujeres (20-50 años)	Adhesión de mujeres de poblaciones desfavorecidas a un programa de actividad física con información recogida por los acelerómetros.	La alta adhesión a la monitorización con acelerómetro de mujeres desfavorecidas económicamente demuestra que la toma de datos de alta calidad en estas poblaciones es posible.
Silva y cols. 2011	Oporto (Portugal)	334 varones y 488 hembras (6-90 años)	El propósito del estudio es evaluar las diferencias de edad y el género en los niveles objetivos de actividad física (AF) medidos a través de acelerómetros.	Se obtuvieron bajas tasas de cumplimiento con las actuales directrices de actividad física en la muestra general y un bajo nivel de actividad física en adolescentes. Es un resultado preocupante y sugiere intervenciones en los centros educativos.
Sirard y cols. 2011	Minnesota (Estados Unidos)	143 sujetos adultos.	Determinar la fiabilidad del test-retest (adherencia) de adultos a través de la medición de la actividad física con acelerómetros, y cómo, las decisiones tomadas para la recogida y el procesamiento de los datos afectan a los niveles de la actividad física y la fiabilidad test-retest.	Este trabajo presenta la primera evaluación de la fiabilidad del test-retest a través de acelerómetros ActiGraph. Es muy fiable la medición de la actividad física durante un período de 7 días en un ambiente natural, pero los datos son sensibles a los algoritmos utilizados para procesarlos.

Tabla II (cont.)
Resumen de los principales estudios incluidos en esta revisión

Autor/es	Lugar	Muestra	Método	Conclusiones
Tsivgo-ulis y cols. 2011	Creta (Grecia)	20 pacientes varones con infección aguda por deficiencia de ligamento cruzado anterior y 20 pacientes sanos.	Este estudio evaluó los cambios en la variabilidad de andar por lo menos 6 meses después de la reconstrucción quirúrgica del ligamento cruzado anterior (LCA) respecto al preoperatorio.	La utilización de acelerómetros puede ser una herramienta útil para la evaluación ortopédica post-operatorio de pacientes sometidos a reconstrucción del ligamento cruzado anterior.
Uvacsek y cols. 2011	Budapest (Hungría)	Sesenta y tres niños (11,16 ± 1,10 años, 33 niños y 30 niñas)	Recoger información sobre la actividad física diaria de los niños en el este de Europa.	El 96% de las niñas y el 92% de los chicos realizaron 60 minutos de actividad física moderada de lunes a viernes.
Wong y cols. 2011	Ottawa (Canadá)	3.187 participantes (6-79 años)	El objetivo de este estudio fue determinar a través de acelerómetros el umbral a partir del cual se puede considerar sedentarismo físico en adultos con una vida sedentaria.	Este estudio sugiere que un umbral de 100 cuentas por minuto es apropiado para la clasificación de la actividad sedentaria en los adultos al usar el acelerómetro.

A continuación, se describen los diferentes estudios incluidos en esta revisión. En todos ellos, se utiliza el acelerómetro como principal instrumento de medida de la actividad física y los resultados obtenidos.

Martínez-Gómez y cols. compararon las diferencias en la medición del gasto energético entre el acelerómetro Actigraph y el diario de Bouchard. En los resultados obtenidos con 61 adolescentes los resultados fueron similares entre los dos instrumentos, con una correlación alta. Mostraron diferencias menores en los adolescentes que rellenaron 72 horas de diario en comparación con los que rellenaron 24 horas, respecto al gasto energético¹.

Gemmill y cols. examinaron los efectos de la salud cognitiva y el envejecimiento sobre la capacidad de adhesión de una persona mayor a un protocolo con acelerómetros. En este estudio se demuestra que el acelerómetro se puede utilizar con fiabilidad en esta población y que las personas con bajas puntuaciones en cuestionarios de salud mental y salud física son más propensas a abandonar un programa de actividad física con acelerómetros².

Boyd y cols. realizaron un estudio para evaluar la eficacia de los acelerómetros como instrumento de medida de la actividad física en los deportes de equipo. Los resultados fueron satisfactorios, por lo que se pueden utilizar también en deportes de equipo³.

En otro estudio realizado por Uvacsek y cols. con 63 niños (11,16 ± 1,10 años) se investigó la actividad física llevada a cabo en una semana a través de acelerómetros, en la Europa del este. Los resultados obtenidos re-

flejaron que el 96% de las niñas y el 92% de los niños practicaban una media de 60 minutos al día de actividad física moderada de lunes a viernes⁴.

Hart y cols. examinaron el número de días necesarios para predecir la actividad física habitual y el sedentarismo a través de acelerómetros en personas mayores. En esta población se necesitan 7 días para predecir el sedentarismo y el nivel de actividad física⁷.

Tsivgoulis y cols. demostraron que el acelerómetro es un instrumento útil de medida para la evaluación ortopédica en el post-operatorio de pacientes sometidos a la reconstrucción quirúrgica del ligamento cruzado anterior⁸.

Kawahara y cols. observaron diferencias significativas entre los fines de semana y los días entre semana en los niveles de actividad física de los niños a través de la medición con acelerómetros. Por ello, sugieren que en las mediciones se deben incluir también los días de fin de semana para que sean más completos los niveles de actividad física obtenidos⁹.

Pan y cols. utilizaron el acelerómetro para medir la actividad física en niños con trastorno del espectro autista (TEA), en comparación con niños sanos. Los resultados de este estudio dieron a conocer un menor nivel de actividad física de estos niños respecto a los niños sanos. Los niños con TEA respondían positivamente a la actividad física, dependiendo de la interacción social con sus compañeros y la actividad física moderada a vigorosa dependía del contenido, el entorno físico y el profesor¹⁰.

Sharpe y cols. realizaron un estudio sobre la adhesión de mujeres de poblaciones desfavorecidas a un programa de actividad física con información recogida por los acelerómetros. Se concluyó que la obtención de información con esos aparatos en esas poblaciones era fiable¹¹.

Arvidsson y cols. comprobaron que los acelerómetros muestran gran capacidad para evaluar la intensidad de la actividad física, y pueden ser utilizados para compararla entre los niños con normopeso y sobrepeso¹².

Sirard y cols. realizaron un trabajo en el que presentan la primera evaluación de la fiabilidad del test-retest a través de acelerómetros ActiGraph. La medición de la actividad física durante un período de 7 días en un ambiente natural es muy fiable, pero los datos son sensibles al procesamiento utilizado¹³.

Wong y cols. realizaron un estudio con 3.187 participantes entre 6 y 79 años para establecer el umbral que se puede considerar como sedentarismo a través de los acelerómetros. Los autores de esta investigación sugieren una medida de 100 cuentas por minuto (medida estándar de un acelerómetro) como umbral para establecer el sedentarismo¹⁴.

Fisher y cols. desarrollaron una investigación con 280 niños entre 8 y 10 años en el que establecieron que la actividad física moderada/vigorosa, obtenida a través de acelerómetros, es un predictor fiable del aumento o de la reducción de peso durante un año en esta población¹⁵.

Ceroni y cols. establecieron que los acelerómetros son un instrumento útil para medir la reducción de la actividad física en los adolescentes con fracturas de extremidades inferiores durante el período de inmovilización con yeso, en comparación con controles sanos¹⁶.

Colley y cols. realizaron una investigación con 1608 niños canadienses con edades comprendidas entre 6 y 19 años. Estudiaron el nivel de actividad física medido con acelerómetros y descubrieron que solo el 9% de los niños y el 4% de las niñas practicaban al menos 1 hora de actividad física moderada o vigorosa 6 días a la semana. Se trata de niveles muy bajos y ciertamente preocupantes de actividad física¹⁷.

Ojiambo y cols. investigaron la influencia de la elección de la época, los puntos de corte y el tiempo de uso sobre una medición de la actividad física fiable. Los resultados obtenidos establecieron que el tiempo de uso medio para una medición fiable con acelerómetro es de 7,4-8,5 días. La elección de la época y los puntos de corte influyen en la clasificación del tiempo sedentario y de la actividad física moderada o vigorosa¹⁸.

Bradley y cols. utilizaron el acelerómetro como instrumento fiable de medida de la actividad física de los niños durante su infancia y adolescencia y lo relacionaron con factores familiares asociados a la tasa de disminución de la actividad física. Las conclusiones establecen que estos factores son determinantes para la disminución de la actividad física moderada o vigorosa en estas edades¹⁹.

En el estudio llevado a cabo por Silva y cols. se evaluaron los niveles de actividad física por edades y géne-

ro de 334 varones y de 488 mujeres con edades comprendidas entre 6 y 90 años, a través de acelerómetros. Se obtuvieron tasas muy bajas de actividad física en todas las poblaciones, con carácter general, aunque la etapa de la adolescencia resultó ser la más preocupante, por la poca actividad física practicada²⁰.

Ruiz y cols. utilizaron en el año 2011 los acelerómetros para asociar el nivel de actividad física entre padres e hijos en edad preescolar. Los resultados obtenidos mostraron que el nivel de actividad física de los padres influye de forma directa en el de sus hijos²¹.

Hilland y cols. efectuaron un estudio con 299 adolescentes (12-14 años) en el que, mediante acelerómetros, midieron el nivel de actividad física para relacionarlo con características demográficas, composición corporal y desarrollo escolar. Las conclusiones constatan que los niños realizan más actividad física que las niñas y proponen que se debe hacer una mayor promoción de la actividad física haciendo hincapié en la diferencia entre los sexos²².

Rittenhouse y cols. utilizaron acelerómetros para estudiar la cantidad de actividad física y el sedentarismo de niños con peso normal y niños con riesgo de sobrepeso. Se evaluó si el niño estaba solo, con un compañero de similar peso o con un compañero de distinto peso²³. Una vez emparejado con un compañero de peso similar o diferente no había diferencias entre los grupos. Estos resultados indican la presencia de un interlocutor desconocido tiene un efecto positivo sobre el comportamiento de los niños con sobrepeso/obesidad hacia la actividad física.

Blaes y cols. investigaron los cambios en el tiempo dedicado a una actividad física leve, moderada, vigorosa y muy alta desde la infancia hasta la adolescencia, según edad y sexo, y cuando se mide con acelerómetros. Se aprecia una disminución de la actividad física moderada a vigorosa en la adolescencia respecto a la niñez y un aumento de la actividad física de baja intensidad. En los días lectivos se produce un aumento de la actividad física moderada a vigorosa respecto a los días festivos²⁴.

Ottevaere y cols. realizaron un estudio cuyo objetivo era comparar los datos obtenidos a partir de un cuestionario auto-administrado de actividad física con los datos objetivos obtenidos en paralelo de los acelerómetros y VO² máximo en los adolescentes. Al comparar los dos métodos de medición, los cuestionarios daban resultados mayores de actividad física moderada que los acelerómetros, por lo que el uso de estos aparatos se confirma como un método más fiable²⁵.

Ruiz y cols. efectuaron en 2011 un estudio con 2.200 adolescentes de 9 países europeos, en el que se valoró la actividad física a través de los acelerómetros. Concluyeron que los varones practican más actividad física moderada a vigorosa que las chicas. Aunque, e independientemente del sexo, los adolescentes pasan el 71% del tiempo registrado con conductas sedentarias²⁶.

Philips y Holland midieron el nivel de actividad física a través de acelerometría, de 152 discapacitados in-

telectuales (con y sin síndrome de down) de 12 a 70 años. Los resultados dieron a conocer que estos sujetos están en riesgo de adquirir enfermedades en relación a la falta de actividad física. Los discapacitados intelectuales con síndrome de Down tienen niveles especialmente bajos y disminuyen con la edad⁴⁸.

Hawkins y cols. relacionaron el nivel de actividad física, medido con acelerómetros, de 294 mujeres embarazadas sedentarias y con la proteína C reactiva elevada. Los resultados dieron a conocer que la actividad física durante el embarazo produce un efecto protector frente a la proteína C reactiva producida por el sedentarismo⁵⁸.

Conclusiones

A través de los estudios revisados que se incluyen en este artículo, hemos podido obtener una visión de las diferentes posibilidades que ofrece el acelerómetro como instrumento de medida del nivel de actividad física de diferentes poblaciones. En comparación con cuestionarios o diarios de recogida de la actividad física diaria, muestra una significación positiva en sus mediciones, por lo que se trata de un instrumento fiable. La ventaja del acelerómetro es que se puede evaluar cuánto tiempo está una persona realizando actividad física a diferentes intensidades y el propio sedentarismo, lo que, a la hora de la investigación en este ámbito, resulta muy útil.

En cuanto al tiempo de medición, los diferentes estudios definen un mínimo de 7 días y un máximo de 8,5 días para obtener unos resultados fiables. En esos días se deben incluir los días entre semana y también los del fin de semana, ya que se han encontrado grandes diferencias entre unos y otros.

Los acelerómetros se pueden utilizar en todas las edades; existen estudios que trabajan con niños de 3 a 5 años, con niños de 6 a 12 años, con adolescentes, con adultos de todas las edades e incluso con personas mayores, llegando a los 90 años. Los diferentes protocolos de adhesión a programas de actividad física han demostrado que las personas mayores muestran buenas cifras de permanencia en los programas, excepto cuando padecen problemas de salud mental o de tipo físico. En esos casos, el abandono es mayor. Las características sociodemográficas, el género y el nivel socioeconómico tampoco son un inconveniente para llevar a cabo un programa de actividad física utilizando acelerómetros que midan el nivel de actividad física y el gasto energético.

En la obesidad infantil, preocupante problema de salud mundial^{39,40,42}, existen numerosos estudios que utilizan ese dispositivo para sus investigaciones y obtener así, de forma objetiva, la actividad física de niños y adolescentes; y ello por tratarse de una población difícil de evaluar a través de diarios y cuestionarios de forma fiable. También puede servir para predecir una ganancia o pérdida de peso en un determinado periodo,

según el nivel de actividad física registrado. La obesidad en adultos también puede ser investigada con estos dispositivos.

En las lesiones deportivas también se encuentran estudios que evalúan el impacto que tiene una intervención quirúrgica en el nivel de la actividad física de una persona con una lesión grave en las extremidades inferiores. Y es que el acelerómetro también se puede utilizar para evaluar los resultados ortopédicos de algunas intervenciones quirúrgicas o lesiones.

Los acelerómetros también se pueden usar para la confección de estudios con autistas y personas con problemas psicológicos. Aunque es más habitual que se utilice para los estudios socio-demográficos con amplias muestras de poblaciones sanas, para observar el nivel de actividad física de una región o población concreta.

Diferentes estudios⁴⁷⁻⁵¹ han investigado el nivel de actividad física en personas con Síndrome de Down a través de la acelerometría. En todos ellos se comprueba que esta población no alcanza los 60 minutos diarios de actividad física moderada recomendada por las guías de actividad física^{55,56} como modo de tener una vida saludable. Así pues, las personas con esta discapacidad tienen un mayor riesgo de adquirir enfermedades relacionadas con el bajo nivel de actividad física semanal.

El uso de los acelerómetros se ha manifestado como de gran utilidad en prácticamente todos los deportes, ya sean individuales o colectivos, y siempre que no sean acuáticos. De ahí que el único inconveniente de este instrumento de medición de la actividad física sea que no puede ser sumergido en el agua. También pueden resultar poco efectivos para evaluar la actividad física de las personas mayores y que se hace principalmente en estático.

La actividad física está recomendada durante el periodo de gestación para controlar el aumento de peso y mejorar las condiciones de la embarazada y el parto. La acelerometría sirve para controlar los niveles de ejercicio físico realizado por esta población. Este ejercicio debe realizarse de forma moderada entre las semanas 20 y 37, para mantener así una buena salud en la embarazada y para la preparación al parto^{57,59}.

Referencias

1. Martínez-Gómez D, Puertollano MA, Wärnberg J, Calabro MA, Welk GJ, Sjöström M, Veiga OL, Marcos A. Comparison of the ActiGraph accelerometer and Bouchard diary to estimate energy expenditure in Spanish adolescents. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 701-10.
2. Gemmill E, Bayles CM, McTigue K, Satariano W, Sharma R, Wilson JW. Factors associated with adherence to an accelerometer protocol in older adults. *J Phys Act Health* 2011; 8 (8): 1152-9.
3. Boyd LJ, Ball K, Aughey RJ. The reliability of MinimaxX accelerometers for measuring physical activity in Australian football. *Int J Sports Physiol Perform* 2011; 6 (3): 311-21.
4. Uvacsek M, Tóth M, Ridgers ND. Examining physical activity and inactivity in 9-12 years old children. *Acta Physiol Hung* 2011 Sep; 98 (3): 313-20.

5. Pate RR, Mitchell JA, Byun W, Dowda M. Sedentary behaviour in youth. *Br J Sports Med* 2011; 45 (11): 906-13.
7. Hart TL, Swartz AM, Cashin SE, Strath SJ. How many days of monitoring predict physical activity and sedentary behaviour in older adults? *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011 Jun 16; 8: 62.
8. Tzivgoulis SD, Tzagarakis GN, Papagelopoulos PJ, Koulalis D, Sakellariou VI, Kampanis NA, Chlouverakis GI, Alpantaki KI, Nikolaou PK, Katonis PG. Pre-operative versus post-operative gait variability in patients with acute anterior cruciate ligament deficiency. *J Int Med Res* 2011; 39 (2): 580-93.
9. Kawahara J, Tanaka S, Tanaka C, Aoki Y, Yonemoto J. Estimation of daily inhalation rate in preschool children using a tri-axial accelerometer: a pilot study. *Sci Total Environ* 2011 Jul 15; 409 (16): 3073-7
10. Pan CY, Tsai CL, Hsieh KW. Physical activity correlates for children with autism spectrum disorders in middle school physical education. *Res Q Exerc Sport* 2011 Sep; 82 (3): 491-8.
11. Sharpe PA, Wilcox S, Rooney LJ, Strong D, Hopkins-Campbell R, Butel J, Ainsworth B, Parra-Medina D. Adherence to accelerometer protocols among women from economically disadvantaged neighborhoods. *J Phys Act Health* 2011 Jul; 8 (5): 699-706.
12. Arvidsson D, Fitch M, Hudes ML, Tudor-Locke C, Fleming SE. Accelerometer response to physical activity intensity in normal-weight versus overweight African American children. *J Phys Act Health* 2011 Jul; 8 (5): 682-92.
13. Sirard JR, Forsyth A, Oakes JM, Schmitz KH. Accelerometer test-retest reliability by data processing algorithms: results from the Twin Cities Walking Study. *J Phys Act Health* 2011 Jul; 8 (5): 668-74.
14. Wong SL, Colley R, Connor Gorber S, Tremblay M. Actical accelerometer sedentary activity thresholds for adults. *J Phys Act Health* 2011 May; 8 (4): 587-91.
15. Fisher A, Hill C, Webber L, Purslow L, Wardle J. MVPA is associated with lower weight gain in 8-10 year old children: a prospective study with 1 year follow-up. *PLoS One* 2011 Apr 28; 6 (4): e18576.
16. Ceroni D, Martin X, Delhumeau C, Farpour-Lambert N. Decrease of physical activity level in adolescents with limb fractures: an accelerometry-based activity monitor study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011 May 4; 12: 87.
17. Colley RC, Garriguet D, Janssen I, Craig CL, Clarke J, Tremblay MS. Physical activity of Canadian children and youth: accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep* 2011 Mar; 22 (1): 15-23.
18. Ojiambo R, Cuthill R, Budd H, Konstabel K, Casajús JA, González-Agüero A, Anjila E, Reilly JJ, Easton C, Pitsiladis YP; IDEFICS Consortium. Impact of methodological decisions on accelerometer outcome variables in young children. *Int J Obes (Lond)* 2011 Apr; 35 (Supl. 1): S98-103.
19. Bradley RH, McRitchie S, Houts RM, Nader P, O'Brien M; NICHD Early Child Care Research Network. Parenting and the decline of physical activity from age 9 to 15. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011 Apr 15; 8: 33.
20. Silva P, Aires L, Santos RM, Vale S, Welk G, Mota J. Lifespan snapshot of physical activity assessed by accelerometry in Porto. *J Phys Act Health* 2011 Mar; 8 (3): 352-60.
21. Ruiz R, Gesell SB, Buchowski MS, Lambert W, Barkin SL. The relationship between hispanic parents and their preschool-aged children's physical activity. *Pediatrics* 2011 May; 127 (5): 888-95. Epub 2011 Apr 11.
22. Hilland TA, Ridgers ND, Stratton G, Fairclough SJ. Associations between selected demographic, biological, school environmental and physical education based correlates, and adolescent physical activity. *Pediatr Exerc Sci* 2011 Feb; 23 (1): 61-71.
23. Rittenhouse M, Salvy SJ, Barkley JE. The effect of peer influence on the amount of physical activity performed in 8- to 12-year-old boys. *Pediatr Exerc Sci* 2011 Feb; 23 (1): 49-60.
24. Blaes A, Baquet G, Van Praagh E, Berthoin S. Physical activity patterns in French youth—from childhood to adolescence—monitored with high-frequency accelerometry. *Am J Hum Biol* 2011 May; 23 (3): 353-8.
25. Ottevaere C, Huybrechts I, De Bourdeaudhuij I, Sjöström M, Ruiz JR, Ortega FB, Hagströmer M, Widhalm K, Molnár D, Moreno LA, Beghin L, Kafatos A, Polito A, Manios Y, Martínez-Gómez D, De Henauw S. Comparison of the IPAQ-A and actigraph in relation to VO2max among European adolescents: the HELENA study. *J Sci Med Sport* 2011 Jul; 14 (4): 317-24. Epub 2011 Mar 27.
26. Jonatan R. Ruiz, Francisco B. Ortega, David Martínez-Gómez, Idoia Labayen, Luis A. Moreno y cols. Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Time in European Adolescents: The HELENA Study. *Am J Epidemiol* 2011; 174 (2): 173-84.
27. Ojeda García R, Navarro Hernández CM. Analisis de la frecuencia y niveles de intensidad en la actividad física realizada por adolescentes mediante acelerometría. VII Congreso Nacional De Ciencias Del Deporte y la Educación Física. Pontevedra 5-7 de Mayo del 2011. ISBN: 978-84-614-9945-8.
28. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Schmitz KH, Emplancourt PO, JACOBS DR, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (9) (Supl.): 498-S516.
29. Krasnoff JB, Kohn MA, Choy FK, Doyle J, Johansen K, Painter PL. Interunit and intraunit reliability of the RT3 triaxial accelerometer. *J Phys Act Health* 2008; 5: 527-38.
30. Martinez-Gomez D, Ruiz JR, Ortega FB y cols. Recommended levels of physical activity to avoid an excess of body fat in European adolescents: the HELENA Study. *Am J Prev Med* 2010; 39 (3): 203-11.
31. Martinez-Gomez D, Ruiz JR, Ortega FB y cols. Recommended levels and intensities of physical activity to avoid low-Physical Activity in European Adolescents 183. *Am J Epidemiol* 2011; 174 (2): 173-84.
32. Puyau MR, Adolph AL, Vohra FA y cols. Prediction of activity energy expenditure using accelerometers in children. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004; 36: 1625-31.
33. Wong S, Colley RC, Connor Gorber S, Tremblay MS. Sedentary activity Actical accelerometer thresholds for adults. *Journal of Physical Activity and Health* 2011 (in press).
34. Kozey SL, Lyden K, Howe CA, Staudenmayer JW, Freedson PS. Accelerometer Output and MET Values of Common Physical Activities. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1776-84.
35. Quigg R, Gray A, Reeder AI, Holt A, Waters DL. Using accelerometers and GPS units to identify the proportion of daily physical activity located in parks with playgrounds in New Zealand children. *Preventative Medicine* 2010; 50: 235-40.
36. Trost SG, Ward DS, Moorehead SM, Watson PD, Riner W, Burke JR. Validation of the computer science and applications (CSA) activity monitor in children. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30 (4): 629-33.
37. Freedson PS, Sirad J, Debold E, Pate R, Dowda M, Trost S, Sallis J. Calibration of the computer science and Applications, Inc. (CSA) accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29 (Supl. 5): S45.
38. Ekelund U, Sjöström M, Yngve A, Poortvliet E, Nilsson A, Froberg K, Wedderkopp N, Westerterp K. Physical activity assessed by activity monitor and doubly labeled water in children. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (2): 275-81.
39. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Padilla López CA, Guisado Barrilao R, Sánchez López AM. Sobrepeso y obesidad como factor pronóstico de la desmotivación en el niño y el adolescente. *Nutr Hosp* 2012; 27 (4): 1166-9.
40. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferré J, Padilla López CA. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp* 2011; 26 (5): 1004-10.
41. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García García CJ, García López P, Álvarez Ferré J, Padilla López CA, Mur Villar N. Estudio comparativo de la eficacia del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal como métodos para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en población pediátrica. *Nutr Hosp* 2012; 27 (1): 185-91.
42. Aguilar Cordero Mª J, González Jiménez E, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferré J, Padilla López CA, González Mendoza JL, Ocete Hita E. Obesidad de una población de escola-

- res de Granada: evaluación de la eficacia de una intervención educativa. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 636-41.
43. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Padilla López CA, Mur Villar N, Sánchez Marengo A, González Mendoza JL, Guisado Barrilao R. Influencia de un programa de actividad física en niños y adolescentes obesos con apnea del sueño; protocolo de estudio. *Nutr Hosp* 2013; 28 (3): 701-4.
 44. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Padilla López CA, González Mendoza JL, Mur Villar N, Perona JS, Hermoso Rodríguez E. Influencia de un programa de actividad física en niños y adolescentes obesos; evaluación del estrés fisiológico mediante compuestos en la saliva; protocolo de estudio. *Nutr Hosp* 2013; 28 (3): 705-8.
 45. Martínez-Gómez D, Welk GJ, Calle ME, Marcos A, Veiga OL. Preliminary evidence of physical activity levels measured by accelerometer in Spanish adolescents: The AFINOS Study. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 226-32.
 46. Garatachea N, Torres Luque G, González Gallego J. Physical activity and energy expenditure measurements using accelerometers in older adults. *Nutr Hosp* 2010; 25 (2): 224-30.
 47. Matute-Llorente Á, González-Agüero A, Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, Casajús JA. Decreased levels of physical activity in adolescents with down syndrome are related with low bone mineral density: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders* 2013; 13 (1): 22.
 48. Phillips AC, Holland AJ. Assessment of Objectively Measured Physical Activity Levels in Individuals with Intellectual Disabilities with and without Down's Syndrome. *PLoS ONE*, 2011; 6(12): e28618. doi: 10.1371/journal.pone.0028618
 49. Izquierdo-Gomez R, Martínez-Gómez D, Acha A, Veiga OL, Villagra A, Diaz-Cueto M. Objective assessment of sedentary time and physical activity throughout the week in adolescents with Down syndrome. The UP&DOWN study. *Research in developmental disabilities* 2014; 35(2): 482-9.
 50. Nordstrøm M, Hansen BH, Paus B, Kolset SO. Accelerometer-determined physical activity and walking capacity in persons with Down syndrome, Williams syndrome and Prader-Willi syndrome. *Research in developmental disabilities* 2013; 34 (12): 4395-403.
 51. Matute-Llorente A, González-Agüero A, Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, Casajús JA. Physical activity and cardiorespiratory fitness in adolescents with Down syndrome. *Nutricion hospitalaria* 2013; 28 (4): 1151-5.
 52. Dixon-Ibarra A, Lee M, Dugala A. Physical activity and sedentary behavior in older adults with intellectual disabilities: a comparative study. *Adapted Physical Activity Quarterly* 2013; 30 (1): 1-19.
 53. Agiovlasitis S, Motl RW, Foley JT, Fernhall B. Prediction of energy expenditure from wrist accelerometry in people with and without Down syndrome. *Adapted Physical Activity Quarterly* 2012; 29 (2): 179-90.
 54. Agiovlasitis S, Motl RW, Fahs CA, Ranadive SM, Yan H, Echols GH, Fernhall B. Metabolic rate and accelerometer output during walking in people with Down syndrome. *Medicine and science in sports and exercise*, 2011; 43 (7): 1322-7.
 55. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Washington (DC), 2008.
 56. Department of Health. Stay active, stay active: A report on physical activity from the four home countries Chief Medical Officers. London, 2011.
 57. Fernandez-Martinez O, Bueno-Cabanillas A, Martinez-Martinez M, Jimenez-Moleon JJ, de la Higuera MJL. Validez y fiabilidad de un cuestionario de actividad física para mujeres embarazadas. *Archivos de Medicina* 2008; 4 (5).
 58. Hawkins M, Pekow P, Chasan-Taber L. Physical activity, sedentary behavior, and C-reactive protein in pregnancy. *Med Sci Sports Exerc* 2014 Feb; 46 (2): 284-92.
 59. Evenson KR, Calhoun KC, Herring AH, Pritchard D, Wen F, Steiner AZ. Association of physical activity in the past year and immediately after in vitro fertilization on pregnancy. *Fertil Steril* 2014 Feb 10. pii: S0015-0282(13)03477-8.



Revisión

Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica

Teresa Núñez-Villaveirán¹, Manuel Sánchez², Pablo Millán², José Ramón Martínez-Méndez¹, Carmen Iglesias¹, César Casado-Pérez¹ y Abelardo García-de-Lorenzo²

¹Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario La Paz, Madrid. España.

Resumen

Introducción: La valoración de las necesidades calóricas del paciente quemado se ha basado en la medición del gasto energético en reposo (GER) mediante calorimetría indirecta, no siempre disponible en las unidades de quemados, o en su estimación mediante el uso de ecuaciones predictivas.

Objetivos: analizar la historia y estado del arte del uso de las ecuaciones predictivas de GER en el paciente quemado crítico, y determinar su validez.

Métodos: revisión bibliográfica de estudios y revisiones en español y en inglés entre 1989 y 2013.

Resultados: Se han diseñado más de 190 ecuaciones para estimar el gasto energético que pueden ser imprecisas por estar basadas en mediciones con metodología heterogénea y en grupos heterogéneos. Describimos los distintos parámetros que aplican las distintas fórmulas predictivas (factores de estrés y de actividad, superficie corporal quemada, tiempo desde la lesión, masa corporal magra), la influencia de la edad en el cálculo de las necesidades calóricas y las fórmulas más utilizadas en el momento actual. También describimos los artículos que evalúan exactitud de las fórmulas cuando se comparan con mediciones mediante calorimetría indirecta.

Conclusiones: Las ecuaciones predictivas son poco precisas en general en el paciente quemado. Hasta que se desarrollen ecuaciones predictivas más precisas, recomendamos calcular los requerimientos nutricionales de los pacientes quemados basándose en la medición del gasto energético por calorimetría indirecta.

(Nutr Hosp. 2014;29:1262-1270)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7470

Palabras clave: Quemados/metabolismo. Requerimientos nutricionales. Calorimetría indirecta. Aporte energético. Humano.

ENERGY EXPENDITURE PREDICTION EQUATIONS IN BURN PATIENTS; BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Abstract

Introduction: The estimation of the caloric requirements of the burn patient is based on the measurement of his resting energy expenditure (REE) via indirect calorimetry, which is not available in all Burn Units, or its estimation by means of predictive equations.

Goals: we analyze the history and state of art of the use of REE predictive equations in burn patients, and determine their validity.

Methods: bibliographic review of the studies and reviews written in English and Spanish between 1989 and 2013.

Results: More than 190 equations have been designed to estimate energy expenditure. These equations can be imprecise because they are based on measurements with a heterogeneous methodology and in heterogeneous groups. We describe the different parameters that are used in the different equations (stress and activity factors, total burn surface area, post-burn day, lean body mass), the influence of age in the calculation of the caloric requirements, and the most commonly used equations nowadays. We also describe the articles that evaluate the accuracy of the predictive equations when compared to REE indirect calorimetry measurements.

Conclusions: Predictive equations are not precise in general in the burn patient. Until more accurate predictive equations are developed, we recommend calculation of the nutritional requirements in burn patients based on the energy expenditure measurement via indirect calorimetry.

(Nutr Hosp. 2014;29:1262-1270)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7470

Key words: Burns/metabolism. Nutritional requirements. Indirect calorimetry. Energy intake. Human.

Correspondencia: María Teresa Núñez-Villaveirán Baselga.
Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261.
28046 Madrid.
E-mail: tnuvi@hotmail.com

Recibido: 31-III-2014.

Aceptado: 15-IV-2014.

Introducción

El paciente quemado grave presenta la respuesta hipermetabólica más exagerada, con un gasto energético (GE) que puede llegar a ser el doble del GE estimado en reposo^{1,2}. Este hipermetabolismo se acompaña de un incremento del catabolismo muscular^{2,4}, en un intento del cuerpo de proporcionar nutrientes para abastecer estos requerimientos energéticos elevados. Como consecuencia de esto, están comprometidas la estructura y función de órganos esenciales como el músculo esquelético y la piel, así como el sistema inmunológico y funciones de transporte de membranas, pudiendo llevar a una disfunción multiorgánica o a la muerte⁵.

Los pacientes con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal total (SCT) pierden más del 20% del peso corporal inicial si no se instaura un soporte nutricional vigoroso⁶. Para estimar las necesidades calóricas del paciente quemado es necesario conocer su grado de hipermetabolismo. Esto es fundamental dado que una nutrición adecuada disminuye su morbimortalidad^{2,7}. Es más, un estado nutricional inapropiado en el paciente crítico, debido a un retraso en el aporte de nutrientes o la insuficiencia de éste, está asociado con un empeoramiento de la cicatrización de las heridas, un balance negativo de nitrógeno, ventilación mecánica y estancias en UCI más prolongadas, y disfunción inmunológica⁸⁻¹⁰. Por otro lado, unos aportes excesivos pueden llevar a complicaciones como el aumento mismo de la tasa metabólica, aumento de producción de CO₂, necesidad prolongada de ventilación mecánica, disfunción hepática, hiperglucemia, complicaciones infecciosas y estancias más largas en UCI^{8,11-14}.

La valoración de las necesidades calóricas del paciente quemado crítico se ha basado parcialmente en la medición de su gasto energético en reposo (GER) mediante calorimetría indirecta, o su estimación mediante el uso de diversas ecuaciones¹⁵. La calorimetría indirecta no siempre se puede utilizar en las unidades de quemados. Esto se debe a su elevado precio, la ausencia de disponibilidad del equipo, el tiempo relativo requerido para hacer las mediciones y la necesidad de un estado de ayuno y de personal adecuadamente entrenado para su uso¹⁶. Por este motivo, se han desarrollado ecuaciones predictivas del GER que se utilizan con frecuencia en el ambiente hospitalario¹⁷.

Objetivos

Nuestros objetivos han sido analizar la historia y estado del arte del uso de las ecuaciones predictivas de GE en el paciente quemado crítico, y determinar su validez en este tipo de paciente.

Métodos

Los artículos utilizados en esta revisión se identificaron mediante el buscador PubMed. Las palabras cla-

ve “Predictive Equations”, “Burns” y “Thermal injury” fueron utilizadas en combinación para obtener los artículos relevantes. Se seleccionaron los estudios en humanos y revisiones escritos en español y en inglés entre 1989 y septiembre de 2013. El resto de artículos se obtuvo mediante la búsqueda de las referencias más relevantes dentro los estudios seleccionados. El total de artículos revisados fue de 37.

Resultados

Se han diseñado más de 190 ecuaciones para estimar el GE basadas en una variedad de factores como el peso, talla, edad y sexo¹³. Sin embargo, estas ecuaciones pueden ser imprecisas¹⁷. Por ejemplo, muchas se basan en mediciones con metodología heterogénea y en grupos heterogéneos de personas no quemadas¹⁶. Además, la elaboración de algunas ecuaciones se ha basado en el mantenimiento del peso del paciente, en lugar de en mediciones de su GE¹⁸. La abundancia de ecuaciones no hace sino añadir mayor confusión a los médicos involucrados en el tratamiento de estos pacientes^{19,20}.

Por otra parte, la mayor parte de estudios que comparan las mediciones del GE obtenidas mediante calorimetría con las estimadas mediante ecuaciones, analizan sólo algunas ecuaciones o son erróneos porque examinan, únicamente, la relación de correlación entre las ecuaciones y el GE¹⁹. El peligro de utilizar un coeficiente de correlación para comparar las mediciones del GE por calorimetría con las estimadas mediante ecuaciones, es que se enfatiza la relación lineal entre ambos datos más que la exactitud de la predicción. Por eso, algunos autores prefieren utilizar el análisis de Bland y Altman para realizar comparaciones^{17,21}. Con éste análisis se comparan el GE medido menos el predicho, y el GE medio (GE medido + GE predicho/2)²².

Factor de estrés

La primera, y más popular, de las ecuaciones predictivas fue desarrollada por Harris y Benedict en 1918²³. En la actualidad, esta fórmula parece sobreestimar en 10-14% el GER en individuos sanos. Esto podría deberse a la disponibilidad de equipos de medición más modernos en la actualidad, así como a diferencias en el clima, nivel de actividad física y dieta respecto a hace casi 100 años.

La ecuación de Harris-Benedict se desarrolló en individuos sanos²³. Por este motivo, su uso no es apropiado en pacientes quemados, que tienen un GER elevado. Una forma de corregir esto es multiplicar el GER estimado por un factor de estrés, basado en el tipo y extensión de la lesión¹⁷. Este factor de multiplicación en pacientes quemados oscila entre 1 (pacientes ventilados paralizados) y 2,1 según el artículo consultado, y varía también según el área de superficie corporal quemada¹⁹.

El factor máximo de multiplicación utilizado suele ser por 2. Esto se basa en distintos estudios en los que se encontró que el GE en el paciente quemado podía aumentar hasta un máximo del doble del GER en individuos sanos^{11,19,24,25}. Esto sucedía en quemaduras de más de 40-60% de la SCT, y el GE no aumentaba más en quemaduras de mayores superficies^{2,25,26}. Por esta razón, las fórmulas predictivas que incluyen la superficie corporal quemada (SCQ) dentro de sus variables, y que no tienen en cuenta la existencia de un techo de aumento de GE, pueden sobreestimar las necesidades energéticas en pacientes con una SCQ mayor de 60%^{24,27,28}.

Sin embargo, hay factores, como el ambiente térmico, que disminuyen el GE máximo en el paciente quemado, siendo éste de hasta 1,5 veces el GER predicho en ambientes térmicos de 32°C²⁹. Además, en un estudio más reciente en 189 niños, Jeschke y cols. encontraron una respuesta máxima de aumento del GER de 1,6 veces el GER estimado por la ecuación de Harris-Benedict. Esta respuesta se daba en pacientes con quemaduras de más del 80% de la SCT. Es posible que el factor máximo corresponda a 2 veces el GER estimado pero que, debido a las mejorías en los cuidados del paciente quemado, en la actualidad no se alcancen estos valores en los quemados más graves³⁰.

Superficie corporal quemada

A la hora de decidirse por una fórmula predictiva en el paciente quemado, hay que tener en cuenta que cuanto mayor es la superficie corporal quemada (SCQ), mayor es el aumento del GER^{2,11,14,18,24,28,30-38}. El GER aumenta de forma curvilínea, siendo casi normal en quemaduras de menos de 10% de la SCT³⁸. Cunningham y cols. observaron que el mayor efecto sobre el GER se daba en quemados con al menos 30% de la SCQ. En pacientes con quemaduras más pequeñas se producían respuestas hipermetabólicas menores, difíciles de diferenciar de la variabilidad normal del GER estimado. Además, estos pacientes no solían requerir regímenes nutricionales de soporte especializados¹¹. Matsuda y cols. hallaron, también, una relación entre el GER y la superficie de quemaduras aún no cubiertas²⁸.

Curreri y cols. consideraban que la tasa metabólica era directamente proporcional a la magnitud del daño por quemadura (%SCQ). Basándose en un estudio realizado en 9 pacientes adultos quemados con más del 40% de SCQ, determinaron la relación entre la pérdida de peso en los primeros 20 días de ingreso y los aportes medios calóricos proporcionados. Mediante un análisis de regresión calcularon una fórmula para estimar el GE de los pacientes quemados graves, considerando también la SCQ³³. Saffle y cols. compararon la efectividad de la nutrición guiada por calorimetría indirecta, con la guiada por la fórmula de Curreri, en un grupo de 49 pacientes quemados mayores adultos. Los requerimientos estimados mediante la fórmula de Curreri eran un 43% mayores que el GE medido por calorimetría indi-

recta³⁹. Esta tendencia de la fórmula de Curreri a sobreestimar el GE medido en el paciente quemado ha sido constatada en muchos otros estudios comparativos^{19,24,27,28,34,40-44}.

Además de la SCT quemada, influyen también sobre el GER tanto el porcentaje de quemaduras de espesor total, como la superficie cruenta total (añadiendo a la superficie quemada la superficie de zonas donantes de piel). Hart y cols. observaron que el tamaño de la quemadura estaba correlacionado de forma más débil con el GER conforme aumentaba el tamaño de las quemaduras. No está claro si esto representa realmente un techo de reserva fisiológica humana, o si esto sucede porque, a mayor SCQ, existe mayor homogeneidad de superficie cruenta total, debido a la suma de las superficies quemadas y de zonas dadoras¹⁴. Pereira y cols. encontraron una correlación, no excesivamente marcada ($r = 0,48$), pero estadísticamente significativa, entre la SC de quemaduras profundas y el GE. Esta correlación no existía cuando utilizaban la SCQ total, independientemente de la profundidad, a pesar de que este último parámetro es el que se aplica en las ecuaciones predictivas habituales²⁷.

Factor de actividad

La mayor parte de ecuaciones estima el GER, no el gasto energético total (GET). En este sentido, Long y cols. propusieron multiplicar el GE por un factor de actividad, además del factor de lesión. Para ellos, el factor de actividad correspondía a 1,2 en pacientes encamados, y 1,3 en pacientes no encamados. En pacientes quemados proponían multiplicar, además, por un factor de lesión de 2,1²⁵. Otros autores sugieren utilizar un factor de 1,1 de actividad, sobre todo en el período de máximo GE, dado que los pacientes quemados tienen durante este tiempo una actividad física limitada y pueden ser incapaces de responder al estrés ambiental incrementando mucho el consumo de energía³⁹. Dickerson y cols. recomiendan no utilizar un factor de ajuste, dado que el objetivo principal en el paciente quemado es proporcionar un soporte nutricional óptimo sin sobrealimentar, y las ecuaciones predictivas actuales son poco precisas y pueden sobreestimar las necesidades¹⁹.

Mayes y cols., sin embargo, proponen multiplicar el GER por 1., en niños quemados, para tener en cuenta los efectos del estrés, actividad física y otros factores que aumentan los requerimientos de energía. Estos autores comprobaron, mediante un análisis de varianza, que con este factor se preservaba al menos un 95% del peso antes de la quemadura en el momento del alta, con un cociente respiratorio en el rango adecuado para esa población⁴⁵. Goran y cols. proponen multiplicar el GER por 1,2 en niños quemados para calcular el GET, tras comparar el GET calculado con el método del agua doblemente marcada y el GER medido mediante calorimetría indirecta²⁰.

Tabla I
Fórmulas predictivas más conocidas en adultos*

Referencia	Fórmula	Comentarios
Harris-Benedict ²³	Mujeres: GER = 655,0955 + 9,5634 (peso) + 1,8496 (altura) - 4,6756 (edad) Varones: GER = 66,4730 + 13,7516 (peso) + 5,0033 (altura) - 6,755 (edad)	Individuos sanos – se debe multiplicar por un factor de estrés Factor de estrés recomendado: × 1,5 (% varianza calórica 19 ± 24%) ¹⁹
Curreri ³³	25(peso) + 40 (%ASCQ)	Varianza 35 ± 35% respecto al GER medido ¹⁹ Sobreestima en 43% las necesidades calóricas en el paciente quemado ³⁹
Long ¹	GET = GER × factor de lesion x factor de actividad	Fórmula de Long para quemados graves: • Factor de actividad: × 1,2 si confinado a cama • Factor de lesión: × 2,1 Otros autores: • Factor de actividad: × 1,1 ³⁹ Varianza 41 ± 44% respecto al GER medido ¹⁹
Fórmula de Toronto ^{34,44}	GER: [- 4343 + (10,5 × %ASCQ) + (0,23 × aportes calóricos) + (0,84 × Harris Benedict [§]) + (114 × temperatura rectal en °C) - (4,5 × día postquemadura)	Mal predictor del GER en algunos estudios ^{19,42} . Buena estimación en otros estudios ⁴¹ , en uno de ellos utilizando factores de actividad de 1,2 o 1,3 ⁴³ .
Ecuación de Milner ³¹	(GEB [¶] × 24 × ASC) × (0,274 + 0,0079 × ASCQ – 0,004 × día postquemadura) + (GEB × 24 × ASC)	Ecuación menos sesgada, pero de cálculo difícil y con amplio rango de error ^{19,32} .
Ecuación de Carlson ³⁵	GEB [¶] × (0,89142 + 0,01335 × ASCQ) × ASCQ × 24	Sólo útil en los primeros 30 días ³¹ .
Ecuación de Cunningham ¹¹	ASCQ >30%: 1750 kcal/m ² /día	Recomendada en el paciente crítico obeso multiplicando por factor de lesión 1,2 ¹⁷
Ecuación de Xie ⁵⁰	1000 kcal/m ² /día + (25 × ASCQ)	Resultados controvertidos ^{19,32}
Ecuación de Zawacki ⁵¹	1400 kcal/m ² /día	Resultados controvertidos ^{19,32}
Ecuación de Ireton-Jones ⁵²	Paciente en ventilación mecánica: 1784 – 11 (edad) + 5 (peso) + 244 (sexo) + 239 (traumatismo) + 804 (quemadura) [‡]	Permite cálculos en pacientes en ventilación mecánica. Varianza 20 ± 20 % respecto al GER medido ¹⁹
Schofield modificada ⁵⁵	GER × factores de lesión Hombres: 10-18 años = (0,074 × peso) + 2,754 18-30 años = (0,063 × peso) + 2,896 30-60 años = (0,048 × peso) + 3,653 60 años = (0,049 × peso) + 2,459 Mujeres: 10-18 años = (0,056 × peso) + 2,898 18-30 años = (0,062 × peso) + 2,036 30-60 años = (0,034 × peso) + 3,538 > 60 años = (0,038 × peso) + 2,755 Factores de lesión: < 10% ASCQ = 1,2 11-20% ASCQ = 1,3 21-30% ASCQ = 1,5 31-50% ASCQ = 1,8 > 50% ASCQ = 2,0	Una de las fórmulas más utilizadas en la práctica común ¹⁵ . Al igual que en el caso de la ecuación de Harris-Benedict, se aplica un factor de actividad y un factor de lesión al resultado final.

* GET= gasto energético total; GEB = gasto energético basal; GER = gasto energético en reposo; ASC= área de superficie corporal; ASCQ = área de superficie corporal quemada; § GER estimado por la ecuación de Harris-Benedict. ¶ GEB = gasto energético basal calculado con la fórmula de Fleisch en kcal/m²/h. ‡ Sexo = 1 masculino, 0 femenino; Traumatismo: 1 presente, 0 ausente; Quemaduras: 1 presentes, 0 ausentes.

Un inconveniente de las fórmulas de estimación, así como de la multiplicación por un factor de estrés determinado, es que suelen ser estáticas, y no tienen en cuenta los cambios del GE que suceden con el tiempo posquemadura^{24,39}. La tasa metabólica aumenta en los primeros 10-20 días de la quemadura, disminuyendo lentamente después. Según algunos autores, ésta disminuye hasta que se logra la cobertura de las quemaduras^{19,24,39}. Long y cols., por ejemplo, describieron que en quemados con SCQ mayores de 30%, el descenso del GE era de 10% por semana tras el pico de respuesta¹. Para Wilmore, el pico de consumo de oxígeno sucedía entre el 6º y 10º día de quemadura, y descendía de forma curvilínea para regresar a valores basales una vez lograda la cobertura satisfactoria de la herida quirúrgica². Allard y cols. observaron también la influencia del día posquemadura sobre el GER, y añadieron ese factor a la fórmula que proponen, más conocida como la fórmula de Toronto^{34,44}. Hart y cols. observaron una correlación significativa entre el tiempo transcurrido desde la lesión y el descenso del GE tan sólo en quemaduras de menos de 50% de la SCT, durante el periodo de hospitalización aguda¹⁴.

Milner y cols. encontraron una correlación lineal entre el GER medido y el tamaño de la quemadura en los primeros 30 días posquemadura³¹, y que la ecuación desarrollada por su equipo dos años antes (ecuación de Carlson) era adecuada para estimar el GER durante este periodo³⁵. En esos primeros 30 días, no existía una correlación fuerte entre las diferencias entre el GER medido y el estimado, y el día posquemadura. Sin embargo, después de 30 días recomiendan utilizar la calorimetría indirecta porque, a partir de este momento, observaban una correlación lineal inversa entre el ratio del GER medido y GER estimado por la fórmula de Carlson, y el día posquemadura. Además, a partir de este periodo la correlación entre este ratio y la superficie corporal quemada inicial se hacía débil³¹.

Estos mismos autores encontraron que el GER permanecía aún elevado un 25% respecto al gasto energético basal (GEB) en el momento del alta de sus pacientes³¹. En otros estudios recientes se ha observado también que el GER permanece elevado en el momento del alta, lo que sugiere que persiste cierto grado de hipermetabolismo en el paciente quemado, a pesar de que se hayan cubierto todas las quemaduras^{24,30,40,46,47}. Es más, otros estudios han demostrado que el metabolismo sigue aumentado incluso hasta 2 años después del alta^{38,46}.

Masa corporal magra

A la hora de utilizar ecuaciones predictivas, también es fundamental tener en cuenta que en la actualidad hay más población con sobrepeso y obesidad que a principios del siglo XX. La ecuación de Harris-Benedict, de-

sarrollada entonces, así como la mayor parte de las otras ecuaciones predictivas, se basan en el peso total. Sin embargo, el metabolismo tiene lugar en la masa magra corporal, por lo que estas ecuaciones sobreestimarían el GER en obesos¹⁷. Tampoco serían adecuadas en el paciente quemado dado que en éste hay una pérdida considerable de masa magra, pero una acreción de la masa grasa. Es más, el estado de hipermetabolismo de los pacientes quemados sugiere que hay una alteración del metabolismo en éstos, porque con menor masa magra debería disminuir el GER en lugar de aumentar²¹. Por otro lado, el peso corporal está muy alterado en el paciente quemado por distintos factores tales como la resucitación con fluidoterapia, edema, etc^{15,24}.

Cunningham desarrolló una ecuación predictiva, en pacientes sanos, considerando el peso de la masa corporal magra en lugar de la masa total⁴⁸. Stucky y cols. compararon el GER medido por calorimetría indirecta, y el estimado mediante la ecuación de Cunningham y otras ecuaciones predictivas (Harris-Benedict y otra específica para diabéticos desarrollada por el Royal Prince Alfred Hospital de Australia⁴⁹) en pacientes obesos politraumatizados o quemados¹⁷. Las tres ecuaciones infraestimaron el GER, siendo la de Harris-Benedict la más exacta. Cuando se aplicó un factor de lesión de 1,2 al GER estimado, realizando un análisis de Bland y Altman, las ecuaciones de Harris-Benedict y la específica para diabéticos sobreestimaban el GER. La ecuación de Cunningham lo infraestimaba con un sesgo de 9%, y era más exacta que las otras dos. Debido a que una dieta hipocalórica en obesos críticos es más beneficiosa que una sobrealimentación, estos autores recomiendan utilizar la ecuación de Cunningham, multiplicada por el factor de lesión de 20%, en este tipo de población crítica cuando no está disponible la calorimetría indirecta¹⁷.

Exactitud de las fórmulas cuando se comparan con mediciones realizadas con calorimetría indirecta

La mayor parte de estudios que comparan el GE medido mediante calorimetría con el estimado mediante fórmulas, encuentran que las fórmulas suelen ser bastante inexactas. El estudio de evaluación de fórmulas de estimación del GER más extenso es el que publicaron Dickerson y cols. en 2002. En este estudio, se evaluaron 46 fórmulas de estimación del GER en 24 pacientes con quemaduras en más del 20% de la superficie corporal¹⁹. Estos autores observaron que los métodos de estimación publicados antes de los años 80 tendían a sobreestimar el GER en comparación con los estudios de 1980 a 1989, y de 1990 a 2000. Sin embargo, no existían diferencias en cuanto a la precisión predictiva de los estudios en cada periodo de publicación. Esa sobreestimación podría deberse a las diferencias tecnológicas para realizar las mediciones en el pasado y presente, y a los avances que ha habido en el manejo del paciente quemado desde entonces¹⁹. Por ejemplo,

Carlson y cols. compararon las mediciones por calorimetría indirecta en sus pacientes a principios de los años 70 y a finales de los 80, observando mayores gastos energéticos en los pacientes de principios de los años 70. Proponen que estos cambios se podrían deber a la mejoría en el tratamiento de los pacientes quemados en los años 80³⁵.

Dickerson y cols. definen una fórmula como precisa si el intervalo de confianza del 95% de la raíz cuadrada del error de predicción cuadrático medio (una medida de precisión) de la fórmula es menor o igual del 15% del valor del GER medido. Con esta definición, ninguna de las fórmulas evaluada era precisa. Es más, ninguna fórmula obtenía un IC 95% de la raíz cuadrada del error de predicción cuadrático medio dentro del 20% del GER medido. En siete de las publicaciones (15%) este mismo intervalo de confianza se situaba entre el 20-25% del GER medido. Un tercio de los estudios, aproximadamente, sobreestimaban el GER (sobre todo la fórmula de Curreri, la de $2 \times$ Harris-Benedict, y la de $1660 \text{ kcal/m}^2/\text{día}$ y 40 kcal/kg/día), y un quinto lo subestimaban (como la fórmula de Toronto^{34,44}). Los métodos menos sesgados y más precisos entre los estudiados fueron los de Milner³¹ y cols. (poco práctico en el día a día dado que es un cálculo difícil), Xie y cols. (utiliza el índice de masa corporal y la superficie quemada, y proviene de un estudio con 75 pacientes, aunque procede de pacientes Chinos y éstos pueden ser distintos en cuanto a tamaño corporal que los europeos)⁵⁰, y el de Zawacki ($1.440 \text{ kcal/m}^2/\text{día}$)⁵¹. La fórmula de $1.5 \times$ el GEB estimado por la ecuación de Harris-Benedict tampoco estaba sesgada, aunque recomendaban ser cautos con su uso, dado que estaba asociada con un error mayor que las otras 3 fórmulas (media 19%, IC de 9-29%)¹⁹.

Un estudio más reciente es el publicado por Shields y cols. en 2013. En éste se compararon el GER medido por calorimetría indirecta en los primeros 30 días de quemadura, en quemados con al menos 20% SCQ, y el estimado mediante 9 fórmulas distintas ($1.5 \times$ GEB estimado por la ecuación de Harris-Benedict, Curreri, Carlson, Milner, Zawacki, Xie y 30 , 35 y 40 kcal/kg). No se utilizó un factor de actividad en los cálculos, y en los casos en que la ecuación no incluía un factor de actividad separado, los resultados se dividían por 1.4 para determinar el GER. Las ecuaciones de Milner y Carlson fueron las únicas en las que las diferencias de la media entre el GER medido y el estimado eran no significativas. La ecuación de Milner mostró la asociación más fuerte y el menor error de la media ($55 \pm 474 \text{ kcal}$), aunque el rango de error era bastante grande (desde una subestimación de -992 kcal hasta una sobreestimación de $+1342 \text{ kcal}$ (209% del GER medido)). Estos rangos de error también eran amplios para el resto de ecuaciones. Además, a diferencia del estudio de Dickerson, en este caso las ecuaciones de Xie y Zawacki estimaban gastos energéticos significativamente diferentes del GER medido. En este estudio, la fórmula de Milner y cols. para calcular el GE tras el día 30 posquemadura,

anteriormente mencionada en este texto, presentaba también mejor correlación con el GER que la fórmula de Carlson en los primeros 30 días de quemadura³².

Tancheva y cols. estudiaron a 20 pacientes con una SCQ de entre 20 y 60% SCQ. Compararon el GE estimado mediante la fórmula de Curreri³³, la de Long²⁵ y la de Toronto^{34,44} con el medido mediante calorimetría indirecta. Los requerimientos estimados mediante la fórmula de Curreri y la fórmula de Long sobreestimaban en hasta 40% los estimados por la fórmula de Toronto. Los requerimientos estimados por la fórmula de Toronto se correspondían de forma cercana con el GER medido por calorimetría indirecta (sin diferencias significativas)⁴¹. Wall-Alonso y cols. también encontraron que la fórmula de Toronto proporcionaba una estimación cercana del GET, cuando se utilizaban factores de actividad de 1,2 o 1,3, en pacientes quemados estudiados tanto por calorimetría como por el método del agua doblemente marcada⁴³.

Pereira y cols. estudiaron a 18 pacientes adultos con quemaduras en más del 15% de la SCT. Evaluaron el gasto energético metabólico (GEM) mediante calorimetría indirecta, en ayunas, y lo compararon con el estimado por las ecuaciones predictivas de Long²⁵, Curreri³³, $2 \times$ GEB estimado mediante la ecuación de Harris-Benedict, y $2000 \times$ área de superficie corporal. El GEM evaluado mediante calorimetría indirecta fue de 156% del GEB estimado por la ecuación de Harris-Benedict. La fórmula de Long sobreestimó en la muestra el GEM medido por calorimetría indirecta en $42,1 \pm 14\%$. La fórmula de Curreri sobrevaloró el GEM medido por calorimetría indirecta en $34 \pm 17\%$. Cuando se utilizó la fórmula de $2 \times$ GEB estimado mediante la ecuación de Harris-Benedict, el gasto energético resultante sobrestimaba al medido en $30,6 \pm 13,3\%$. Al utilizar la fórmula de $ASC \times 2000$, el GEM calculado fue un $43,8\% \pm 16,8\%$ mayor que el medido²⁷.

Garrel y cols. midieron el GE en 19 pacientes quemados mayores en estado de ayuno y lo compararon con el calculado con tres fórmulas distintas ($2 \times$ GEB estimado mediante la ecuación de Harris-Benedict²³, fórmula de Curreri³³, y fórmula de Allard (Toronto)^{34,44}). Ninguna de las fórmulas de estimación proporcionó valores dentro del 10% de los valores medidos en más de 25% de los pacientes⁴².

Influencia de la edad

Es importante también tener en cuenta la edad del paciente quemado a la hora de evaluar y utilizar ecuaciones predictivas. El GE en el quemado parece disminuir con la edad del paciente adulto^{32,52,53} probablemente porque disminuye la masa magra y aumenta la grasa corporal total^{52,53}.

Existen distintos estudios en el paciente pediátrico que evalúan la precisión de las ecuaciones predictivas. Suman y cols.²¹ compararon el GER estimado por varias fórmulas y el obtenido mediante calorimetría indirecta,

Tabla II
Fórmulas predictivas de uso más conocidas en niños*

Referencia	Fórmula	Comentarios
Mayes ⁴⁵	<p><3 años de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayes 1 = 108 + (68 × peso) + 3.9 × % ASCQ • Mayes 2 = 179 + (66 × peso) + 3.2 × % quemaduras de 3° <p>5 - 10 años de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayes 3 = 818 + (37.4 × peso) + 9.3 × % ASCQ • Mayes 4 = 950 + (38.5 × peso) + 5.9 × % quemaduras de 3° 	Sólo aplicables en niños con quemaduras de entre 10% y 50% de la superficie corporal ⁴⁵ . Podrían sobreestimar los requerimientos de energía ⁶¹ .
Curreri Junior ⁵⁷	<p><1 años: RDA[§] + 15 (ASCQ)</p> <p>1-3 años: RDA + 25 (ASCQ)</p> <p>4-15 años: RDA + 40 (ASCQ)</p>	Tiende a sobreestimar los requerimientos ⁴⁵ .
Galveston 1990 ⁵⁹	<p>0-1 años: 2100 (ASC) + 1000 (ASC × ASCQ)</p> <p>1-11 años: 1800 (ASC) + 1300 (ASC × ASCQ)</p> <p>12-18 años: 1500 (ASC) + 1500 (ASC × ASCQ)</p>	La más apropiada en un estudio comparativo de fórmulas en niños ⁴⁵ .
WHO ⁵⁴	<p>Varones</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 3 años: (60.9 × peso) - 54 • 3-10 años: (22.7 × peso) + 495 <p>Mujeres</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 3 años (61 × peso) - 51 • 3-10 años (22.5 × peso) + 499 	Poco precisa ^{21,45} WHO × 2 es, sin embargo, la ecuación más precisa en otro estudio ⁶¹ .

*ASC= área de superficie corporal; ASCQ = área de superficie corporal quemada; § RDA (recommended dietary allowances) = las recomendaciones de calorías diarias establecidas por el Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos de América.

durante la segunda semana de ingreso en 91 niños entre 3 y 18 años con más del 40% de SCQ. Las tres ecuaciones predictivas utilizadas fueron la ecuación de la Food and Agriculture/World Health Organization/United Nations University (FAO/WHO/UNU)⁵⁴, la de Schofield-altura/peso (Schofield HW)⁵⁵ y la de Harris-Benedict²³. El GE estimado por las tres ecuaciones fue significativamente inferior al obtenido por calorimetría indirecta, independientemente del sexo o de la edad del niño. Encontraron, además, poca correlación entre el GER medido y el estimado por las tres ecuaciones, y recomendando utilizar calorimetría indirecta en esta población hasta que se desarrollen ecuaciones más precisas²¹.

Mayes y cols.⁴⁵ compararon el GE estimado mediante 9 ecuaciones distintas con el medido mediante calorimetría indirecta en pacientes pediátricos con edad menor de 3 años y entre 5 y 10 años de edad. Las ecuaciones comparadas fueron cuatro que se utilizan en niños sanos (Harris-Benedict²³, World Health Organization (WHO)⁵⁴, una fórmula obtenida del Nelson's Textbook of Pediatrics⁵⁶, y la fórmula RDA de 1989⁴⁵) y cinco que se utilizan en niños quemados (Curreri junior⁵⁷, Galveston original⁵⁸ y Galveston 1990⁵⁹, Davies y Liljedahl⁶⁰, y la de Harris-Benedict modificada por Long²⁵). El resultado obtenido por las distintas fórmulas se comparó con las mediciones mediante calorimetría indirecta multiplicadas por 1,3, que es lo que utilizan en su institución para calcular los aportes calóricos. En ambos grupos de edad, las 4 ecuaciones que estiman el GE en niños sanos infraestimaban con frecuencia el GER medido × 1,3, mientras que las 5 fórmulas utilizadas en niños quemados tendían a sobreestimar la energía requerida, incluso en hasta un 80% en el caso de las fórmulas de Harris-

Benedict modificada por Long, Davies y Liljedahl. La fórmula más apropiada en niños menores de 3 años era la de Galveston revisada en 1990, que sobreestimaba los requerimientos en un 13%. En niños entre 5 y 10 años de edad, también era la ecuación más precisa, con una media de 102% del GER medido. Mayes y cols. propusieron dos teorías para explicar la sobreestimación de las ecuaciones específicas de quemados en su estudio. La primera era que en su institución se realiza escisión y cobertura con injertos de forma muy tempranas. La segunda era que utilizaban aportes enterales tempranos y durante la cirugía. Estas dos medidas podrían disminuir los requerimientos en sus pacientes. Además, elaboraron 4 nuevas fórmulas para el cálculo de los requerimientos energéticos en niños de 10 años, tras constatar mediante análisis de regresión múltiple que los factores más importantes para estimar los requerimientos de energía en su población total de niños eran una combinación del peso antes de la quemadura, el porcentaje de SCQ y el porcentaje de quemaduras de tercer grado. Estas fórmulas se pueden aplicar en pacientes con quemaduras entre 10-50%⁴⁵.

En un estudio más reciente en 10 niños de entre 2 y 10 años de edad, Liusuwan y cols.⁶¹ compararon los resultados de las mediciones del GER mediante calorimetría indirecta multiplicados por un factor de 1,3 con las estimaciones obtenidas mediante las ecuaciones de Harris-Benedict × 2²³, de la WHO × 2⁵⁴ y las de Mayes⁴⁵. No encontraron diferencias significativas con la ecuación de la WHO × 2. Sin embargo, había diferencias significativas cuando se utilizaban la ecuación de Harris-Benedict × 2 y las de Mayes, que sobrestimaban los requerimientos calóricos. Sin embargo, el número de pacientes estu-

diado era bajo, y algunos presentaban quemaduras mayores del 50%, a diferencia del estudio de Mayes⁶¹.

Mlcak y cols., en 2006, encontraron en sus mediciones de GER que los niños menores de 3 años tenían una respuesta hipermetabólica atenuada, y que a mayor edad del niño, mayor era el hipermetabolismo⁶². Estos resultados fueron corroborados en otro estudio publicado 2 años después⁶³.

Fórmulas más utilizadas

La mayor parte de fórmulas utilizadas en la actualidad¹⁵ son la del normograma de Wilmore $\times 1,6$ ⁶⁴, Schofield modificada⁶⁵, Harris-Benedict con distintos factores de lesión y actividad²³, y la de Ireton-Jones⁶⁶. Muchos hospitales utilizan la media de múltiples fórmulas matemáticas¹⁵.

Conclusiones

Las ecuaciones predictivas son poco precisas en general en el paciente quemado⁶⁷. A la hora de desarrollar una fórmula específica en esta población es importante tener en cuenta factores específicos, como son la SCQ, el tiempo de ingreso, día posquemadura, la composición corporal o el daño por inhalación²¹. Las mediciones mediante calorimetría deben ser recientes, dado que las mediciones del pasado podrían sobreestimar el hipermetabolismo debido a las mejoras, en las últimas décadas, en el tratamiento del paciente quemado^{35,61}. Las ecuaciones, además, pueden no ser aplicables a otras razas o países distintos de los de las muestras de las que se derivan. Por este motivo, con el fin de evitar errores importantes en la estimación de los requerimientos de energía, se podrían crear nuevas ecuaciones específicas para poblaciones de razas o países distintas²¹.

Hasta que se desarrollen ecuaciones predictivas para pacientes quemados más precisas, en el momento actual se recomienda calcular los requerimientos nutricionales de los pacientes quemados basándose en la medición del gasto energético por calorimetría indirecta en lugar de ecuaciones predictivas²¹.

Sin embargo, los resultados obtenidos mediante calorimetría deberían confirmarse, según Masters y cols., utilizando una o más fórmulas matemáticas, y realizando mediciones con regularidad, para reducir el impacto de mediciones incorrectas¹⁵.

Referencias

1. Long C. Energy expenditure of major burns. *The Journal of trauma* Nov 1979; 19 (Supl. 11): 904-6.
2. Wilmore DW. Nutrition and metabolism following thermal injury. *Clin Plast Surg* Oct 1974; 1 (4): 603-19.
3. Meyer FL, Joseph S, Hirshfeld JW, Abbott WE. Metabolic Alterations Following Thermal Burns. I. Nitrogen Balance in Experimental Burns. *J Clin Invest* Jul 1945; 24 (4): 579-82.

4. Davidson E. Sodium chloride metabolism in cutaneous burns and its possible significance for a rational therapy. *Archives of surgery* 1926; 13 (2): 262-77.
5. Chang DW, DeSanti L, Demling RH. Anticatabolic and anabolic strategies in critical illness: a review of current treatment modalities. *Shock* Sep 1998; 10 (3): 155-60.
6. Newsome TW, Mason AD, Jr., Pruitt BA, Jr. Weight loss following thermal injury. *Annals of surgery* Aug 1973; 178 (2): 215-7.
7. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL y cols. Effects of early excision and aggressive enteral feeding on hypermetabolism, catabolism, and sepsis after severe burn. *The Journal of trauma*. Apr 2003; 54 (4): 755-61; discussion 761-54.
8. Berger MM, Chiolerio RL. Hypocaloric feeding: pros and cons. *Curr Opin Crit Care* Apr 2007; 13 (2): 180-6.
9. Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erlandson EE. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery* Oct 1982; 92 (4): 771-9.
10. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty* 2009; 9: e9.
11. Cunningham JJ, Hegarty MT, Meara PA, Burke JF. Measured and predicted calorie requirements of adults during recovery from severe burn trauma. *Am J Clin Nutr* Mar 1989; 49 (3): 404-8.
12. Dissanaik S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care* 2007; 11 (5): R114.
13. McClave SA, Snider HL. Use of indirect calorimetry in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* Oct 1992; 7 (5): 207-21.
14. Hart DW, Wolf SE, Herndon DN y cols. Energy expenditure and caloric balance after burn: increased feeding leads to fat rather than lean mass accretion. *Annals of surgery* Jan 2002; 235 (1): 152-61.
15. Masters B, Wood F. Nutrition support in burns—is there consistency in practice? *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* Jul-Aug 2008; 29 (4): 561-71.
16. Flancaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* Mar 1999; 69 (3): 461-6.
17. Stucky CC, Moncure M, Hise M, Gossage CM, Northrop D. How accurate are resting energy expenditure prediction equations in obese trauma and burn patients? *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* Jul-Aug 2008; 32 (4): 420-6.
18. Goran MI, Broemeling L, Herndon DN, Peters EJ, Wolfe RR. Estimating energy requirements in burned children: a new approach derived from measurements of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* Jul 1991; 54 (1): 35-40.
19. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML y cols. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. Jan-Feb 2002; 26 (1): 17-29.
20. Goran MI, Peters EJ, Herndon DN, Wolfe RR. Total energy expenditure in burned children using the doubly labeled water technique. *The American journal of physiology*. Oct 1990; 259 (4 Pt 1): E576-585.
21. Suman OE, Mlcak RP, Chinkes DL, Herndon DN. Resting energy expenditure in severely burned children: analysis of agreement between indirect calorimetry and prediction equations using the Bland-Altman method. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* May 2006; 32 (3): 335-42.
22. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* Feb 8 1986; 1 (8476): 307-10.
23. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Dec 1918; 4 (12): 370-3.
24. Saffle JR, Medina E, Raymond J, Westenskow D, Kravitz M, Warden GD. Use of indirect calorimetry in the nutritional management of burned patients. *The Journal of trauma* Jan 1985; 25 (1): 32-9.
25. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy

- and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* Nov-Dec 1979; 3 (6): 452-6.
26. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Jr., Skreen RW, Pruitt BA, Jr. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Annals of surgery* Oct 1974; 180 (4): 653-69.
 27. Pereira JL, Vazquez L, Garrido Gomez-Cia M y cols. [Evaluation of energy metabolism in burn patients: indirect calorimetry predictive equations]. *Nutr Hosp* May-Jun 1997; 12 (3): 147-53.
 28. Matsuda T, Clark N, Hariyani GD, Bryant RS, Hanumadass ML, Kagan RJ. The effect of burn wound size on resting energy expenditure. *The Journal of trauma* Feb 1987; 27 (2): 115-8.
 29. Kelemen JJ, 3rd, Cioffi WG Jr, Mason AD Jr, Mozingo DW, McManus WF, Pruitt BA, Jr. Effect of ambient temperature on metabolic rate after thermal injury. *Annals of surgery* Apr 1996; 223 (4): 406-12.
 30. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC y cols. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care* 2007; 11 (4): R90.
 31. Milner EA, Cioffi WG, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA, Jr. A longitudinal study of resting energy expenditure in thermally injured patients. *The Journal of trauma* Aug 1994; 37 (2): 167-70.
 32. Shields BA, Doty KA, Chung KK, Wade CE, Aden JK, Wolf SE. Determination of resting energy expenditure after severe burn. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association* Jan-Feb 2013; 34 (1): e22-28.
 33. Curreri PW, Richmond D, Marvin J, Baxter CR. Dietary requirements of patients with major burns. *J Am Diet Assoc* Oct 1974; 65 (4): 415-7.
 34. Allard JP, Jeejheebhoy KN, Whitwell J, Pashutinski L, Peters WJ. Factors influencing energy expenditure in patients with burns. *The Journal of trauma* Feb 1988; 28 (2): 199-202.
 35. Carlson DE, Cioffi WG Jr, Mason AD Jr, McManus WF, Pruitt BA Jr. Resting energy expenditure in patients with thermal injuries. *Surg Gynecol Obstet* Apr 1992; 174 (4): 270-6.
 36. Peck MD, Kessler M, Cairns BA, Chang YH, Ivanova A, Schooler W. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *The Journal of trauma*. Dec 2004; 57 (6): 1143-8; discussion 1148-9.
 37. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL y cols. Determinants of skeletal muscle catabolism after severe burn. *Annals of surgery* Oct 2000; 232 (4): 455-65.
 38. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA y cols. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS one* 2011; 6 (7): e21245.
 39. Saffle JR, Larson CM, Sullivan J. A randomized trial of indirect calorimetry-based feedings in thermal injury. *The Journal of trauma* Jul 1990; 30 (7): 776-82; discussion 782-773.
 40. Casadei E, Chiarelli, Zurlo, Martini, Campagna. Calorimetric evaluation of energy expenditure in burned patients. *Annals of the Mediterranean Burns Club* 1989 2 (3): 129-36.
 41. Tancheva D, Arabadziev J, Gergov G, Lachev N, Todorova S, Hristova A. Comparison of estimated energy requirements in severely burned patients with measurements by using indirect calorimetry. *Ann Burns Fire Disasters* Mar 31 2005; 18 (1): 16-18.
 42. Garrel DR, de Jonge L. Thermogenic response to feeding in severely burned patients: relation to resting metabolic rate. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* Dec 1993; 19 (6): 467-72.
 43. Wall-Alonso E, Schoeller DA, Schechter L, Gottlieb LJ. Measured total energy requirements of adult patients with burns. *J Burn Care Rehabil* Jul-Aug 1999; 20 (4): 329-37; discussion 328.
 44. Allard JP, Pichard C, Hoshino E y cols. Validation of a new formula for calculating the energy requirements of burn patients. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* Mar-Apr 1990; 14 (2): 115-8.
 45. Mayes T, Gottschlich MM, Khoury J, Warden GD. Evaluation of predicted and measured energy requirements in burned children. *J Am Diet Assoc* Jan 1996; 96 (1): 24-9.
 46. Przkora R, Barrow RE, Jeschke MG y cols. Body composition changes with time in pediatric burn patients. *The Journal of trauma* May 2006; 60 (5): 968-71; discussion 971.
 47. Jeschke MG, Barrow RE, Mlcak RP, Herndon DN. Endogenous anabolic hormones and hypermetabolism: effect of trauma and gender differences. *Annals of surgery* May 2005; 241 (5): 759-67; discussion 767-758.
 48. Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr* Dec 1991; 54 (6): 963-9.
 49. Huang KC, Kormas N, Steinbeck K, Loughnan G, Caterson ID. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes Res* May 2004; 12 (5): 840-5.
 50. Xie WG, Li A, Wang SL. Estimation of the calorie requirements of burned Chinese adults. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* Apr 1993; 19 (2): 146-9.
 51. Zawacki BE, Spitzer KW, Mason AD Jr, Johns LA. Does increased evaporative water loss cause hypermetabolism in burned patients? *Annals of surgery* Feb 1970; 171 (2): 236-40.
 52. Ireton-Jones CS, Turner WW Jr, Liepa GU, Baxter CR. Equations for the estimation of energy expenditures in patients with burns with special reference to ventilatory status. *J Burn Care Rehabil* May-Jun 1992; 13 (3): 330-3.
 53. Frankenfield D. Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr Clin Pract* Oct 2006; 21 (5): 430-7.
 54. Organization WH. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNI Expert Consultation. WHO. 1985; Technical Report Series 724: 206.
 55. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl. 1): 5-41.
 56. Behrman R, Kliegman R, Nelson W, Vaughan V. Nutrition and nutritional disorders. *Nelson WE, ed. Textbook of Pediatrics* 1992. pp. 105-46.
 57. Day T, Dean P, Adams MC, Luterman A, Ramenofsky ML, Curreri PW. Nutritional requirements of the burned child: The Curreri Junior Formula. *Proc Am Burn Assoc* 1976; 18: 86-91.
 58. Hildreth MA, Herndon DN, Desai MH, Duke MA. Reassessing caloric requirements in pediatric burn patients. *J Burn Care Rehabil* Nov-Dec 1988; 9 (6): 616-8.
 59. Hildreth MA, Herndon DN, Desai MH, Broemeling LD. Current treatment reduces calories required to maintain weight in pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil* Sep-Oct 1990; 11 (5): 405-9.
 60. Davies JW, Liljedahl SL. Metabolic consequences of an extensive burn. In: Polk HC SH, ed. *Contemporary Burn Management*. Boston: Little Brown; 1971. pp. 151-69.
 61. Liusuwan RA, Palmieri TL, Kinoshita L, Greenhalgh DG. Comparison of measured resting energy expenditure versus predictive equations in pediatric burn patients. *J Burn Care Rehabil* Nov-Dec 2005; 26 (6): 464-70.
 62. Mlcak RP, Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. The influence of age and gender on resting energy expenditure in severely burned children. *Annals of surgery* Jul 2006; 244 (1): 121-30.
 63. Jeschke MG, Norbury WB, Finnerty CC y cols. Age differences in inflammatory and hypermetabolic postburn responses. *Pediatrics* Mar 2008; 121 (3): 497-507.
 64. Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD, Pruitt BA Jr. Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury. *Annals of surgery* Oct 1977; 186 (4): 444-58.
 65. Framson CM, LeLeiko NS, Dallal GE, Roubenoff R, Snelling LK, Dwyer JT. Energy expenditure in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* May 2007; 8 (3): 264-7.
 66. Ireton-Jones C, Jones JD. Improved equations for predicting energy expenditure in patients: the Ireton-Jones Equations. *Nutr Clin Pract* Feb 2002; 17 (1): 29-31.
 67. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* Aug 2013; 32 (4): 497-502.



Revisión

Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular

Natalia González Cañete¹ y Samuel Durán Agüero²

¹Nutricionista MSc. ²Nutricionista PhD. Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Sebastián. Chile.

Resumen

Las isoflavonas de soya son un grupo de compuestos bioactivos, no nutritivos, de naturaleza fenólica, no esteroide, encontrados en la soya y alimentos derivados. Comparten con otros compuestos la capacidad de unión a los receptores estrogénicos de distintas células y tejidos, por lo que pueden actuar como fitoestrógenos. El interés actual sobre ellas deriva del reconocimiento de que poblaciones asiáticas con un alto consumo presentan menor prevalencia de cáncer y enfermedades cardiovasculares, en comparación con poblaciones de países occidentales. Este beneficio cardiovascular no estaría dado sólo mediante modulación de los lípidos plasmáticos, mecanismo ampliamente estudiado. En este artículo se revisa la evidencia publicada acerca de los efectos benéficos de las isoflavonas de soya y las distintas vías de acción que beneficiarían la salud cardiovascular, mecanismos que trascienden los tradicionalmente abordados, como la modulación de los lípidos plasmáticos, y que involucran regulación de funciones a nivel celular y enzimático, en eventos como la inflamación, trombosis y progresión aterosclerótica.

(Nutr Hosp. 2014;29:1271-1282)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7047

Palabras clave: *Isoflavonas de soya. Enfermedad cardiovascular. Fitoestrógenos.*

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en Chile¹⁻³ y en la mayoría de los países industrializados⁴.

Dentro de este contexto, el papel de la dislipidemia en la ocurrencia de fenómenos como la aterosclerosis, principal nexo conector entre las diferentes patologías consideradas dentro del espectro de ECV, fue enfatizado por numerosos estudios clínicos y experimentales⁵⁻¹⁰.

Correspondencia: Natalia González Cañete.

Nutricionista MSc.
Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad San Sebastián. Chile.
E-mail: natalia.gonzalez580@gmail.com

Recibido: 23-X-2013.
1.ª Revisión: 9-II-2014.
Aceptado: 4-IV-2014.

SOYA ISOFLAVONES AND EVIDENCES ON CARDIOVASCULAR PROTECTION

Abstract

Soya isoflavones represent a group of non-nutritive, bioactive compounds, of non-steroidal phenolic nature that are present in soy bean and derived foods. They share with other compounds the capacity of binding to estrogenic receptors from different cells and tissues so that they may act as phytoestrogens. The current interest in these compounds comes from the knowledge that in Asian populations with high levels of their consumption the prevalence of cancer and cardiovascular disease is lower, as compared to the Western countries populations. This cardiovascular benefit would be the result not only of the modulation of plasma lipids, which is a widely studied mechanism. This paper reviews the published evidence about the beneficial effects of soya isoflavones and the different mechanisms of action that would benefit cardiovascular health and that surpass the mechanisms traditionally approached such as the modulation of plasma lipids, and that implicate the regulation of cellular and enzymatic functions in situations such as inflammation, thrombosis, and atherosclerotic progression.

(Nutr Hosp. 2014;29:1271-1282)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7047

Key words: *Soya isoflavones. Cardiovascular disease. Phytoestrogens.*

En las últimas décadas, se ha propuesto que la presencia de isoflavonas de soya en la dieta de las poblaciones asiáticas se relaciona con menor incidencia de distintos tipos de cáncer, (mama, próstata, colon) y enfermedades coronarias¹¹⁻²⁰. Inclusive, se presentó fuerte evidencia acerca de los efectos protectores de las isoflavonas sobre el cáncer de mama en la pre-menopausia²⁰.

Mujeres asiáticas postmenopáusicas que consumen una dieta alta en soya, y por consiguiente, rica en isoflavonas, presentan menor incidencia de ECV que las occidentales²¹⁻²⁴. Gran parte de los estudios en humanos, realizados en el pasado con isoflavonas, se han enfocado principalmente en los beneficios cardiovasculares que éstas tendrían a partir de su capacidad de afectar los niveles plasmáticos de colesterol, en individuos hipercolesterolémicos²⁵⁻³⁰.

El interés existente sobre las isoflavonas de soya surgió a partir de estudios epidemiológicos de larga data,

en los cuales se señaló la menor ocurrencia de ciertas patologías en los países orientales, en comparación a los occidentales^{17-19,31}. Las isoflavonas son un amplio grupo de compuestos bioactivos, no nutritivos, de estructura fenólica, no esterooidal, presentes naturalmente en numerosas especies vegetales, sobre todo en la familia de las leguminosas, destacando por su alto contenido la soya (*Glycine max*) y el trébol rojo (*Trifolium pratense*)³². La única fuente de relevancia alimentaria sería la soya, puesto que el trébol rojo es únicamente de consumo animal.

Debido al aumento continuo de la población mundial, y al incremento en la demanda por fuentes alimentarias proteicas, la producción mundial de soya continúa en crecimiento. A diferencia de otras oleaginosas, la soya es un grano rico en proteínas, del cual puede extraerse cerca de un 76% de harina y un 19% de aceite. El mercado de la harina se destina como fuente proteica para el pienso de los animales. El aceite de soya se valoriza debido a la creciente demanda del biodiesel en la Unión Europea³³.

La soya es una de las principales leguminosas producidas a nivel mundial. A partir del año 2000, tanto la producción mundial total como el área plantada se incrementó en 48 y 37% respectivamente. Estados Unidos, Brasil, Argentina y Paraguay son los cuatro mayores productores a nivel mundial. Los Estados Unidos representan un 35% de la producción mundial, y 45% de la exportación total mundial, mientras que Brasil y Argentina juntos, un 46% de la producción mundial³³. Los principales destinos de exportación son China y la Unión Europea.

Los compuestos más importantes del grupo de las isoflavonas son la genisteína (5, 7, 4'-trihidroxi-isoflavona) y la daidzeína (7, 4' dihidroxi-isoflavona). Existe una tercera, pero de escasa relevancia nutricional: la gliciteína (4', 7- dihidroxi-6-metoxiisoflavona).

Las isoflavonas de soya presentan una estructura similar a la del principal estrógeno endógeno 17- β estradiol¹⁶. Debido a esta similitud estructural, las mismas pueden unirse a los receptores estrogénicos ER α y ER β , presentes en todas las células del organismo¹, presentado, sin embargo, mayor afinidad hacia el ER β ³⁴. Debido a esta capacidad de unión a los receptores, las isoflavonas se encuentran dentro del grupo de los fitoestrógenos, pudiendo presentar funciones tanto estrogénicas como antiestrogénicas, actuando como agonistas o antagonistas a los ER¹⁵.

Metabolismo de las isoflavonas

Las isoflavonas presentes en los alimentos se encuentran inactivas biológicamente, debido que las mismas están en forma glicosilada (unidas a azúcares). Las formas glicosiladas se denominan daidzina, genistina y glicitina. Una vez ingeridas, éstas son hidrolizadas a las formas biológicamente activas, mediante las enzimas β -glucosidasas intestinales y otras enzimas del borde

en cepillo, las cuales liberan las formas agliconas de las isoflavonas (daidzeína, genisteína, gliciteína). Apparentemente las formas glicosiladas son pobremente hidrolizadas mediante las enzimas digestivas intestinales, debido a que son más hidrofílicas (polares) que las formas agliconas. Además, presentan un mayor peso molecular, lo que limitaría su absorción³⁹. Las formas agliconas pueden ser absorbidas, o continuar siendo metabolizadas a varios tipos específicos de metabolitos: la daidzeína puede ser metabolizada a equol y O-demetilangolensina, y la genisteína a p-etil fenol³⁵. La biotransformación intestinal incluye de-hidroxilación, reducción, y de-metilación. Todas son reacciones bacterianas que ocurren presumiblemente en el colon. Luego siguen pasos de glucuronidación (unión al ácido glucurónico y en menor medida al ácido sulfúrico), eventos que toman lugar en el hígado, y según ciertas investigaciones, también pueden ocurrir en la pared intestinal durante la misma absorción. Las isoflavonas llegan al hígado mediante la circulación enterohepática. Esta conjugación es catalizada en el caso de la genisteína por la UDP-glucuroniltransferasa³⁶. La eficiencia de la conjugación de las isoflavonas es alta, por lo que la cantidad de isoflavonas circulantes libres es pequeña¹⁵. La mayoría de las isoflavonas absorbidas son excretadas en forma conjugada por la orina, pero un pequeño porcentaje pasa por la circulación enterohepática, reciclándose nuevamente. Además de la orina, pueden eliminarse por la bilis³⁷. Las cantidades excretadas por orina de genisteína y daidzeína son prácticamente iguales (3-4%), sin embargo, se encuentran en distinta proporción a nivel plasmático: por ejemplo, las concentraciones de daidzeína sulfato en el plasma fueron 167% mayores que las de genisteína sulfato. Esto reflejaría diferencias en la excreción urinaria y biliar de ambas³⁸. Aún no se ha determinado uno de los factores más importantes en el metabolismo de las isoflavonas: la concentración a nivel tisular de las formas agliconas y de los conjugados de isoflavonas.

La microflora es fundamental para la metabolización y posterior efecto clínico de las isoflavonas³⁹. Se ha resalta-do su importancia a partir de algunas observaciones, como por ejemplo posterior a la administración de antibióticos, se suprime su metabolismo⁴⁰, animales sin microflora colónica no excretan los metabolitos, e inclusive niños consumidores de fórmula derivada de soya, pero sin una microflora completamente formada, no pueden formar cantidades detectables de equol^{15,41}. La forma en como estas isoflavonas se metabolizarían dependerían además de la naturaleza del alimento consumido.

Las tasas máximas de excreción urinaria encontradas luego de una única comida rica en soya, se da entre las 6-12 horas posteriores a la comida, con más del 50% de la excreción en las primeras 12 horas. La recuperación urinaria de daidzeína es mayor que la de genisteína (62 y 22% de las dosis consumidas, respectivamente), lo que refleja aparentemente la mayor biodisponibilidad de la daidzeína, y una mayor excreción fraccional de la genisteína vía biliar^{42,43}. Sin em-

bargo, a pesar de las diferencias en las cantidades observadas a nivel urinario, las cantidades a nivel plasmático son prácticamente similares. El tiempo medio para alcanzar las máximas cantidades a nivel plasmático descritas son de 8,4 y 7,4 horas, para la genisteína y daidzeína, respectivamente⁴².

Tipo de alimento consumido y presencia de isoflavonas

Los alimentos de soya tradicionalmente consumidos en Occidente, son el tofu, el miso y el tempeh, derivados del consumo de platos tradicionales orientales⁴⁴. Estos dos últimos son producidos mediante la fermentación de los porotos de soya con granos. Este proceso de fermentación condiciona aparentemente una mayor biodisponibilidad de las isoflavonas en este tipo de productos, debido a que aumenta el contenido de las formas agliconas de las isoflavonas^{45,46}. Muchas de las bacterias usadas para esta fermentación son capaces de hidrolizar los conjugados glucosídicos a los que se encuentran unidas las isoflavonas⁴⁵.

Los productos de soya de “segunda generación” son aquellos derivados de la soya, mediante proceso de extracción química, como los aislados de proteína de soya y la harina de soya. Estos productos son ingredientes muy frecuentemente usados en alimentos como hamburguesas vegetales, suplementos proteicos, y fórmulas infantiles, y como aditivos no nutritivos para mejorar las características de los alimentos procesados⁴⁷.

Sin embargo, es importante tomar en cuenta que existe una gran variabilidad en la concentración y composición de isoflavonas en los porotos de soya y alimentos derivados de la soya, en función de la especie de la semilla, factores geográficos y ambientales, y el procesamiento industrial por el cual pasaron las semillas de soya^{48,49}.

Con respecto a la influencia que podría tener el tipo de dieta ingerida sobre la biodisponibilidad de las isoflavonas, según un estudio realizado por Xu y cols, la biodisponibilidad de las isoflavonas (luego del consumo de alimentos derivados de soya), es independiente del tipo de dieta consumida (modestas variaciones en el porcentaje de macronutrientes), por lo que no se afecta según el consumo de otros alimentos durante el día⁴⁵.

Cantidades de consumo de soya en distintas poblaciones y efectos sobre las concentraciones plasmáticas de isoflavonas

Es importante considerar las cantidades de soya consumidas en los distintos países, ya que esto condiciona un mayor aporte de isoflavonas. Se estima que las cantidades de isoflavonas que se encuentran en alimentos derivados de la soya son de 0,1-1,5 mg/g de soya⁵⁰. Los efectos fisiológicos positivos se producen a partir de la ingesta de ciertas cantidades de isoflavonas⁵¹.

El consumo de proteína de soya per-cápita según datos de las Naciones Unidas, es de menos de 1 gramo/día en la mayoría de los países europeos o norteamericanos, aunque poblaciones como los vegetarianos, inmigrantes asiáticos y niños que consumen fórmula basada en soya consumen una mayor cantidad³³. Se reportó que el consumo de soya de los países asiáticos es de 20-50 g/día⁴⁴, pero esto puede variar ampliamente, dependiendo de factores generacionales (consumo de mayor cantidad de alimentos occidentalizados) zona urbana o rural, y otros factores del estilo de vida. Sin embargo, el mayor consumo tradicional de estos alimentos, condiciona un mayor aporte de isoflavonas, y por lo tanto, mayores niveles plasmáticos circulantes de las mismas. No se cuenta con estimaciones de las cantidades ingeridas de fitoestrógenos e isoflavonas en la población chilena.

Los niveles plasmáticos de isoflavonas detectadas con un consumo de aproximadamente 50 mg/día de isoflavonas (cantidades alcanzadas con una dieta tradicional asiática) fueron de 50-800 ng/mL¹⁶. En un estudio realizado por Morton y cols.⁵² se determinaron los niveles plasmáticos de isoflavonas en hombres y mujeres japoneses sanos mayores de 40 años, y se compararon los valores con una población similar del Reino Unido. Los hombres japoneses presentaron significativamente mayores concentraciones circulantes de isoflavonas que los individuos ingleses (493, 282,5 y 99,1 nmol/L vs 33,2, 17,9 y 0,57 nmol/L de genisteína, daidzeína y equol, respectivamente), al igual que las mujeres japonesas (501,9, 246,8 y 57,6 nmol/L vs 27,7, 12,5 y 2,2 nmol/L de genisteína, daidzeína y equol, respectivamente).

Debido a que el consumo de alimentos derivados de la soya es poco frecuente en poblaciones occidentales, resulta interesante conocer qué otras fuentes alimentarias existen para aportar isoflavonas. Según estudios de frecuencia de consumo realizados en poblaciones de mujeres occidentales postmenopáusicas, los principales alimentos que aportaron isoflavonas a la dieta diaria en esa población son los porotos, los guisantes, té, café y nueces⁴⁴. En cuanto a la cantidad de isoflavonas consumidas, se observó una mediana de 39 µg/día (24-57 µg) de daidzeína, y 70 µg/día (28-120 µg) de genisteína⁴⁴. Los valores de consumo promedio, tanto en hombres como en mujeres, en una cohorte de hombres y mujeres del Reino Unido, fue menor a 1 mg/día. El principal aportador de isoflavonas en su dieta fue el pan⁵³. El consumo promedio de isoflavonas que se encontró en la cohorte de mujeres postmenopáusicas en el estudio de Framingham fue menor a 0,5 mg/día⁵⁴.

Los niveles plasmáticos de isoflavonas, determinados mediante Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), descritos en esta población fueron de 12,2 ± 4,3 nmol/L de genisteína, y 6,9 ± 3,6 nmol/L de daidzeína⁵⁴. Debe considerarse, sin embargo, la disponibilidad alimentaria más amplia de productos de soya que se presenta en países como los Estados Unidos (tofu, miso, tempeh). Considerando a la población occidental

en general, se considera un consumo de isoflavonas < a 1 mg/día¹⁶.

El contenido de isoflavonas de otros alimentos puede encontrarse en la tabla I.

Evidencias sobre la protección cardiovascular

Funciones de las isoflavonas

Conociendo las funciones que los estrógenos despliegan en el mantenimiento de las funciones homeostáticas de varios sistemas, como el sistema cardiovascular, reproductivo, metabólico, esquelético y nervioso, estos compuestos han concentrado la atención de investigadores por su potencial preventivo y terapéutico. Desde hace décadas, se propone que la presencia de isoflavonas de soya en la dieta de las poblaciones asiáticas se relaciona con menor incidencia de distintos tipos de cáncer, (mama, próstata, colon) y enfermedades coronarias^{15,16}. La mayor parte de la atención centrada en los efectos positivos sobre la salud cardiovascular se basan en resultados provenientes de estudios clínicos que demuestran los efectos hipocolesterolémicos en individuos hipercolesterolémicos,

consumidores de proteína de soya, en quienes se encontró una reducción significativa en los niveles de colesterol total, colesterol LDL (LDL-c), y triglicéridos. Algunas de estas investigaciones abogaban por la sustitución de la proteína animal por proteína de soya para reducir los niveles de colesterol total y LDL-c. Otros estudios realizados en sujetos sanos moderadamente hipercolesterolémicos refirieron que cantidades tan pequeñas como 20 gramos de proteína de soya/día reducen significativamente los niveles de LDL-c, con una sustitución de proteína animal por proteína de soya^{25-30,55}. Sin embargo, existen otros mecanismos, además de los relacionados con la modulación de los lípidos sanguíneos, que explicarían los efectos cardioprotectores. Uno de estos mecanismos considerados es la capacidad de las isoflavonas de prevenir los eventos trombóticos, mediante la modulación de la actividad plaquetaria. A fin de comprender los efectos de las isoflavonas sobre la salud cardiovascular, se describirá a continuación de forma resumida el proceso hemostático.

Hemostasia y plaquetas

La hemostasia normal es la consecuencia de una sucesión de procesos perfectamente concatenados, que busca el cumplimiento de dos objetivos fundamentales: el mantenimiento de la sangre en estado líquido y libre de coágulos, y la formación inmediata de un tapón hemostático en un sitio de lesión vascular. El proceso patológico opuesto a la hemostasia es la trombosis, caracterizada por la formación de un trombo, secundario a una lesión vascular que no amerita tal respuesta exacerbada, lo que puede llevar a obstrucción de un vaso. Para evitar tales acontecimientos, el endotelio posee propiedades antitrombóticas, entre las que se enumeran funciones antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas⁵⁶. Las plaquetas, células provenientes de la médula ósea, son las principales células hemostáticas. Luego de algún tipo de lesión vascular, las plaquetas se agregan y liberan el contenido de sus gránulos. Entre los factores que provocan estos cambios se citan al ADP, colágeno, tromboxano A₂ (TxA₂) y trombina, el más potente activador plaquetario⁵⁷. Una de las principales señales desencadenantes de la activación plaquetaria es el aumento del Ca²⁺ intracelular. El fin último del aumento de Calcio intracelular es promover la respuesta rápida de las plaquetas ante la lesión vascular, mediante la liberación de los ya mencionados agentes contenidos en las granulaciones que favorecen la adhesión plaquetaria. Luego de la adhesión, el paso siguiente del proceso trombótico es la agregación plaquetaria. Este fenómeno es desencadenado por el TxA₂, metabolito derivado del ácido araquidónico (AA) de la membrana plasmática (ácido graso que proviene principalmente del consumo de carnes rojas)^{58,59}. El TxA₂ sintetizado en plaquetas por la enzima Tromboxano sintetasa mediante la vía de la ciclooxigenasa, actúa de manera autócrina y parácrina, incrementando la activación y el reclu-

Tabla I

Contenido de las isoflavonas de algunos alimentos

Alimento	Daidzeína (mg/100 g)	Genisteína (mg/100 g)
Porotos de soya	46,46	73,76
Tofu	9,0	23,0
Harina de soya ^b	71,19	96,83
Misob	16,13	24,56
Formula infantil de soya (polvo) ^b	7,23	14,76
Leche de soya ^b	4,45	6,06
Tempeh ^b	17,59	24,85
Natto ^b	21,85	29,04
Proteína de soja aislada ^a	31,0	91,0
Brócoli ^a	0,006	0,008
Repollo ^a	0,005	0,014
Coliflor ^a	0,005	0,009
Zanahorias crudas ^a	0,0016	0,0017
Manzanas o peras ^a	0,0124	Trazas
Guisantes ^a	0,0529	0,0497
Porotos y lentejas ^a	0,0137	0,408
Brotos de alfalfa ^a	0,062	0,005
Ajo ^a	0,00145	0,00208
Salvado de trigo (cereal de desayuno) ^a	0,0035	0,0069
Pan negro ^a	0,0076	0,0105
Café descafeinado ^a	0,066	0,029
Café regular ^a	0,066	0,029
Té negro ^a	0,029	0
Té verde	0,01	0,04
Cerveza ^a	0,0000646	0,0001821
Nueces ^a	0,058	0,811
Salvado de trigo ^a	0,004	0,007

a es igual a la referencia⁴⁴.

b es igual a la referencia³².

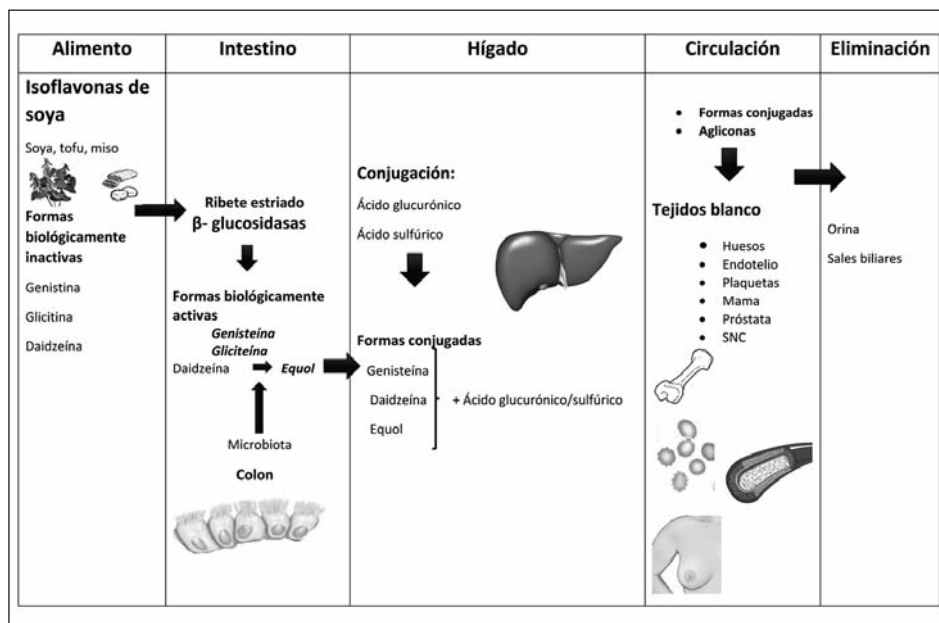


Fig. 1.—Esquema del metabolismo de las isoflavonas.

tamiento de las plaquetas aledañas, generando agregación en el sitio de lesión vascular. El TxA_2 , junto con el ADP, estimula también la vasoconstricción. Además del TxA_2 existen otros agonistas plaquetarios como epinefrina, trombina (esencial para la formación del trombo), que junto con el ADP, TxA_2 y la cascada de la coagulación, forman el tapón hemostático secundario y definitivo. De hecho, la Trombina es una importante sustancia contra la que se dirige el tratamiento anti-trombótico⁶⁰⁻⁶².

El estudio de la función plaquetaria podría ser útil para predecir la aparición de ECV en poblaciones aparentemente sanas, por lo que sería importante incluir a la actividad plaquetaria como un marcador de riesgo cardiovascular⁶³. Es conocida la asociación existente entre alteraciones de la función plaquetaria y riesgo aumentado de eventos cardiovasculares o muerte en individuos que previamente ya presentaron algún tipo de ECV⁶⁴⁻⁶⁷. Sin embargo, no se cuenta con suficientes estudios para establecer la misma asociación en personas sanas⁶⁸. Estudios que evaluaron la asociación entre la agregación plaquetaria y la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos sanos, demostraron que la agregación plaquetaria se incrementaba con la edad, y que éste fenómeno afectaba más frecuentemente a las mujeres⁶⁹.

Función plaquetaria

Una vez descritos de manera breve los diferentes componentes de la activación y agregación plaquetaria, es interesante presentar de qué manera estos mecanismos se conectan con las acciones ejercidas por las isoflavonas relatadas por distintas investigaciones. Por ejemplo, estudios *in vitro* han demostrado que la daidzeína y genisteína pueden inhibir de forma significati-

va y dosis dependiente los pasos iniciales de la activación plaquetaria, cuando estas células eran incubadas previamente con las isoflavonas, en comparación con plaquetas control. Lo mismo se observó en estudios como el de Kazunao y cols, quienes registraron una reducción significativa de la agregación plaquetaria *in vitro* ante concentraciones de genisteína de 30 a 100 μM ⁷⁰. Estudios *in vivo*, realizados en ratones, en los cuales se había inducido oclusión trombótica de la arteria femoral, demostraron que cuando se inyectaba genisteína a los animales en concentraciones de 10 mg/kg, minutos previos a la administración de una infusión que inducía la oclusión, se prolongaba el tiempo necesario para la formación de un trombo. Tales efectos fueron similares a los producidos por la administración venosa de ácido acetilsalicílico⁷⁰. Los mecanismos que explicarían tales resultados, se deberían a efectos de las isoflavonas, sobre algunos de los pasos que ocurren durante la formación del tapón hemostático, ya sea la activación, adhesión, o agregación plaquetaria.

Basados en el hecho de que la activación plaquetaria resulta en la liberación de ADP, existe también evidencia de que ciertas isoflavonas ejercerían efectos sobre su liberación. Este hecho fue examinado en plaquetas que fueron activadas por U46619, sustancia sintética que actúa como agonista del receptor de Tromboxano A_2 (TP). La secreción de ADP fue significativamente inhibida por equol en un 76%, con una concentración de 10 $\mu M/L$. Cuando la activación plaquetaria era inducida por trombina o colágeno, el equol inhibía la liberación de ADP en un 46 y 77% respectivamente. La inhibición inducida por el equol fue similar a la provocada por ácido acetilsalicílico. Este efecto podría ser explicada por el hecho de que el equol es capaz de unirse con mayor afinidad que cualquier otro metabolito a los receptores estrogénicos, y a que puede además unirse a otro tipo de receptores celulares, como al TP, pudiendo

por lo tanto desplazar la unión de otro tipo de agonistas a este receptor, de forma dosis-dependiente, y reversible⁷¹. El bloqueo de los receptores de TxA₂ podría interferir con las señales de transducción mediadas por este receptor⁷¹.

También pueden mencionarse efectos sobre las concentraciones de calcio intracelular libre. Estudios como los de Sargeant y cols, en el cual plaquetas de sujetos sanos fueron sometidas a la incubación con genisteína por un tiempo de 2 minutos, demostraron que ante la presencia de ADP, no existía incremento en el Calcio intracelular de estas plaquetas. Podría considerarse por lo tanto que la genisteína posee actividad inhibitoria sobre la liberación de Calcio intracelular⁷².

El aumento de la fosforilación en los residuos de Tirosina de las proteínas de las plaquetas, está asociado con señales de transducción, y con la consecuente activación plaquetaria. Es posible que exista una asociación entre la fosforilación del sistema de Tirosina Quinasa y las concentraciones citosólicas intracelulares de calcio. Se ha propuesto que los altos niveles de calcio citosólico activan a la Tirosina Quinasa, conduciendo a su fosforilación, resultando en la entrada de calcio, quizás mediante un efecto directo en los canales de calcio de la membrana plasmática⁷³. La fosforilación de la tirosina, por ejemplo, se encuentra aumentada luego de la estimulación por trombina. De entre las distintas isoflavonas, la genisteína es una inhibidora específica de la proteína tirosina quinasa, por lo que podría ejercer un efecto antitrombótico mediante dicha inhibición. Precisamente este resultado surgió en el estudio de Liu Wen y cols, que analizaron los efectos de la genisteína en la agregación plaquetaria y la concentración citosólica de calcio libre en las plaquetas *in vitro*, resultando en que la genisteína, de manera dosis dependiente (concentraciones de 5 y 20 µM/L) inhibió la agregación en 52 y 73% respectivamente, reduciéndose poderosamente la agregación plaquetaria inducida por trombina. Debemos recordar que la trombina es el principal agregante plaquetario, que permite la formación del tapón hemostático secundario y definitivo. Además, la genisteína inhibió el aumento del calcio citosólico libre en las plaquetas estimuladas por trombina, también de manera dosis dependiente. Por lo tanto, la genisteína es un potente agente antiplaquetario, principalmente debido a la inhibición del influjo de calcio⁷⁴.

Guerrero y cols, considerando que la señalización y activación del receptor de TxA₂ se encuentra acompañado de la fosforilación de la Tirosina, investigaron el efecto de la genisteína en la fosforilación de la Tirosina inducida por U46619. A fin de descubrir los efectos de la señalización primaria dependiente del TxA₂ en plaquetas estimuladas, pero no bajo condiciones de agregación, emplearon altas concentraciones, tanto del agonista (5 µM) como de genisteína (100 µM). Efectivamente, la estimulación de las plaquetas por U46619 aumentó la fosforilación de la Tirosina. Cuando estas plaquetas fueron preincubadas con genisteína, se evidenció una marcada inhibición de la fosforilación de la

Tirosina Quinasa, con niveles que permanecieron similares a los hallados en plaquetas no estimuladas⁷⁵. Dicha evidencia sugiere que la genisteína, entre otros flavonoides, es capaz de inhibir los eventos de señalización mediados por el TP, ya sea mediante la inhibición de la fosforilación de la proteína Tirosina Quinasa, como por la regulación del aumento del Calcio intracelular^{72-74,76}.

Efectos antioxidantes de las isoflavonas de soya

Además de los efectos antiplaquetarios, también deben describirse los efectos antioxidantes que presentan las isoflavonas. Los antioxidantes ejercerían protección frente a la oxidación de los lípidos plasmáticos y de la pared arterial, lo que podría atenuar el desarrollo de la aterosclerosis. Varios estudios sugieren que las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) se encuentran involucradas en el curso del envejecimiento, cáncer y enfermedades cardiovasculares⁷⁷. La generación de radicales libres y el H₂O₂ se encuentra directamente relacionada con la activación plaquetaria⁷⁸⁻⁸⁰. Las isoflavonas integrarían este proceso inhibitorio debido a sus acciones antioxidantes. La reducida incidencia de cáncer observada en las poblaciones asiáticas tradicionalmente consumidoras de productos de soya, ha sido ligada con el potencial antioxidante de las isoflavonas, en particular con la genisteína y la daidzeína. Sin embargo, las isoflavonas naturalmente contenidas en los alimentos presentarían escasa actividad de barrido de radicales, aunque mediante varias de sus funciones biológicas podrían relacionarse indirectamente con esta actividad⁸¹. Una posible explicación para sus efectos radicaría en la formación de metabolitos más activos, derivados del metabolismo enzimático e intestinal⁸². En un estudio aislaron a partir de miso de porotos de soya la forma más oxigenada e hidroxilada de las isoflavonas, el ácido vanílico (6-hidroxi-daidzeína) y el ácido síringico (8-hidroxi-gliciteína), que exhibieron actividad de barrido, presentando una actividad antioxidante similar al α-tocoferol⁸³. La formación de metabolitos durante el proceso de fermentación por lo tanto presentaría un rol antioxidante importante cuando estos alimentos son ingeridos⁸⁴. También se podría mencionar que la actividad antioxidante sería secundaria a la sobrerregulación de enzimas antioxidantes, disminuyendo por lo tanto las concentraciones intracelulares de ROS. Esto fue lo señalado en el estudio de Kampkotter y cols.⁸¹, que evidenció una significativa acción inductora de la daidzeína sobre la actividad de la catalasa, concluyendo que las isoflavonas poseen escasa actividad antioxidante por sí solas. En el estudio llevado a cabo por los mismos investigadores se examinó el potencial antioxidante de la daidzeína sobre líneas celulares hepáticas Huh-7 y HepG2 que recibieron un tratamiento previo con esta isoflavona. La daidzeína no presentó actividad de barrido de radicales, sin embargo, incrementó de forma significativa la transcripción

génica y la actividad de la catalasa⁸⁵. Considerando la amplia evidencia existente acerca del rol antioxidante desempeñado por las isoflavonas⁸⁴ y su capacidad de neutralizar los radicales, la evidencia de que especies reactivas de oxígeno están implicadas en la estimulación de la actividad plaquetaria, sugiere que las isoflavonas podrían tener un efecto sobre la agregación, no sólo mediante los mecanismos antiplaquetarios descritos previamente sino a través una actividad antioxidante no específica, y no sólo mediante mecanismos convencionales como donadores de hidrógeno.

Competencia y reducción del número de receptores de Tromboxano A₂

El rol de las plaquetas en la formación de trombos oclusivos intracoronarios se explicaría mediante los siguientes fenómenos en pacientes clínicamente inestables: aumentada síntesis de TxA₂, intensificada sensibilidad de las plaquetas al TxA₂ y epinefrina, número aumentado de los TP plaquetarios, acrecentándose los sitios de unión para los posibles desencadenantes de la secreción, adhesión y agregación plaquetaria⁸⁶.

En un estudio realizado por Navarro-Núñez y cols, en el cual se analizó la capacidad de unión de ciertos flavonoides (entre ellos la genisteína) al TP, en presencia del [(3)H]-SQ29585, antagonista del TP. Se comprobó que la genisteína, a una concentración de 250 μ M, efectivamente compitió por los sitios de unión del TP⁸⁷. Los mismos investigadores evaluaron el rol de la genisteína con segmentos de subendotelio aórtico de conejos, para lo cual incubaron sangre de voluntarios sanos con genisteína a 200 μ M, y luego la sometieron a ensayos de perfusión sanguínea. Mientras que la perfusión de sangre que no fue tratada con genisteína resultó en la formación de un trombo plaquetario con una superficie subendotelial cubierta en un 25%, en las muestras que habían sido tratadas con genisteína el porcentaje de superficie cubierta fue significativamente reducida. También determinaron el porcentaje de superficie subendotelial cubierta por trombos de una altura superior a 5 μ m, resultando en un 77% de cobertura por trombos en el caso de la sangre control, mientras que la sangre tratada con genisteína presentaba una reducción significativa del 33%. Los efectos mencionados serían aún más relevantes que los evidenciados por otras sustancias capaces de actuar sobre el TP, como el ácido acetilsalicílico, ya que el mismo no actúa sobre la función de adhesión plaquetaria, mientras que la genisteína sí lo haría. El antagonismo realizado por la genisteína podría contrarrestar los efectos de cualquier mínima cantidad de TxA₂, siendo sus efectos superiores en este sentido a los del ácido acetilsalicílico⁸⁷.

La fosforilación de las kinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) y de las isoformas de las MAP kinasas, han sido previamente implicadas en las señales celulares secundarias a la unión del TP con el TxA₂⁸⁸.

Las plaquetas humanas poseen varios tipos de MAP

kinasas, incluyendo a las ERK-1, ERK-2, p38-MAP, MEK 1 y MEP 2 kinasas. Los ERK son fosforilados y activados por agonistas como trombina, colágeno y los análogos del TxA₂. El estudio de Guerrero y cols, mencionado anteriormente⁷⁵ confirma que la genisteína inhibe de manera eficiente la fosforilación de los ERK 1 y 2, inducida por la estimulación de las plaquetas con trombina o U46619. Se presenta evidencia por lo tanto de que la genisteína altera los eventos de señalización subsecuentes a la unión del receptor con el TxA₂, probablemente asociado a la interferencia con la interacción entre el TxA₂ y su receptor.

El estudio de Garrido y cols.⁸⁹ presentó datos relevantes acerca del papel de las isoflavonas sobre los receptores de TxA₂. En un grupo de mujeres postmenopáusicas sanas que habían recibido suplementación de isoflavonas en dosis de 100 mg diarios durante 12 semanas, se evidenció una reducción significativa de la densidad de los TP, en comparación a mujeres que sólo habían recibido placebo. Como se mencionó anteriormente, una aumentada densidad o número de los TP en las plaquetas se relaciona con varios eventos cardiovasculares. Alterar los TP constituiría una meta indispensable para intervenciones terapéuticas, por lo que el efecto *in vivo* producido por las isoflavonas sobre el TP podría ser un mecanismo novedoso para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Un importante aspecto a tener en cuenta al analizar los resultados de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* es que no siempre se considera que la respuesta a la suplementación con isoflavonas puede variar de acuerdo al genotipo de receptores involucrados en su acción, como los ER β y la capacidad de síntesis de equol. Las concentraciones plasmáticas de equol y sus efectos clínicos varían ampliamente de manera individual, incluso cuando las cantidades de isoflavonas administradas se encuentran controladas. Esto ocurre porque el equol es un producto derivado de la biotransformación de la daidzeína por ciertas bacterias de la microflora intestinal⁴⁰. El mismo no es sintetizado por todos los individuos en respuesta al consumo de isoflavonas⁹⁰. Se estima que cerca del 20-35% de la población occidental consumidora de alimentos derivados de la soya o suplementos posee esta capacidad de síntesis⁹¹, en contraste con la capacidad de síntesis del 50-55% de los adultos asiáticos^{52,92,93}. El equol es la forma que presenta mayor actividad estrogénica⁹⁴, debido a la mayor afinidad de unión a los receptores estrogénicos⁹⁵ y en condiciones fisiológicas, las concentraciones a nivel plasmático dependerían por lo tanto de esta capacidad biotransformadora. Varios estudios experimentales realizados denotan la enorme importancia del equol, señalando que las mejores respuestas clínicas observadas se dan en aquellos individuos productores del mismo^{36,90}. Otros estudios van más allá, mencionando que independientemente de la formación o no de equol, lo importante es el genotipo de los receptores estrogénicos de tipo α , ya que la presencia de ciertos subgrupos de polimorfismos de este receptor predisponen a un

mayor beneficio con la suplementación de isoflavonas⁹⁶.

Conclusiones

Las isoflavonas de la soya han capturado gran atención debido a sus potenciales beneficios en la salud, sobre la prevención de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras.

La activación plaquetaria es un paso crítico en la patogénesis de la trombosis, evento que puede conducir a aterosclerosis o infarto cerebral o miocárdico fatal o no fatal. La prevención de tales patologías yace en el uso de agentes antiplaquetarios. El enlace entre un alto consumo de frutas, vegetales y alimentos derivados de soya y el riesgo reducido de sufrir enfermedades cardiovasculares y trombosis⁹⁷ se basaría en los efectos que las mencionadas isoflavonas tendrían sobre la función plaquetaria. En este aspecto, la genisteína y la daidzeína han demostrado poseer funciones como las de inhibir la adhesión y agregación plaquetaria mediante efectos sobre las concentraciones de calcio intracelular libre, inhibición de la fosforilación de la Tirosina Quinasa, desregulación de pasos de la señalización celular secundarios a la unión del TP con el TxA₂, sobreregulación de enzimas antioxidantes como catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, y superóxido dismutasa⁹⁷ con la consecuente disminución de ROS, aumento en la producción de óxido nítrico, efectos inhibitorios sobre la actividad secretoria de los gránulos plaquetarios, reducción en la formación de trombina, competencia de unión por los TP, y la capacidad de disminuir la densidad de los TP. Estas observaciones de investigaciones tanto *in vitro* como *in vivo* apoyarían la noción de que las isoflavonas resultarían beneficiosas para la salud cardiovascular.

Sin embargo, la capacidad de ejercer los mencionados efectos dependería de la capacidad de síntesis de los metabolitos intestinales, y no sólo de las isoflavonas en sí. Esto se presentaría como una limitación, considerando la variabilidad existente en cuanto a los niveles enzimáticos propicios para generar las bioconversiones necesarias para transformar estos compuestos en biológicamente activos. Mientras que los roedores, por ejemplo, son productores del equol en un 70 a 90% de los casos, en humanos se evidencia que sólo el 30% de la población es capaz de metabolizar daidzeína a equol³⁵. Permanecería poco claro entonces si la efectividad de las isoflavonas sobre la actividad plaquetaria dependería de la habilidad individual de metabolizarlas. Además, como en la mayoría de los estudios *in vitro*, debería tomarse en cuenta que muchos de los efectos positivos señalados han sido demostrados mediante el uso de concentraciones muy elevadas, que en la realidad serían poco probables de alcanzar con el consumo de alimentos. Afortunadamente, investigaciones realizadas en seres humanos, en las cuales se alcanzarían concentraciones plasmáticas menores, de

todas maneras reflejan un efecto protector, debido a la modulación no sólo de la actividad plaquetaria, sino también mediante la reducción en la liberación de marcadores inflamatorios.

A pesar de estas evidencias, debe realizarse un análisis crítico a los resultados presentados, y acotarse que en los estudios realizados, existen aspectos metodológicos que deben ser mejorados o considerados. Por ejemplo, en algunos de estas investigaciones, que buscaron demostrar efectos positivos sobre la densidad mineral ósea, el cáncer o la salud cardiovascular, puede apreciarse escasa cantidad de sujetos participantes^{40,98,99}, en ciertos casos no presentándose el cálculo del tamaño muestral⁹⁹⁻¹⁰¹, un amplio rango de edad de las personas participantes en los estudios (18-70 años)⁹⁹, a veces con tasas altas de abandono del estudio¹⁰², no diferenciándose por ejemplo estados como la pre y la postmenopausia¹⁰³, lo que podría finalmente afectar la interpretación de los resultados, aunque a su vez existen estudios que mencionan que no existe diferencia en el metabolismo de las mismas según el estado de la mujer¹⁰⁴. Además, no se considera en general al sexo como una variable determinante sobre el metabolismo de estos compuestos, siendo que según la evidencia disponible existen diferencias en los efectos clínicos encontrados según esta variable (excreción de las isoflavonas, y por lo tanto, distinto metabolismo de las mismas)^{99,105}. Por otro lado, teniendo en cuenta la distinta capacidad productora de equol según sexo⁴³, escasas investigaciones han correlacionado las cantidades de isoflavonas consumidas junto con las concentraciones plasmáticas o urinarias de equol y otros metabolitos, consecuente al consumo¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, inclusive, no siendo determinadas en ciertos estudios observacionales¹¹⁰.

Además, muchos de los estudios realizados surgen de poblaciones asiáticas, estadounidenses o europeas¹¹¹⁻¹¹⁷, con escasas investigaciones en población latinoamericana^{71,118-120}. En los grupos estudiados, se aprecia una exposición de consumo distinta de isoflavonas: en poblaciones asiáticas el consumo se inicia desde la infancia, y por periodos prolongados^{13,121-124}, mientras que en personas occidentales, este consumo generalmente se realiza por periodos cortos de intervención, y en la edad adulta¹²⁵. Asimismo, es distinta la biodisponibilidad de la fuente alimentaria (productos fermentados vs alimentos no fermentados), y por lo tanto, los efectos aparentes¹¹. Un aspecto sumamente importante que a veces es soslayado, es la importancia que la matriz alimentaria tiene sobre la biodisponibilidad de las isoflavonas^{126,127}, utilizándose en muchos de los estudios componentes purificados, no presentes en una matriz alimentaria de consumo habitual, sino como suplementos¹²⁸⁻¹³⁰. Tampoco existe un consenso acerca de las cantidades de isoflavonas que los suplementos deben tener, ni un método oficial para el control de calidad de las isoflavonas contenidas en los mismos¹³¹. Cuando en los estudios sí se emplean alimentos, es difícil la interpretación de los resultados debido a las distintas fuentes y tipo de fitoestrógenos empleados¹⁰³. Por otro lado,

en algunos de estos estudios se utilizan cantidades bajas de isoflavonas, que no permitirían apreciar efectos clínicamente detectables, debido a las bajas cantidades plasmáticas alcanzadas en los sujetos de estudio¹³².

Finalmente, la genética es una variable no siempre considerada como de importancia al analizar los posibles efectos de estos biocompuestos⁴⁰, como por ejemplo, el genotipo de los receptores estrogénicos de tipo β^{102} . La consideración de las variables mencionadas en los estudios a futuro podrían ayudar a una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes al consumo de isoflavonas de soya, y a los efectos que las mismas presentan sobre la salud en general.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Luis Valladares Boasi por las correcciones sugeridas.

Referencias

1. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud. 2009-2010.
2. Escobar MC. Prevención del riesgo cardiovascular: políticas chilenas. *Rev Med Clin Condes* 2012; 23 (6): 651-5.
3. MINSAL. Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (ENT). 2011.
4. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010 Mar; 31 (6): 642-8.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992 Jan 23; 326 (4): 242-50.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992 Jan 30; 326 (5): 310-8.
7. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH y cols. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010 Dec 14; 122 (24): 2514-20.
8. McGill HC, Jr., McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Jan; 17 (1): 95-106.
9. Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, He J, Berenson GS. Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2011 Jun; 216 (2): 359-64.
10. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N, Inoue A, Kamitani A. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb* 2007 Apr; 14 (2): 78-85.
11. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun 18; 95 (12): 906-13.
12. Harris RM, Wood DM, Bottomley L, Blagg S, Owen K, Hughes PJ y cols. Phytoestrogens are potent inhibitors of estrogen sulfation: implications for breast cancer risk and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr; 89 (4): 1779-87.
13. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003 Jan; 77 (2): 171-83.
14. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer* 2005 Nov 20; 117 (4): 667-9.
15. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec; 68 (Supl. 6): 1333S-46S.
16. Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999 Mar; 129 (3): 758S-67S.
17. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995 Oct; 103 (Supl. 7): 103-12.
18. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002 Dec; 83 (1-5): 113-8.
19. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002 Jun; 3 (6): 364-73.
20. Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Wen W y cols. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009 Jun; 89 (6): 1920-6.
21. Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J Nutr* 2001 Apr; 131 (4): 1202-6.
22. Erdman JW, Jr. AHA Science Advisory: Soy protein and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000 Nov 14; 102 (20): 2555-9.
23. Gil-Izquierdo A, Penalvo JL, Gil JJ, Medina S, Horcajada MN, Lafay S y cols. Soy isoflavones and cardiovascular disease epidemiological, clinical and -omics perspectives. *Curr Pharm Biotechnol* 2012 Apr; 13 (5): 624-31.
24. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li Q, Li H y cols. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. *J Nutr* 2003 Sep; 133 (9): 2874-8.
25. Tonstad S, Smerud K, Hoie L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2002 Jul; 76 (1): 78-84.
26. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005 Feb; 81 (2): 397-408.
27. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995 Aug 3; 333 (5): 276-82.
28. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007 Apr; 85 (4): 1148-56.
29. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2003 Aug; 57 (8): 940-6.
30. Teixeira SR, Potter SM, Weigel R, Hannum S, Erdman JW Jr, Hasler CM. Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2000 May; 71 (5): 1077-84.
31. Clarkson TB, Anthony MS, Hughes CL, Jr. Estrogenic soybean isoflavones and chronic disease Risks and benefits. *Trends Endocrinol Metab* 1995 Jan-Feb; 6 (1): 11-6.
32. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 2010 Oct; 31 (4): 400-19.
33. Análisis estratégico para la producción de soja responsable en Brasil y Argentina. Instituto de Estudo do Comércio e Negociações Internacionais; 2011.
34. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT y cols. Interaction of estrogenic chemicals and

- phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998 Oct; 139 (10): 4252-63.
35. Cederroth CR, Nef S. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. *Mol Cell Endocrinol* 2009 May 25; 304 (1-2): 30-42.
 36. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002 Dec; 132 (12): 3577-84.
 37. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Feb; 83 (2): 297-303.
 38. Shelnutt SR, Cimino CO, Wiggins PA, Ronis MJ, Badger TM. Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. *Am J Clin Nutr* 2002 Sep; 76 (3): 588-94.
 39. Axelson M, Setchell KD. The excretion of lignans —evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. *FEBS Lett* 1981 Jan 26; 123 (2): 337-42.
 40. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995 Sep; 125 (9): 2307-15.
 41. Cruz ML, Wong WW, Mimouni F, Hachey DL, Setchell KD, Klein PD y cols. Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediatr Res* 1994 Feb; 35 (2): 135-40.
 42. King RA, Bursill DB. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. *Am J Clin Nutr* 1998 May; 67 (5): 867-72.
 43. Lu LJ, Anderson KE. Sex and long-term soy diets affect the metabolism and excretion of soy isoflavones in humans. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec; 68 (Supl. 6): 1500S-4S.
 44. De Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee DE y cols. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study(1-4). *J Nutr* 2001 Jun; 131 (6): 1826-32.
 45. Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Neither background diet nor type of soy food affects short-term isoflavone bioavailability in women. *J Nutr* 2000 Apr; 130 (4): 798-801.
 46. Okabe Y, Shimazu T, Tanimoto H. Higher bioavailability of isoflavones after a single ingestion of aglycone-rich fermented soybeans compared with glucoside-rich non-fermented soybeans in Japanese postmenopausal women. *J Sci Food Agric* 2011 Mar 15; 91 (4): 658-63.
 47. Barrett J. The science of soy: what do we really know? *Environmental Health Perspectives* 2006; 114 (6): 353- 8.
 48. Coward L, Smith M, Kirk M, Barnes S. Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking and processing. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec; 68 (Supl. 6): 1486S-91S.
 49. Setchell KD, Brown NM, Desai P, Zimmer-Nechemias L, Wolfe BE, Brashear WT y cols. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr* 2001 Apr; 131(Supl. 4): 1362S-75S.
 50. Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Cook L, Hendrich S. Daidzein is a more bioavailable soy milk isoflavone than is genistein in adult women. *J Nutr* 1994 Jun; 124 (6): 825-32.
 51. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001 Feb; 73 (2): 225-31.
 52. Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BA. Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr* 2002 Oct; 132 (10): 3168-71.
 53. Mulligan AA, Welch AA, McTaggart AA, Bhaniani A, Bingham SA. Intakes and sources of soya foods and isoflavones in a UK population cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Clin Nutr* 2007 Feb; 61 (2): 248-54.
 54. Frankenfeld CL, Patterson RE, Horner NK, Neuhaus ML, Skor HE, Kalhorn TF y cols. Validation of a soy food-frequency questionnaire and evaluation of correlates of plasma isoflavone concentrations in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003 Mar; 77 (3): 674-80.
 55. Ashton EL, Dalais FS, Ball MJ. Effect of meat replacement by tofu on CHD risk factors including copper induced LDL oxidation. *J Am Coll Nutr* 2000 Nov-Dec; 19 (6): 761-7.
 56. Cotran R. Transtornos hemodinámicos, trombosis y shock. In: Interamericana MG-H, editor. *Robbins-Patología estructural y funcional* 1999. pp. 126-37.
 57. Sage SO. The Wellcome Prize Lecture. Calcium entry mechanisms in human platelets. *Exp Physiol* 1997 Sep; 82 (5): 807-23.
 58. Friesen RW, Innis SM. Dietary arachidonic acid to EPA and DHA balance is increased among Canadian pregnant women with low fish intake. *J Nutr* 2009 Dec; 139 (12): 2344-50.
 59. Tokudome Y, Imaeda N, Ikeda M, Kitagawa I, Fujiwara N, Tokudome S. Foods contributing to absolute intake and variance in intake of fat, fatty acids and cholesterol in middle-aged Japanese. *J Epidemiol* 1999 Apr; 9 (2): 78-90.
 60. Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Oct; 72 (4): 658-71.
 61. Van de Werf F. Thrombin receptor antagonists may become an important antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010 Nov; 31 (21): 2575-6.
 62. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, Tselepis AD. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012 May; 5 (3): 319-36.
 63. Yee DL, Sun CW, Bergeron AL, Dong JF, Bray PF. Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood* 2005 Oct 15; 106 (8): 2723-9.
 64. Kottke-Marchant K. Importance of platelets and platelet response in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med* 2009 Apr; 76 (Supl. 1): S2-7.
 65. Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscalzo J, Keaney JF Jr, Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998 Oct 13; 98 (15): 1481-6.
 66. Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002 May 7; 105 (18): 2130-2.
 67. Yamane K, Ikeda T, Taniguchi R, Watanabe S, Kawato M, Kondo H y cols. Impact of platelet reactivity on long-term clinical outcomes and bleeding events in Japanese patients receiving antiplatelet therapy with aspirin. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19 (12): 1142-53.
 68. Sharma G, Berger JS. Platelet activity and cardiovascular risk in apparently healthy individuals: a review of the data. *J Thromb Thrombolysis* May 12.
 69. Breddin HK, Lippold R, Bittner M, Kirchmaier CM, Krzywanek HJ, Michaelis J. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1999 May; 144 (1): 211-9.
 70. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2002 Nov 22; 455 (1): 53-7.
 71. Munoz Y, Garrido A, Valladares L. Equol is more active than soy isoflavone itself to compete for binding to thromboxane A(2) receptor in human platelets. *Thromb Res* 2009 Mar; 123 (5): 740-4.
 72. Sargeant P, Farnsdale RW, Sage SO. ADP- and thapsigargin-evoked Ca²⁺ entry and protein-tyrosine phosphorylation are inhibited by the tyrosine kinase inhibitors genistein and methyl-2,5-dihydroxycinnamate in fura-2-loaded human platelets. *J Biol Chem* 1993 Aug 25; 268 (24): 18151-6.
 73. Mahaut-Smith MP, Sage SO, Rink TJ. Receptor-activated single channels in intact human platelets. *J Biol Chem* 1990 Jun 25; 265 (18): 10479-83.
 74. Liu W, Song ZJ, Liang NC. Effects of genistein on aggregation and cytosolic free calcium in pig platelets. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1998 Nov; 19 (6): 540-2.
 75. Guerrero JA, Lozano ML, Castillo J, Benavente-García O, Vicente V, Rivera J. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *J Thromb Haemost* 2005 Feb; 3 (2): 369-76.

76. Iuliano L, Pratico D, Ghiselli A, Bonavita MS, Violi F. Super-oxide dismutase triggers activation of "primed" platelets. *Arch Biochem Biophys* 1991 Aug 15; 289 (1): 180-3.
77. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 2000 Jul-Aug; 16 (7-8): 716-8.
78. Leo R, Pratico D, Iuliano L, Pulcinelli FM, Ghiselli A, Pignatelli P y cols. Platelet activation by superoxide anion and hydroxyl radicals intrinsically generated by platelets that had undergone anoxia and then reoxygenated. *Circulation* 1997 Feb 18; 95 (4): 885-91.
79. Freedman JE. Oxidative stress and platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 Mar; 28 (3): s11-6.
80. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Violi F. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation. *Blood* 1998 Jan 15; 91 (2): 484-90.
81. Kampkötter A, Chovolou Y, Kulawik A, Rohrdanz E, Weber N, Proksch P y cols. Isoflavone daidzein possesses no antioxidant activities in cell-free assays but induces the antioxidant enzyme catalase. *Nutr Res* 2008 Sep; 28 (9): 620-8.
82. Rufer CE, Kulling SE. Antioxidant activity of isoflavones and their major metabolites using different in vitro assays. *J Agric Food Chem* 2006 Apr 19; 54 (8): 2926-31.
83. Hirota A, Inaba M, Chen YC, Abe N, Taki S, Yano M y cols. Isolation of 8-hydroxyglycitein and 6-hydroxydaidzein from soybean miso. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004 Jun; 68 (6): 1372-4.
84. Goto H, Terao Y, Akai S. Synthesis of various kinds of isoflavones, isoflavanes, and biphenyl-ketones and their 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical-scavenging activities. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2009 Apr; 57 (4): 346-60.
85. Kampkötter A, Wiegand C, Timpel C, Rohrdanz E, Chovolou Y, Kahl R y cols. Increased expression of catalase in human hepatoma cells by the soy isoflavone, daidzein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008 May; 102 (5): 437-42.
86. Dorn GW, 2nd, Liel N, Trask JL, Mais DE, Assey ME, Halushka PV. Increased platelet thromboxane A2/prostaglandin H2 receptors in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990 Jan; 81 (1): 212-8.
87. Navarro-Nunez L, Lozano ML, Palomo M, Martinez C, Vicente V, Castillo J y cols. Apigenin inhibits platelet adhesion and thrombus formation and synergizes with aspirin in the suppression of the arachidonic acid pathway. *J Agric Food Chem* 2008 May 14; 56 (9): 2970-6.
88. Huang JS, Ramamurthy SK, Lin X, Le Breton GC. Cell signalling through thromboxane A2 receptors. *Cell Signal* 2004 May; 16 (5): 521-33.
89. Garrido A. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturnitas* 2006; 54: 270-6.
90. Jackson RL, Greiwe JS, Schwen RJ. Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor beta agonist. *Nutr Rev* 2011 Aug; 69 (8): 432-48.
91. Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, Castellani D y cols. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005 May; 81 (5): 1072-9.
92. Watanabe S, Yamaguchi M, Sobue T, Takahashi T, Miura T, Arai Y y cols. Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (kinako). *J Nutr* 1998 Oct; 128 (10): 1710-5.
93. Arai Y, Uehara M, Sato Y, Kimira M, Eboshida A, Adlercreutz H y cols. Comparison of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol* 2000 Mar; 10 (2): 127-35.
94. Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005 Mar; 230 (3): 155-70.
95. Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS y cols. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg Med Chem* 2004 Mar 15; 12 (6): 1559-67.
96. Vafeiadou K, Hall WL, Williams CM. Does genotype and equol-production status affect response to isoflavones? Data from a pan-European study on the effects of isoflavones on cardiovascular risk markers in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006 Feb; 65 (1): 106-15.
97. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF y cols. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002 Dec 30; 113 (Supl. 9B): 71S-88S.
98. Harkness LS, Fiedler K, Sehgal AR, Oravec D, Lerner E. Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2004 Nov; 13 (9): 1000-7.
99. Kang HB, Zhang YF, Yang JD, Lu KL. Study on soy isoflavone consumption and risk of breast cancer and survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13 (3): 995-8.
100. Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Phipps WR, Kurzer MS. Premenopausal equol excretors show plasma hormone profiles associated with lowered risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Jun; 9 (6): 581-6.
101. Villa P, Costantini B, Suriano R, Perri C, Macri F, Ricciardi L y cols. The differential effect of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women: relationship with the metabolic status. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Feb; 94 (2): 552-8.
102. Vupadhyayula PM, Gallagher JC, Templin T, Logsdon SM, Smith LM. Effects of soy protein isolate on bone mineral density and physical performance indices in postmenopausal women—a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2009 Mar-Apr; 16 (2): 320-8.
103. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR y cols. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2000 Aug; 72 (2): 395-400.
104. Setchell KD, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS y cols. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical dietary intakes. *J Nutr* 2003 Apr; 133 (4): 1027-35.
105. Ahn-Jarvis J, Clinton SK, Riedl KM, Vodovotz Y, Schwartz SJ. Impact of food matrix on isoflavone metabolism and cardiovascular biomarkers in adults with hypercholesterolemia. *Food Funct* 2012 Oct; 3 (10): 1051-8.
106. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F y cols. Effect of a nutritional supplementation on bone health in Chilean elderly subjects with femoral osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2006 Jun; 25 (3): 170-7.
107. Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M y cols. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism* 2006 Apr; 55 (4): 423-33.
108. Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A y cols. Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009 Jul; 90 (1): 234-42.
109. Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008 Mar; 87 (3): 761-70.
110. van der Schouw YT, Kreijkamp-Kaspers S, Peeters PH, Keinan-Boker L, Rimm EB, Grobbee DE. Prospective study on usual dietary phytoestrogen intake and cardiovascular disease risk in Western women. *Circulation* 2005 Feb 1; 111 (4): 465-71.
111. Pan A, Franco OH, Ye J, Demark-Wahnefried W, Ye X, Yu Z y cols. Soy protein intake has sex-specific effects on the risk of

- metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *J Nutr* 2008 Dec; 138 (12): 2413-21.
112. Pusparini, Dharma R, Suyatna FD, Mansyur M, Hidajat A. Effect of soy isoflavone supplementation on vascular endothelial function and oxidative stress in postmenopausal women: a community randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22 (3): 357-64.
 113. Saphamrer R, Visavarungroj N, Suttajit M. Effects of dietary traditional fermented soybean on reproductive hormones, lipids, and glucose among postmenopausal women in northern Thailand. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22 (2): 222-8.
 114. Yang G, Shu XO, Chow WH, Zhang X, Li HL, Ji BT y cols. Soy food intake and risk of lung cancer: evidence from the Shanghai Women's Health Study and a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012 Nov 15; 176 (10): 846-55.
 115. Zhang X, Gao YT, Yang G, Li H, Cai Q, Xiang YB y cols. Urinary isoflavonoids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2012 Oct; 41 (5): 1367-75.
 116. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML y cols. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2012 Jul; 96 (1): 123-32.
 117. Gold EB, Leung K, Crawford SL, Huang MH, Waetjen LE, Greendale GA. Phytoestrogen and fiber intakes in relation to incident vasomotor symptoms: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2013 Mar; 20 (3): 305-14.
 118. García-Martín A, Avilés-Pérez M, Quesada M, Giménez J. Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasonicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 3 (4): 141-6.
 119. Lopes de Sousa R, Gouveia R, Formiga M, Soares E, Ribeiro de Moraes J. Ensaio clínico placebo-controlado com isoflavonas da soja para sintomas depressivos em mulheres no climatério. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28 (2): 91-100.
 120. Borges A, Salazar V. Efecto de las Isoflavonas de soya en el control de los síntomas perimenopáusicos. *Med Interna* 2008; 25 (2): 111-27.
 121. Chan SG, Ho SC, Kreiger N, Darlington G, So KF, Chong PY. Dietary sources and determinants of soy isoflavone intake among midlife Chinese Women in Hong Kong. *J Nutr* 2007 Nov; 137 (11): 2451-5.
 122. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Jan; 125 (2): 315-23.
 123. Maskarinec G. The human mammary gland as a target for isoflavones: how does the relation vary in individuals with different ethnicity? *Planta Med* 2013 May; 79 (7): 554-61.
 124. Wu SH, Shu XO, Chow WH, Xiang YB, Zhang X, Li HL y cols. Soy food intake and circulating levels of inflammatory markers in Chinese women. *J Acad Nutr Diet* 2012 Jul; 112 (7): 996-1004, e1-4.
 125. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW y cols. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jul 7; 292 (1): 65-74.
 126. Crouse JR, 3rd, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolsins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999 Sep 27; 159 (17): 2070-6.
 127. Ahn-Jarvis JH, Riedl KM, Schwartz SJ, Vodovotz Y. Design and selection of soy breads used for evaluating isoflavone bioavailability in clinical trials. *J Agric Food Chem* 2013 Mar 27; 61 (12): 3111-20.
 128. Tousen Y, Uehara M, Abe F, Kimira Y, Ishimi Y. Effects of short-term fructooligosaccharide intake on equol production in Japanese postmenopausal women consuming soy isoflavone supplements: a pilot study. *Nutr J* 2013; 12: 127.
 129. Wong WW, Taylor AA, Smith EO, Barnes S, Hachey DL. Effect of soy isoflavone supplementation on nitric oxide metabolism and blood pressure in menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2012 Jun; 95 (6): 1487-94.
 130. Hodis HN, Mack WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J y cols. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke* 2011 Nov; 42 (11): 3168-75.
 131. César I, Castro F, Duarte C. Determinação de daidzeína, genisteína e gliciteína em cápsulas de isoflavonas por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). *Rev Bras Farmacogn* 2007; 17 (4): 616-25.
 132. Watanabe S, Uesugi S, Kikuchi Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. *Biomed Pharmacother* 2002 Aug; 56 (6): 302-12.



Original / *Obesidad*

Sodium intake may promote weight gain; results of the FANPE study in a representative sample of the adult Spanish population

Beatriz Navia^{1,2}, Aránzazu Aparicio^{1,2}, José Miguel Perea^{2,3}, Napoleon Pérez-Farinós⁴, Carmen Villar-Villalba⁴, Estefania Labrado⁴ and Rosa María Ortega^{1,2}

¹Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España. ²UCM Research Group VALORNUT (920030). ³Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid. España. ⁴Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España.

Abstract

Introduction: Recent studies have indicated that diets rich in sodium may predispose to the development of obesity, either directly, or be associated with the consumption of foods that promote weight gain.

Objective: The aims of this study were to analyze the association between urinary sodium and the presence of excess of weight. Additionally, the study investigated the relationships between salt intake and dietary habits, as a high salt intake may be associated with inadequate eating habits and a high incidence of obesity.

Methods: This study involved 418 adults (196 men and 222 women) aged 18 to 60 years old. Weight, height and waist circumference were measured, and we calculated, BMI and waist/height ratio. Dietary intake was estimated using a "24 h recalls", for two consecutive days, and sodium content was determined from 24 h urine sample.

Results: The 34.4% of the population had overweight and 13.6% had obesity. A positive association was seen between BMI and urinary sodium concentration. Urine sodium values were also positively associated with others adiposity indicators such as waist circumference and waist/height ratio. Body weight, BMI, waist circumference, and waist/height ratio were higher in the group of individuals with a urinary sodium excretion ≥ 154 mmol/l (Percentile 50) (P50). Additionally, individuals placed in this group presented a higher caloric intake and total food intake, in particular, more meat, processed food and snacks. Adjusting by energy intake, a higher sodium intake was a risk factor of being overweight or obese (OR = 1.0041, IC 95% 1.0015-1.0067, $p < 0.01$).

Conclusions: Salt intake was associated with obesity; since people with higher sodium intake consumed more energy and presented worse eating habits. Additionally, sodium intake itself appears to be related to obesity.

(Nutr Hosp. 2014;29:1283-1289)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7361

Key words: *Sodium. Obesity. Overweight. Adults.*

Correspondencia: Beatriz Navia Lombán.
Departamento de Nutrición.
Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid.
28040 Madrid.
E-mail: bnavialo@ucm.es

Recibido: 18-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

LA INGESTA DE SODIO PUEDE FAVORECER EL INCREMENTO DE PESO; RESULTADOS DEL ESTUDIO FANPE REALIZADO EN UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE ADULTOS ESPAÑOLES

Resumen

Introducción: Estudios recientes, han señalado que las dietas ricas en sodio podrían predisponer a la aparición de obesidad, ya sea de forma directa, o por estar asociadas con el consumo de alimentos que favorecen el aumento de peso.

Objetivo: El objeto de este estudio fue analizar la asociación entre sodio urinario y presencia de sobrepeso y obesidad, en una muestra representativa de adultos españoles, así como conocer si el mayor consumo de sal, se asocia con unos peores hábitos alimentarios y con una mayor ingesta de alimentos, que puedan predisponer a la aparición de la misma.

Métodos: Se ha estudiado un grupo de 418 adultos (196 hombres y 222 mujeres) de 18 a 60 años de edad. Se recogieron datos de peso, talla, circunferencia de cintura y se calculó, a partir de ellos, el IMC y el índice cintura/talla. Con el fin de conocer el consumo de alimentos, se aplicó un "Recuerdo de 24 horas" durante dos días consecutivos y se determinó el sodio en orina de 24 horas.

Resultados: Un 34,4% de la población presentó sobrepeso y un 13,6% obesidad. Se observó una asociación positiva entre el IMC y la excreción urinaria de sodio. Los valores de sodio en orina también se relacionaron de forma directa con otros parámetros indicadores de adiposidad, como la circunferencia de la cintura o la relación cintura/talla. Tanto el peso, como el IMC, la circunferencia de la cintura y la relación cintura/talla, fueron mayores en el grupo con una excreción urinaria de sodio ≥ 154 mmol/l (Percentil 50) (P50). Además, las personas con una mayor eliminación urinaria de sodio presentaron una mayor ingesta calórica y un mayor consumo de alimentos totales y, en concreto, de carnes, precocinados y aperitivos. Tras ajustar por la ingesta de energía, la mayor ingesta de sodio resultó ser un factor de riesgo de tener un IMC más alto (OR = 1.0041, IC 95% 1.0015-1.0067, $p < 0,01$).

Conclusiones: La ingesta de sal estuvo asociada con la presencia de obesidad, ya que las personas con una mayor ingesta de sodio ingirieron más energía y presentaron peores hábitos alimentarios. Sin embargo, la ingesta de sodio por sí misma, también parece estar relacionada con el padecimiento de obesidad.

(Nutr Hosp. 2014;29:1283-1289)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7361

Palabras clave: *Sodio. Obesidad. Sobrepeso. Adults.*

Abreviaturas

IMC: Índice de masa corporal.

BMI: Body mass index.

WHO: World Health Organization.

NaE: Excreción urinaria de sodio; Urinary sodium excretion.

SD: Desviación estándar; Standard deviation.

Introduction

Obesity is considered as a mayor public health problem because of its high prevalence and the diseases associated to it, such as respiratory complications, cardiovascular disease, diabetes type 2, osteoarthritis, hypertension and some type of cancer¹.

Traditionally, obesity has been proposed as an energy imbalance; however, several authors have suggested that some environmental factors might alter the susceptibility of suffering it²⁻⁵. Recent studies have related salt intake and obesity that could increase the risk of suffering several diseases⁶⁻⁸. Although this possible association appears to be extremely complex^{9,10}, it could be possible that salt intake may promote the consumption of certain foods that facilitate weight gain⁴. Moreover, it could be possible that people with excess of weight make worse food choices, especially those foods with high contain of sodium and this situation could enhanced the higher sodium intake in weight gain and eating habits that promote weight gain with increased sodium intake. However, there are few studies that relate salt intake to overweight and obesity, or to food consumption.

Therefore, the aim of the present study was to determine the possible association between urinary sodium excretion (as a biomarker of salt intake) and presence of overweight and obesity in a representative sample of Spanish adults. The study also analyzed the relationship between salt intake and dietary habits and caloric intake.

Methods

Study subjects

The cross-sectional study included 196 men and 222 women (total 418) aged 18-60 years (36.4 ± 11.8), selected as a representative sample of the Spanish young and middle-aged adult population. All data were collected between January and September 2009.

The simple size was planned, taking into account data provided by the Spanish Intersalt Study¹¹, to be representative for each sex, assuming a dropout rate of 25%. The initial sample size required was set at 406 participants. Sampling was performed in fifteen randomly selected provinces (selected with the proviso that the great majority of Spain's autonomous regions

be included), including the capital city of each province and a semi-urban/rural city (randomly chosen). The total number of sampling points was therefore 30. In each sampling point, participants were divided into six subgroups, taking into account their sex (male/female) and age (18-30, 31-44 and 45-60 years).

Individuals with a diagnosis of diabetes mellitus, hypertension or renal disease, or who had been prescribed diuretics, were excluded. All select participants were healthy and lived in their own homes; neither hospitalised people nor those living in institutions were included in the present study.

Participants were randomly selected among the residents of each population and were invited to take part in the study via telephone (or in person in some of the rural areas). When a participant was excluded at any site, or when participation was declined, another person of the same sex and age group was contacted. Of the 1,835 people spoken to, 492 (26.8%) accepted the invitation to be included in the study. Of these, seventy-four were excluded. The final study sample therefore consisted of 418 participants (53.6% women; 22.8% of the original contacted sample).

The present study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures were approved by the Human Research Review Committee of the Pharmacy Faculty (Complutense University of Madrid, Spain). Written informed consent was obtained from all subjects.

Health variables

Information was collected from all participants on health problems, and on the consumption of medications (data required to determine whether the participants met the inclusion criteria), supplements and manufactured dietary foods.

Anthropometric survey

All data were collected following norms set out by the WHO¹². Weight and height were determined using a digital electronic balance (Seca Alpha, GmbH & Co., Igny, France; range 0.1-150 kg, precision 100 g) and a Harpende digital stadiometer (Pflüger, Carlstadt, NJ, USA; range 70-205 cm, precision 1 mm), respectively. For both measurements, participants were barefoot and wore only underwear. The body mass index (BMI; kg/m²) was then calculated.

Waist circumference was determined using a tape (Holtain Ltd., Dyfed, UK; range 0-150 cm, precision 1 mm). This measurement was made with the person stood comfortably with his/her weight evenly distributed on both feet. The measurement was taken midway between the inferior margin of the last rib and the crest of the ileum in a horizontal plane. For the hip measurement the subjects stood erect with the arms at the sides

and feet together. The measurement sat at the side of the subject so that the level of maximum extension of the buttocks could be seen, and placed the tape measure around the buttocks in a horizontal plane. In both cases, the tape did not compress the soft tissues. The waist/height ratio was then calculated.

Dietary survey

A “24 h recall” questionnaire was used to register all intakes for two consecutive days¹³. Each of the subjects was asked about their consumption of food and drinks at each main meal or between meals, as well as the trademark or the type of food and the portion sizes consumed. Subjects were instructed to record the weights consumed if possible, and household measurements (spoonfuls, cups, etc) if not. They should also indicate the portion size consumed (small, medium or large) and if the foods listed were taken raw or cooked, with or without bone, with or without skin, etc.

The energy and nutrient contents of the ingested foods were then calculated using the Food Composition Tables of the Department of Nutrition, Complutense University of Madrid¹⁴. DIAL software (Alce Ingeniería) was used to process all data¹⁵.

Theoretical energy expenditure was established using equations proposed by the WHO (1985), multiplied by the activity ratio^{16,17}. To validate the results of the dietetic study energy intake was compared to the theoretical expenditure. The percentage of discrepancy between energy expenditure and the sum the measured and declared intake was determined using the following formula: (theoretical energy expenditure-energy intake) × 100/theoretical energy expenditure^{16,18}.

A negative value indicates the component involving the declared energy intake to be greater than that of the theoretical energy expenditure (probable over-reporting), while a positive value indicates it to be lower than that of the theoretical energy expenditure (probable under-reporting)^{16,18}.

Physical activity

Participants completed a questionnaire on their usual physical activity¹⁷. This information was used to calculate estimated energy expenditure. Participants indicated the length of time spent sleeping, eating, playing sports, etc. during working days and weekends. An activity coefficient was established for each participant by multiplying the time spent in each activity by established coefficients^{16,17} –1 for sleeping and resting, 1.5 for very light activities (those that can be done sitting or standing up such as ironing, typing or painting), 2.5 for light activities (e.g. walking), 5 for moderate activities (e.g. playing tennis, skiing and dancing) and 7 for intensive activities (e.g. cutting down trees and playing basketball) – and then dividing them by 24 h.

This data provided two coefficients, one for weekdays and one for weekends. The weekday coefficient was multiplied by 6, the coefficient for Sunday was then added to this and the total was divided by 7. This provided a final activity coefficient for each participant, which was multiplied by the baseline expenditure^{16,17} to provide the theoretical energy expenditure for each participant.

Urine testing

Urinary sodium excretion (NaE) was quantified using an indirect potentiometer with selective solid membranes for this ion, connected to an Olympus AU 5400 autoanalyser (Mishima, Japan)¹⁹ (CV = 1.0%). Percentile 50 of 24 h NaE were calculated: NaE (mmol/L) P50 = 154 nmol/L.

The details about the interviews and the phases in the application of questionnaires and methods have been published previously²⁰.

Statistical analysis

Means and standard deviations were calculated for all variables (Mean ± SD) and the normality of the data was checked. To analyze the intergroup differences was applied Student’s t test (or the Mann–Whitney test if the distribution of results was not homogeneous). To eliminate the influence of some variable such as sex and age, we used analysis of covariance (ANCOVA). To establish the association between two variables Pearson’s correlation was used. Relationships between variables were examined by multiple linear regressions, controlling for potential confounders (sex, age, etc.). To compare qualitative variables χ^2 test was used. Comparisons between proportions were made using an approximation of the binomial distribution to the normal distribution, employing continuity correction.

All calculations were executed using R SIGMA BABEL Software (Horus Hardward, Madrid, Spain). The significance was set at $p < 0.05$.

Results

The individual characteristics (personal, anthropometric, sanitary data and urinary sodium concentration) are shown in table I. The weight, height, BMI, waist circumference and waist/height ratio were significantly higher in men than in women, as well as the values of urinary sodium concentration values. The 34.4% of the participants were classified as overweight and 13.6% as obese, with a higher percentage of overweight men than women ($p < 0.001$). No differences were found between the activity coefficient of males and females.

Table I
Personal, anthropometric and sanitary characteristics of the study population according to sex (Mean ± SD)

	Total	Men	Women
n	418	196	222
Age (years)	36.4 ± 11.8	36.2 ± 11.7	36.6 ± 11.9
Weight (kg)	71.8 ± 14.8	81.2 ± 13.1***	63.6 ± 10.9***
Height (cm)	168.0 ± 9.9	175.6 ± 7.4***	161.4 ± 6.6***
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 4.1	26.4 ± 4.1***	24.4 ± 4.0***
Overweight (%)	34.4	44.4***	25.7***
Obese (%)	13.6	16.3	11.3
Waist circumference (cm)	85.9 ± 13.3	92.4 ± 11.7***	80.2 ± 12.0***
Waist/Height ratio	0.51 ± 0.08	0.53 ± 0.07***	0.50 ± 0.08***
Physical activity coefficient	1.62 ± 0.18	1.62 ± 0.16	1.63 ± 0.19
NaE 24 h (mmol/L)	168.0 ± 78.6	196.3 ± 81.8***	142.9 ± 66.4***

NaE: urinary sodium excretion.

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

According to the NaE (\geq P50 NaE (154 mmol/L) or < P50 NaE), and after controlling for sex, those subjects in the NaE \geq P50 group had higher weight, BMI, waist circumference and waist/height ratio values, and a higher percentage of obese, (table II) than those in the NaE < P50 group. A positive association was seen between BMI and urinary sodium excretion ($\beta = 0.0082 \pm 0.0024$; $p < 0.001$) ($R^2 = 0.2799$; $p < 0.001$) (data adjusted by sex and age). Likewise, after controlling for sex and age, urinary sodium values also correlated with other anthropometric indicators of adiposity such as waist circumference ($\beta = 1.11 \pm 0.34$; $p < 0.001$) ($R^2 = 0.3696$, $p < 0.001$) and the waist/height ratio ($\beta = 137.4 \pm 57.4$; $p < 0.05$) ($R^2 = 0.1267$, $p < 0.001$).

Those subjects in the NaE \geq P50 group had a higher energy intakes ($p < 0.001$) and ingested a higher amount of food ($p < 0.05$) than those in the NaE < P50 group. Additionally, meat ($p < 0.05$), processed food ($p < 0.05$) and snacks ($p < 0.05$) intake was higher in the individuals placed in the NaE \geq P50 group (table III). Bever-

ages consumption also was significantly higher ($p < 0.01$) in those persons with higher urinary sodium excretion (NaE \geq P50). High sodium intake was also associated with higher BMI (OR=1.0041, IC 95% 1.0015-1.0067, $p < 0.01$) (data adjusted by energy intake), keeping the differences in the food consumption mentioned above.

Discussion

The percentages of overweight and obesity found in this study (34.4% and 13.6% respectively) were lower than compared with the percentages observed in USA (66.3% and 32.2%), UK (61.0% and 22.7%), Australia (49.0% and 16.4%) and Canada (48.2% and 14.9%). However, these percentages were higher than those observed in Japan (23.2% and 3.10%), China (18.9% and 2.9%) and Indonesia (13.4 and 2.4%)²¹.

The measurement of 24 h urinary sodium excretion is considered the 'gold standard' method for measuring so-

Table II
Personal, anthropometric and sanitary characteristics of the study population according to urinary sodium excretion (NaE) (Mean ± SD)

	< P50 NaE	\geq P50 NaE
n	205	210
Men (%)	30.7***	62.9***
Women (%)	69.3***	37.1***
Age (years)	36.7 ± 12.2	36.2 ± 11.5
Weight (kg)	67.0 ± 13.1***	76.5 ± 15.0***
Height (cm)	165.0 ± 9.0*	170.9 ± 10.0*
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 3.8**	26.1 ± 4.3**
Overweight (%)	32.7	35.7
Obese (%)	8.8**	18.6**
Waist circumference (cm)	82.6 ± 12.5 NP	89.1 ± 13.3 NP
Waist/Height ratio	0.50 ± 0.07 NP	0.52 ± 0.08 NP
Physical activity coefficient	1.62 ± 0.19	1.63 ± 0.17
NaE 24 h (mmol/L)	105.3 ± 31.6***	229.2 ± 60.5***

NaE: urinary sodium excretion

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001, NP: not parallel. Data adjusted by sex.

Table III
Dietary data and food consumption according to urinary sodium excretion (NaE) (Mean ± SD)

	< P50 NaE	≥ P50 NaE
Energy (kJ/day)	10103 ± 1812***	11547 ± 2014***
Under-reporting (kJ/day)	1483 ± 2858	1907 ± 2798
Under-reporting (%)	13.1 ± 27.9	15.4 ± 22.8
Food consumption (g/day)	2180 ± 730.8*	2447 ± 911.9**a
Cereals	162.4 ± 80.3	183.5 ± 92.3
Legumes	22.3 ± 51.1	24.1 ± 51.1
Vegetables	274.0 ± 169.6	297.4 ± 163.9
Fruits	264.8 ± 232.3	248.6 ± 216.1
Dairy products	366.4 ± 228.7	352.8 ± 170.8
Meats	143.6 ± 93.5*	181.5 ± 119.6**a
Fish	84.4 ± 88.1	91.8 ± 101.6
Eggs	26.8 ± 31.9	28.7 ± 28.8
Sugars	22.6 ± 35.8	22.5 ± 34.8
Fats and oils	34.1 ± 17.3	36.4 ± 15.3
Beverages	748.6 ± 583.2**	930.0 ± 765.1***a
Precooked	15.4 ± 44.9*	30.2 ± 87.0**a
Snacks	5.8 ± 14.1*	9.8 ± 20.1**a
Sauces	9.8 ± 12.3	10.0 ± 12.0
Others	0.42 ± 4.10	0.09 ± 1.04

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001. Data adjusted by sex.

a Significant differences between groups adjusting for energy intake and sex.

dium intakes in population surveys because of the problems of underestimation of sodium intakes based on dietary surveys in most studies²²⁻²⁴. The mean 24 h urinary sodium excretion recorded in the present study was similar to that recorded by other authors in similar groups both Spanish¹¹ and other countries^{25,26}. Interestingly urinary sodium concentrations were higher in males than in females (table I). Similarly, high urinary sodium excretion has been observed in men have been reported by other authors, probably due to a higher food intake by the male individuals compared to female^{7,24,25}, characteristic that was also observed in the present study (male food intake: 2493.0 ± 912.2 g/day vs female food intake: 2153.3 ± 730 g/day, p < 0.001). In consequence, the male individuals had a higher sodium intake.

Several studies have found no association between urinary sodium excretion and different anthropometric indexes of adiposity. However, the results of the Olivetti Heart Study⁸ showed that urinary sodium excretion was significantly higher in participants with overweight or obesity than those with normal weight. Accordingly, in the present study, and after adjusting by sex, it was observed that individuals with BMI values indicative of obesity had a higher urinary sodium excretion (205.8 ± 84.5 mmol/L) than those classified as overweight (169.5 ± 78.5 mmol/L) and normoweight (157.0 ± 74.2 mmol/L). It was also found that urinary sodium excretion was a predictor factor of BMI. Specifically, the amount of sodium excreted in urine was about 30% higher in obese people than in normoweight individuals. Assuming that the urinary sodium excretion comes from the diet (168.0 ± 78.6 mmol/day), this excretion would correspond to a mean

salt intake of 9.8 ± 4.6 g/day in the total population and 9.2 ± 4.3, 9.9 ± 4.6 and 12.0 ± 4.9 g/day in people with normoweight, overweight and obese individuals (p < 0.01, data adjusted for sex). This means that 82.5% of normoweight subjects, 87.6% overweight and 100% of obese had sodium intakes above 5 g/day (maximum recommended)²⁷.

It was also observed a positive association between urinary sodium excretion values and waist circumference or waist/height ratio, which is in agreement with those obtained by Hoffman and Cubeddu⁷, who in a sample of 766 adults found an association between several parameters related to obesity, such as body weight, BMI and waist circumference, with urinary sodium excretion values. Moreover, our results agrees with the findings of Venezia et al.⁸, who observed that the urinary sodium excretion was positively related with BMI and with the arm circumference, the waist circumference. This correlation was not observed with the triceps and subscapular skinfolds.

In our study, those subjects with a NaE ≥ P50 had higher weight, BMI, waist circumference and the waist/height ratio values and a higher percentage of obese (table II) than those with a NaE < P50. No significant differences were seen in physical activity coefficient between groups (table II). This results are in agreement with the findings of Hu et al.²⁸, who in their study performed in Finland, reported that people in the largest quintile of urinary sodium excretion were more obese, more hypertensive, and had a higher risk of diabetes type 2 than those in the lower quintiles.

Interestingly, it has been suggested that a high sodium intake is associated with obesity and several hy-

potheses have been stated. In several animal studies, the intake of monosodium glutamate (glutamic acid sodium salt, commonly used as an additive) has been related to overweight and obesity. Monosodium glutamate can alter the mechanisms regulating fat metabolism, leading to the appearance of this pathology²⁹. In fact, in a study by He et al.⁹ in a group of 752 Chinese subjects (40-59 years) revealed that, after adjust by physical activity and energy intake, monosodium glutamate intake was positively associated with BMI. These results may point salt intake as the possible cause of obesity.

Another hypothesis proposed to explain the relationship between sodium intake and obesity is one that indicates that salty foods could be considered addictive substances which stimulate opioid receptors in the brain and the pleasure center. Moreover, this theory also suggests that when these receptors are not stimulated increases preference, desire or appetite for salty foods. Furthermore, it also proposes that the consumption of salty foods every day produces an addiction to these foods, producing an increase in food consumption (tolerance to opiates), increased caloric intake, overweight, lifestyle sedentary, obesity and related diseases¹⁰. Therefore, obesity would not be caused by salt intake itself, but by the predisposition that high salt intake generates, promoting the ingestion of less healthy and more palatable foods, and increasing energy intake, which possibly will increase body weight¹⁰. In addition, several studies that indicate that low sodium diets are considered as unpalatable³⁰, reducing food intake. Some studies have indicated that that low sodium diets in rats increased plasma angiotensin II concentrations^{31,32}, peptide that has the ability of reduce food intake when administered systemically and intra-cerebroventricular^{33,34}.

In this respect, in our study, we observed that those subjects in the NaE \geq P50 group had higher energy intakes than those in the NaE < P50 group (table III), but no significant differences in the physical activity coefficient between groups were seen (table II).

The relationship between salt intake and beverages consumption has been widely reported in both observational epidemiological studies and clinical trials^{35,36}, where diets high in sodium were associated with fluid intakes^{37,38}. In fact, it has been estimated that reducing salt intake from 10 g/day to 5 g/day (maximum recommended)²⁷ could reduce fluid intake by 350 mL/day³⁶. In the present study, water intake was significantly higher in subjects in the NaE \geq P50 group (1,849 \pm 810.1 mL/day) than in those in the NaE < P50 group (1643 \pm 653.5 mL/day) ($p < 0.01$). However, after adjusting by sex, it was seen that these differences were caused by the increase water intake observed in male participants (males: 1869 \pm 816.2 mL/day; females: 1629 \pm 655.0 mL/day; $p < 0.01$). In contrast, those individuals in the NaE \geq P50 group consumed greater amount of beverages (table III), group that includes beverages other than water, such as soda, commercial fruit juices, and alco-

holic drinks¹⁴. This high intake of beverages other than water has been widely reported^{4,9,36} and may also contribute to the increase of body weight.

The higher food consumption observed in the group of people with higher salt intakes (\geq P50) ingested more snacks and more processed food, which normally have a high salt and calorie contain¹⁴. Therefore, it was not strange to place these individuals in the high sodium excretion group and found more obese individuals within this group.

Moreover, several studies have found association between meat consumption and different measures of adiposity in adults, such as BMI and waist circumference and the presence of obesity and central obesity and might be associated with the high calorie contain of meat³⁹. Similarly, the present study shoed a positive relationship between urinary sodium excretion and waist circumference, BMI and percentage of obese individuals ($\beta = 0.0179 \pm 0.077$, $p < 0.05$), data adjusted by sex, age, under-reporting of energy intake and weight ($R^2 = 0.2153$, $p < 0.001$). In addition, an inverse association between meat and fruit consumption was observed ($r = -0.1187$, $p < 0.05$). Previous studies have observed how high meat intakes could displace vegetable and fruit consumption, increasing the chances of following a caloric unbalanced diet⁴⁰.

In the present study, salt intake was associated with the presence of obesity, possibly because people with higher sodium intake have a higher caloric intake, food consumption and worse eating habits (eating more meat, snacks and others), and this association remained after adjusting for energy intake. It is possible therefore that people with a higher intake of salt to eat more, to make it the food more palatable and desirable and also that eating foods high in salt, being in turn, higher-calorie foods, especially processed, favors the development of obesity, but regardless of energy intake, the results obtained in this study suggest that taking more sodium, predisposes to obesity.

In this sense, it is necessary to design public health policies to reduce the sodium consumption and to improve their eating habits. These might include to engaging with the food industry to reduce the large amount of salt commonly included in processed foods. All this initiatives would have a positive effect on population health.

Acknowledgments

The present study was supported by the AECOSAN (Spanish Agency of Consumers Affairs, Food Safety and Nutrition, Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality, Spain) (Project 337/2008).

References

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical Report Series. Vol. 894. WHO: Geneva, Switzerland, 2000. pp. 1-253.

2. Cournot M, Ruidavets JB, Marquié JC, Esquirol Y, Baracat B, Ferrières J. Environmental factors associated with body mass index in a population of Southern France. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11 (4): 291-7.
3. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (2): 274-88.
4. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008; 51 (3): 629-34.
5. Vgontzas AN, Lin HM, Papaliaga M et al. Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (5): 801-9.
6. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (6): 905-15.
7. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19 (2): 123-8.
8. Venezia A, Barba G, Russo O et al. Dietary sodium intake in a sample of adult male population in southern Italy: results of the Olivetti Heart Study. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64 (5): 518-24.
9. He K, Zhao L, Daviglus ML et al. INTERMAP Cooperative Research Group. Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 6 (8): 1875-80.
10. Cocores JA, Gold MS. The Salted Food Addiction Hypothesis may explain overeating and the obesity epidemic. *Med Hypotheses* 2009; 73 (6): 892-9.
11. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-28.
12. World Health Organization. Methodology of Nutritional Surveillance. Physical Condition: Use and Interpretation of Anthropometric Data. Joint FAO/UNICEF/WHO Expert Consultation. Technical Report Series n°. 854. WHO: Geneva, 1995.
13. Ortega RM, Povea FI. Dietetic study. In: Requejo AM, Ortega RM (eds) *Nutriguía. Manual of Clinical Nutrition in Primary Care*. Editorial Complutense: Madrid, 2006. pp. 335-45.
14. Ortega RM, López-Sobaler AM, Requejo AM, Andrés P. Food composition. A basic tool for assessing nutritional status. Editorial Complutense: Madrid, 2010.
15. Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Aparicio A, Molinero LM: Programa DIAL para valoración de dietas y cálculos de alimentación. Departamento de Nutrición (UCM) y Alce Ingeniería, S.A. Madrid; 2004. <http://www.alceingenieria.net/nutricion.htm>. [Accessed 2010 December].
16. World Health Organization. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/ONU expert consultation. Technical report series 724. World Health Organization: Geneva, 1985, pp 71-80.
17. Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM. Activity questionnaire. In: Requejo AM, Ortega RM (eds). *Nutriguía. Manual of Clinical nutrition in Primary Care*. Editorial Complutense: Madrid, 2006. pp. 468.
18. Ortega RM, Requejo AM, Quintas ME, Sánchez-Quiles B, López-Sobaler AM, Andrés P. Estimated energy balance in female university students: differences with respect to body mass index and concern about body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (12): 1127-9.
19. Ng RH, Altaffer M, Ito R, Statland BE. The Technicon RA-1000 evaluated for measuring sodium, potassium, chloride, and carbon dioxide. *Clin Chem* 1985; 31: 435-8.
20. Ortega RM, López-Sobaler AM, Ballesteros JM et al. Estimation of salt intake by 24 h urinary sodium excretion in a representative sample of Spanish adults. *Br J Nutr* 2011; 105: 787-94.
21. Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on Epidemic of Obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38 (1): 57-9.
22. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: water, potassium, sodium chloride, and sulphate*. 1st ed. Washington DC: National Academy Press, 2004.
23. Cummins RO, Shaper AG, Walker M. Methodological problems with estimation salt intake. *Lancet* 1983; 5: 135-9.
24. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38 (3): 791-813.
25. Laatikainen T, Pietinen P, Valsta L, Sundvall J, Reinivuo H, Tuomilehto J. Sodium in the Finnish diet: 20-year trends in urinary sodium excretion among the adult population. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (8): 965-70.
26. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (6): 905-15.
27. World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series n° 916. WHO: Geneva, 2003.
28. Hu G, Jousilahti P, Peltonen M, Lindström J, Tuomilehto J. Urinary sodium and potassium excretion and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland. *Diabetologia* 2005; 48 (8): 1477-83.
29. Hermanussen M, Tresguerres JA. Does high glutamate intake cause obesity? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 965-8.
30. Fonseca-Alaniz MH, Brito LC, Borges-Silva CN, Takada J, Andreotti S, Lima FB. High Dietary Sodium Intake Increase White Adipose Tissue Mass and Plasma Leptin in Rats. *Obesity* 2007; 15 (9): 2200-8.
31. Coelho MS, Passadore MD, Gasparetti AL et al. High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 148-55.
32. Ingert C, Grima M, Coquard C, Barthelmebs M, Imbs J. Effects of dietary salt changes on renal-angiotensin system in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 995-1002.
33. English V, Cassis L. Facilitation of sympathetic neurotransmission contributes to angiotensin regulation of body weight. *J Neural Transm* 1999; 106: 631-44.
34. Porter JP, Potratz KR. Effect of intracerebroventricular angiotensin II on body weight and food intake in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R422-R428.
35. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, McGregor GA. Effect of salt intake on renal excretion of water in humans. *Hypertension* 2001; 38: 317-20.
36. Karppanen H, Mevaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49: 59-75.
37. Okamoto MM, Sumida DH, Carvalho CR et al. Changes in dietary sodium consumption modulate GLUT4 gene expression and early steps of insulin signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R779-R785.
38. Stricker EM, Hoffmann ML, Riccardi CJ, Smith JC. Increased water intake by rats maintained on high NaCl diet: analysis of ingestive behavior. *Physiol Behav* 2003; 79: 621-31.
39. Wang Y, Beydoun MA, Caballero B, Gary TL, Lawrence R. Trends and correlates in meat consumption patterns in the US adult population. *Public Health Nutr* 2010; 13 (9): 1333-45.
40. Leitzmann C. Vegetarian diets: what are the advantages? *Forum Nutr* 2005. pp. 147-56.



Original / *Obesidad*

Cardiovascular fitness in youth; association with obesity and metabolic abnormalities

Jaime Guixeres¹, Pau Redon, PhD¹, Javier Saiz, PhD¹, Julio Álvarez, MD^{2,3}, Maria Isabel Torró, MD^{2,3}, Laura Cantero³ and Empar Lurbe MD, PhD^{2,3}

¹Polytechnical University of Valencia, Spain. ²Pediatric Department, Consorcio Hospital General Universitario, University of Valencia, Valencia, Spain. ³CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Abstract

Therapies currently implemented for obesity are focused on nutritional aspects and on physical activity. In order to make physical activity a positive therapy instead of triggering disabilities it is relevant to accurately assess cardiovascular fitness.

Objective: To assess the cardiovascular fitness by measuring the peak oxygen consumption and to assess their relationship with classical cardiometabolic parameters.

Methods: A modified Balke protocol was applied to one hundred and twenty-six Caucasians (60% males), ranging between 9 and 16 years old, who underwent an assessment of obesity. The non-obese group consisted of healthy age and sex matched subjects who were invited to participate from the general population.

Results: Significant differences in consumption of oxygen peak between non-obese and obese individuals were observed. In contrast, no significant differences existed between the categories of obesity. Furthermore in obese subjects consumption of oxygen peak was inversely correlated with parameters of cardiometabolic risk, particularly insulin and HOMA index. In addition, two predictive equations of consumption of oxygen peak, with an R^2 of 0.74 and 0.84, respectively, have been developed.

Conclusion: The consumption of oxygen peak is a relevant clinical parameter that should be included in the routine clinical assessment of obese subjects. Therefore, it is crucial to make exercise tests more affordable which can be achieved by employing predictive equations.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1290-1297)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7383

Key words: *Cardiovascular fitness. Children and adolescents. Exercise test. Obesity. VO2 peak.*

Correspondence: Empar Lurbe.
Pediatric Department.
Consorcio Hospital General Universitario.
University of Valencia.
Avda. Tres Cruces, 2.
46014 Valencia, Spain.
E-mail: empar.lurbe@uv.es

Recibido: 26-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

ENTRENAMIENTO CARDIOVASCULAR EN LA JUVENTUD; ASOCIACIÓN CON OBESIDAD Y ANOMALÍAS METABÓLICAS

Resumen

Las terapias que se implantan actualmente para la obesidad se centran en los aspectos nutricionales y sobre la actividad física. Con el fin de hacer que la actividad física sea una terapia positiva en vez de un desencadenador de discapacidades, es relevante evaluar de forma precisa el entrenamiento cardiovascular.

Objetivo: evaluar el entrenamiento cardiovascular midiendo el consumo máximo de oxígeno y evaluar su relación con los parámetros cardiometabólicos clásicos.

Métodos: se aplicó el protocolo modificado de Balke a 126 individuos caucásicos (60 % de varones), con edades entre 9 y 16 años, que se sometieron a una evaluación de obesidad. El grupo de no obesos consistía de individuos sanos, de la población general, emparejados por edad y sexo y a los que se les invitó a participar.

Resultados: se observaron diferencias significativas en el consumo máximo de oxígeno entre los individuos obesos y no obesos. Por contra, no existían diferencias significativas entre las categorías de obesidad. Además, en los sujetos obesos, el consumo máximo de oxígeno se correlacionó de forma inversa con los parámetros de riesgo cardiometabólico, particularmente con la insulina y el índice HOMA. Además, se han desarrollado dos ecuaciones predictivas del consumo máximo de oxígeno con una R^2 de 0,74 y de 0,84, respectivamente.

Conclusión: el consumo máximo de oxígeno es un parámetro clínico relevante que debería incluirse en la evaluación clínica rutinaria de los sujetos obesos. Por lo tanto, es crucial hacer que las pruebas de esfuerzo sean más asequibles, que puedan alcanzarse empleando las ecuaciones predictivas.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1290-1297)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7383

Palabras clave: *Entrenamiento cardiovascular. Niños y adolescentes. Prueba de esfuerzo. Obesidad. VO2 máximo.*

Introduction

Over the last decades the prevalence of obesity in children and adolescents has increased worldwide¹. This fact not only affects health expectancy and quality of life but also Health Care programs. Most of the therapies currently implemented for obesity are focused on nutritional aspects and on physical activity. Regarding the latter, it is relevant to accurately assess the individual physical limitations in order to make physical activity a positive therapy instead of triggering disabilities.

In addition to physical limitations it is interesting to assess cardiovascular fitness (CVF), one of the most reliable markers of cardiovascular risk, which can help to individualize recommended programs of physical activity. Oxygen consumption (VO_2) is the single best indicator of cardiovascular fitness in either its maximal ($\text{VO}_2 \text{max}$) or submaximal form ($\text{VO}_2 \text{peak}$)²⁻⁵ during a physical exercise test. Furthermore, studies performed in adults⁶⁻¹¹ and recently in non-obese children^{12,13} have related this parameter with metabolic abnormalities, like insulin resistance, assessed by the homeostatic model assessment (HOMA) index, and life expectancy in adults. Consequently, it is a relevant clinical parameter that could be included in the routine assessment of obese subjects.

The evaluation of CVF requires a standardized exercise protocol, of which the most popular ones include cycling, climbing steps on running in a treadmill, coupled with a calorimeter to measure the O_2 consumption. Focusing on the treadmill exercise, or exercise test, the main protocols are: the Balke¹⁴, the Taylor¹⁵ and the Bruce¹⁶. Differences among them, which include speed and ramp inclination have resulted in some discrepancies. A second version of the Balke protocol was proposed by Marinov et al.¹⁷ focuses exclusively on the pediatric population, which is very susceptible to exercise modality and harshness. This new version, known as the modified Balke protocol, changes the ramp inclination twice as fast as the original. This contributes to shorter exercise duration and slightly higher $\text{VO}_2 \text{peak}$ values.

Even though these tests are apparently simple, they are time consuming and expensive mainly because costly equipment is required, treadmills and/or cycles and calorimeters. In an attempt to eliminate calorimeters, multiple studies¹⁸⁻²⁴ have analyzed the influence of different parameters on the $\text{VO}_2 \text{peak}$ value to build predictive tools. Despite the fact that the gold standard is the treadmill running test, it hasn't been until recently that such a protocol has been used in the obese pediatric population^{25,26} as well as a predictive empirical equation has been developed^{26,27}.

Considering the importance of $\text{VO}_2 \text{peak}$ in evaluating CVF and planning treatment for obesity, a better and easier assessment may report benefits. Therefore the objectives of the present study were: 1) To assess the CVF by measuring the $\text{VO}_2 \text{peak}$ parameter in non-

obese and obese pediatric populations using a modified version of the Balke protocol, 2) to analyze the relationship between $\text{VO}_2 \text{peak}$ and classical cardiometabolic parameters and 3) to develop predictive equations to calculate the $\text{VO}_2 \text{peak}$ with or without data from the treadmill test in order to make them more affordable and less uncomfortable.

Methods

One hundred and twenty-six Caucasians (60% males), ranging between 9 and 16 years old were enrolled from those who underwent an assessment of obesity in the Pediatric Department, Consorcio Hospital General, Valencia, Spain. Patients with secondary obesity syndromes and/or with acute illnesses were excluded from the study. The non-obese were healthy age and sex matched subjects who were invited to participate from the general population. The protocol was approved by the Ethical Committee of the Consorcio Hospital General of Valencia, and all of participants gave their assent and had written parental consent. In all participants, anthropometrics and treadmill tests were performed. Additionally, analytical data were obtained in the obese group.

Anthropometrics

Body weight ($\pm 0.1 \text{kg}$) and height ($\pm 0.1 \text{cm}$) were measured using a standard beam balance scale with the subjects wearing light indoor clothing, no shoes and employing a standardized wall-mounted height board. Afterwards each individual was classified as non-obese or obese (moderate or severe) based on BMI percentiles and BMI zScore. Both were calculated using the World Health Organization tables²⁸. The threshold values established were the following: non-obese individuals (BMI percentile $\leq 85^{\text{th}}$) and obese (BMI percentile $> 97^{\text{th}}$). Additionally, obese population was distinguished between moderate (zScore ≤ 3) and severe obese (zScore > 3).

Blood Pressure Measurement and Metabolic Assessment

Following the published recommendations of the European Society of Hypertension Guidelines²⁹ trained nurses measured the blood pressure (BP) and heart rate (HR) of each individual three times consecutively in the seated position, at five-minute intervals, using a mercury sphygmomanometer. Office BP was taken as the mean of three measurements. The subjects were classified as: hypertensive, high-normal or normotensive²⁹. In obese subjects metabolic assessment was performed under fasting conditions in the early morning. Peripheral blood samples were obtained to

determine: glucose³⁰, insulin³¹ and lipid profile. Afterwards, the homeostatic model assessment (HOMA) index was calculated by dividing the product of insulin (units/mL) and glucose (mmoles/L) by 22.5³².

Treadmill Test Protocol

The Balke protocol¹⁴ was used as baseline in the exercise test employed in the current study and afterwards slightly modified by: including an initial 3 min warm-up period, considering a constant speed of 4.8 km/h while increasing the slope by 1% each minute, from an initial 2° slope. Once a 15° slope is reached, this remains constant while the speed is increased in 0.3 km/h each minute. When a speed of 6.3 km/h has been reached, this remains constant until the subject reaches the stopping criterion. The reason for these modifications was to enhance a secure environment, avoiding running in steep slopes and taking subjects to exhaustion, especially for the youngest population for both moderate and severe obese individuals. Because children infrequently achieve a plateau in VO₂, the defining criterion for VO₂max, the peak, or highest, VO₂ during an exhaustive effort is accepted as the representation of maximal fitness in children. Children were considered to have achieved maximal effort when reaching or surpassing the 90% of the expected maximum theoretical heart rate (HRmax) depending on the age. In figure 1 both protocols are compared with respect to ramp inclination and speed.

While performing the test, besides the VO₂ peak, other parameters were continuously measured, like: the respiratory exchange ratio (RER), consumption of oxygen (VO₂), breath rate (BR) and heart rate (HR). The VO₂ peak, RER, VO₂ and BR were recorded using

the indirect calorimeter VO2000³³. The HR was measured with the Nuubo TIPS t-shirt³⁴.

Statistical analysis

The statistical analysis of the results was performed using the SPSS version 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A). The analyses performed were: 1) one-way ANOVA between the three groups in which the studied population was divided; 2) Bonferroni procedure, included in the one-way ANOVA analysis menu, to analyze the significance degree of key variables by pairwise comparison between the studied groups; 3) linear regression, using the ENTER procedure, to determine the empirical equations; and 4) correlation tests to determine the correlation of the VO₂ peak variable with cardiometabolic variables.

Results

Study Population

The general characteristics of the study population, grouped as non-obese or obese, moderate and severe are in table I. Age and sex distribution was not different among the three groups. By definition significant differences in weight, BMI and BMI z-score among the groups were determined by the Bonferroni procedure. Baseline systolic BP was significantly higher in the moderate obese subjects as compared to severe and non-obese due to 3 stage-one hypertensive individuals who were included in the study. In obese subjects mean values for cardiometabolic parameters were glucose (84.6 ± 7.3), insulin (10.6 ± 5.7), HOMA index (2.0 ± 1.5), triglycerides (103.4 ±

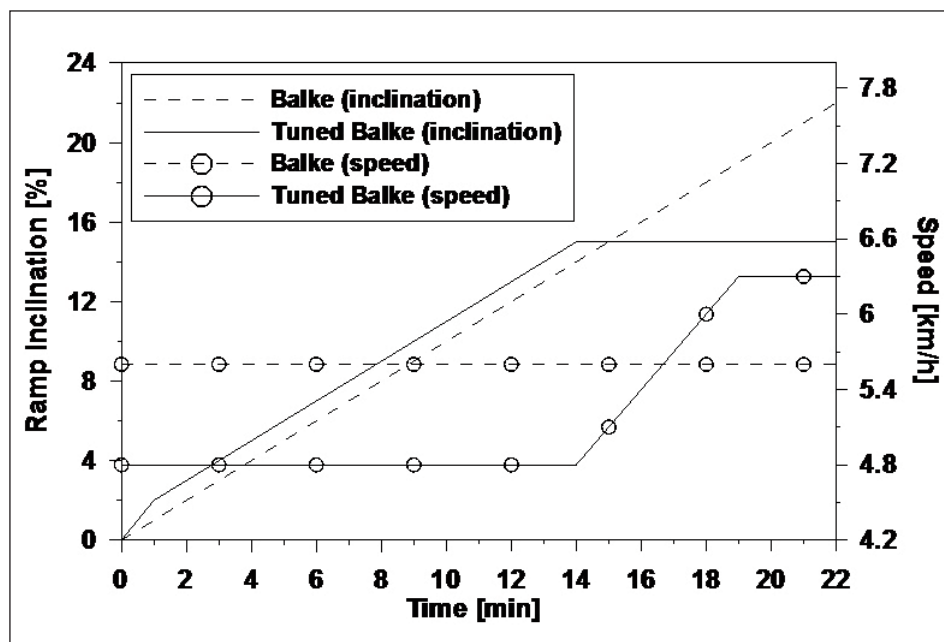


Fig. 1.—Comparison between the Balke protocol (broken lines) and the tuned Balke protocol (solid lines) used in the current research.

Table I
Summary of the key results of the exercise test performed in non-obese and obese children and adolescents

Parameters	Non-obese	Obese		p-value
		Moderate	Severe	
Number	43	38	45	
Sex female (%)	52	67	45	0.146
Age (yr)	11.3 ± 1.3	12.3 ± 1.6	12.0 ± 2.0	0.150
Range	9-15	9-16	9-15	
Weight (kg)	35.1 ± 10.1	65.9 ± 9.9 ^y	74.0 ± 16.6 ^y	0.000
Height (cm)	145.8 ± 9.7	156.2 ± 9.0 ^y	154.7 ± 10.5 ^y	0.000
BMI (kg/m ²)	15.8 ± 2.7	26.2 ± 2.6 ^y	29.0 ± 4.0 ^y	0.000
BMI z-Score	-1.03 ± 1.2	2.34 ± 0.09 ^y	2.92 ± 0.33 ^y	0.000
Exercise test				
VO ₂ peak (ml O ₂ /kg/min)	37.4 ± 5.6	25.9 ± 4.4 ^y	24.9 ± 5.7 ^y	0.000
HR peak (ppm)	188.4 ± 15.5	180.2 ± 5.4 ^y	182.6 ± 8.9 ^y	0.000
RER peak (VCO ₂ /VO ₂)	0.970 ± 0.06	0.976 ± 0.07	0.975 ± 0.07	0.962
Test duration (min)	17.6 ± 3.0	15.0 ± 4.0 ^y	11.9 ± 3.9 ^y	0.000
Baseline				
Systolic BP (mmHg)	101.5 ± 15.7	106.7 ± 11.2 ^y	105.9 ± 8.8 ^y	0.004
Diastolic BP (mmHg)	68.8 ± 7.5	63.7 ± 8.5 ^y	62.5 ± 7.0 ^y	0.000

Values are average ± standard deviation.

^ydepicts significance between non-obese and moderate and non-obese and severe obese.

44.3), total cholesterol (157.3 ± 31.9), and uric acid (4.2 ± 0.9). No differences existed between obese groups and no diabetic subjects were included.

Treadmill Test

The key parameters obtained from the exercise test are summarized in table I: VO₂ peak, HRmax, RER peak, test duration and BP values. The VO₂ peak, HRmax and test duration were significantly lower in obese subjects as compared to non-obese, although no differences were observed between the moderate and severe obese. No differences in RER peak were observed among the groups. Finally, only diastolic BP showed significant differences between non-obese and obese subjects after 10 minutes of recovery from the exercise test.

Relationship between VO₂ peak and anthropometric and cardiometabolic parameters

In the obese subjects, the relationship between VO₂ peak, anthropometric parameters, carbohydrate metabolism, and lipid profile was analyzed. Adjusted by age and sex, the VO₂ peak was inversely correlated with BMI and BMI zScore, as well as with insulin and HOMA index, see table II.

VO₂ peak Prediction

VO₂ peak prediction with baseline data

Based on age, sex, fat content and diastolic BP a predictive equation of VO₂ peak with a R² = 0.74 was

obtained (Equation 1). This equation can predict reasonably accurate the VO₂ peak without performing an exercise test.

$$(\text{VO}_2 \text{ peak})_{\text{pred}} = 22.306 + 3.883 \cdot (s) + 0.883 \cdot (a) - 0.479 \cdot (f) + 0.085 \cdot (d) \quad \text{Eq. 1}$$

where *s* is sex (0: female, 1: male), *a* is age in years, *f* is amount of fat in kg and *d* is the diastolic blood pressure during resting conditions in mmHg.

The individual predicted value of VO₂ peak was plotted against the values obtained with the calorimeter, figure 2.

VO₂ peak prediction with exercise test parameters

A second equation, Equation 2, capable of predicting the VO₂ peak with data from the exercise test was also calculated. This new equation, with a R² = 0.84 employs the same anthropometric data as the previous equation plus the test duration. As expected higher accuracy can be obtained if some relevant variable data of the exercise test is included in the equation. In figure 3 the results yielded by this equation were plotted against the ones measured by the calorimeter.

$$(\text{VO}_2 \text{ peak})_{\text{pred}} = 16.87 + 2.353 \cdot (s) - 0.019 \cdot (a) - 0.279 \cdot (f) + 0.134 \cdot (d) + 0.724 \cdot (t) \quad \text{Eq. 2}$$

where *s* is sex (0: female, 1: male), *a* is age in years, *f* is amount of fat in kg, *d* is the diastolic blood pressure during the resting phase and *t* is the test duration in minutes.

Table II
Pearson's correlation coefficients between VO₂ peak, anthropometric and metabolic parameters adjusted by age and sex

	VO ₂ Peak	BMI (kg/m ²)	BMI z-score	Glucose (mg/dl)	Insulin (μU/ml)	HOMA index	Triglycerides (mg/dl)	T-Chol (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)
VO ₂ Peak		-0.399***	-0.470***	-0.129	-0.309**	-0.297**	0.069	-0.101	-0.068	-0.221	-0.025
BMI (kg/m ²)			0.933***	0.026	0.302**	0.251*	0.052	-0.148	-0.191	-0.032	0.094
BMI z-score				-0.038	0.263*	0.205	0.000	-0.144	-0.171	-0.020	0.086
Glucose (mg/dl)					0.423***	0.573***	-0.056	-0.031	-0.067	0.130	-0.084
Insulin (μU/ml)						0.980***	0.329**	0.141	0.021	0.093	0.178
HOMA index							0.283*	0.125	0.008	0.117	0.051
Triglycerides (mg/dl)								0.353**	0.197	-0.320**	0.102
T-Chol (mg/dl)									0.949***	0.425***	0.012
LDL-C (mg/dl)										0.289*	0.079
HDL-C (mg/dl)											-0.275*

*p < 0.05; **p < 0.01, ***p < 0.00

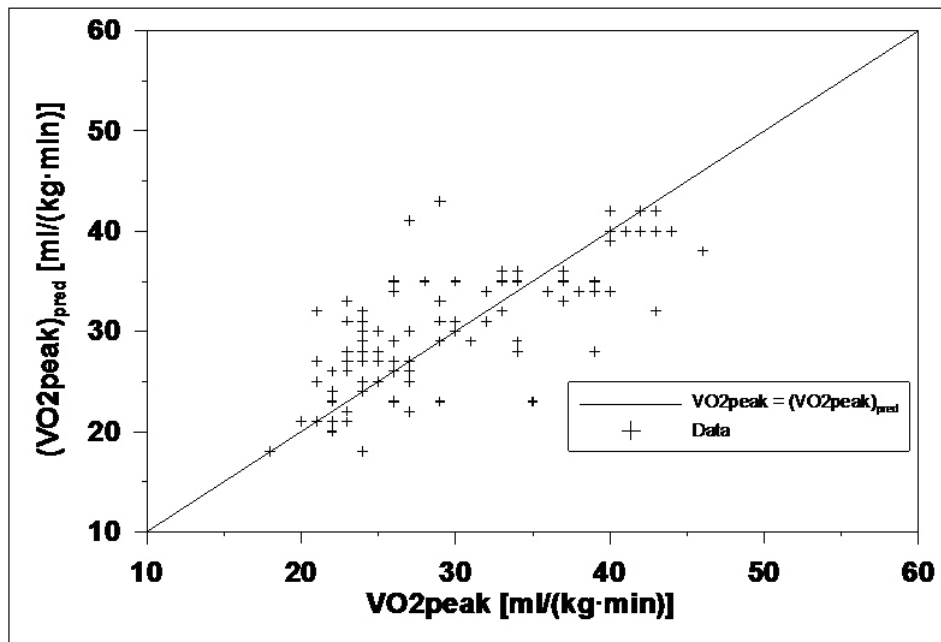


Fig. 2.—Accuracy of the VO_2 peak predictive equation using only anthropometric data.

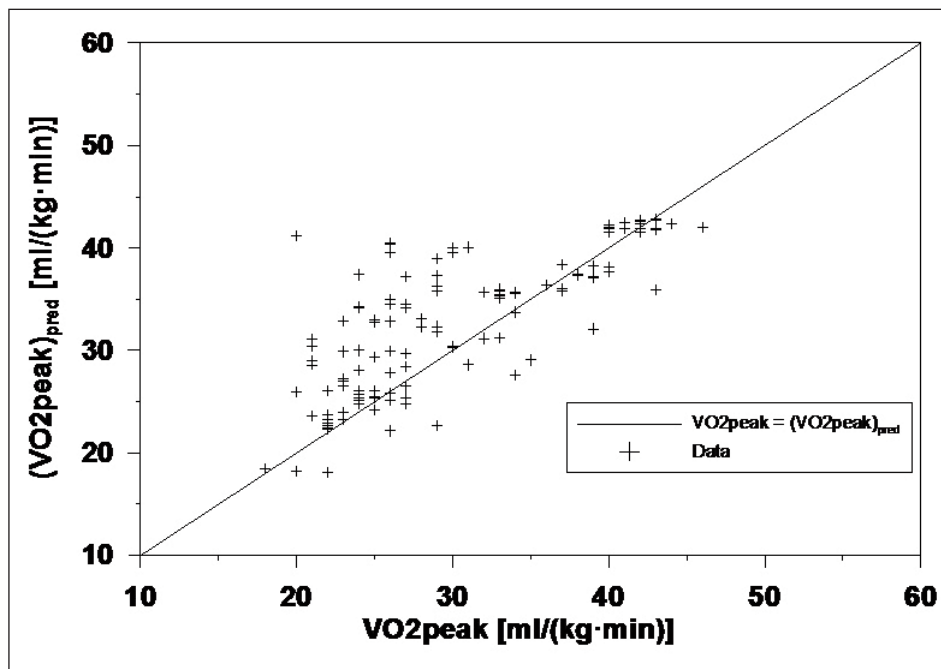


Fig. 3.—Accuracy of the VO_2 peak predictive equation using anthropometric and effort duration time.

Discussion

In the present study, a modified version of the Balke protocol was used to assess the CVF by measuring the VO_2 peak in a cohort of obese subjects recruited from an obesity clinic as compared to healthy non-obese subjects from a general population. The main findings can be summarized as follows: 1) Significant differences in VO_2 peak between non-obese and obese individuals were observed, in contrast, no differences existed between the categories of obesity. 2) In obese subjects, VO_2 peak inversely correlates with param-

eters related with the carbohydrate metabolism, insulin and HOMA index, and 3) two equations were developed from baseline and/or with parameters obtained after the treadmill test to predict the VO_2 peak. The results indirectly show that the modifications performed on the treadmill test protocol are appropriate, not only to discriminate between non-obese and obese subjects, but also to detect clinically relevant findings in this pediatric population.

Interestingly, up to now the assessment of VO_2 peak in obese children has been performed in very few studies^{25,26}. In both cases maximal treadmill protocols

were used comparing non-obese with obese²⁵ or exclusively in obese²⁶. As in the Loftin study²⁵ the present research directly compares between non-obese and obese children. As expected, the time duration and the VO₂ peak values were lower in obese children than in non-obese. These differences were significant for both parameters even though it disappears when comparing within the obese (moderate and severe obese). A reasonable explanation could be found in the duration of the test. Some studies¹⁷ point out that the recommended interval time should be between 8-12 minutes. Longer periods could have the effect that, instead of evaluating the cardiovascular system, endurance conditions start playing a role. Regarding exhaustion, quantified by RER peak was not significant between groups. This means that the individuals independently of the obesity degree were equally challenged physically. This makes the different individuals participating in the study comparable and therefore supporting future findings.

Recent studies performed in non-obese children^{12,13} have corroborated the inverse correlation between VO₂ peak and increased insulin levels and HOMA index, found in previous studies focused on adults⁶⁻¹¹. In the present research this finding has also been demonstrated, but in this case in the obese population (table II). Therefore, the low VO₂ peak is inversely associated with fasting insulin and HOMA index, indicating that the lower the CVF the higher the risk for insulin resistance at this early stage of life, foreseeing future risk to develop metabolic syndrome and type 2 diabetes. Enhancing CVF surely influences positively to improve insulin sensitivity.

From the previous findings, the relevance of the VO₂ peak parameter is clear to determine CVF and its association with cardiometabolic risk factors. Undoubtedly, this parameter should be considered in the routine clinical assessment of obese subjects. Consequently, it is necessary to make the exercise test protocols more popular and affordable to measure this parameter. To do so, the authors have developed two equations. The equations, applicable to the 126 subjects included the study, with a wide BMI range, were derived from baseline parameters (Equation 1), as well as from parameters obtained from the exercise test (Equation 2). These baseline parameters (percentage of body fat and the diastolic blood pressure in resting conditions) are easily measured variables. The inclusion of diastolic blood pressure in the equation versus systolic blood pressure can be explained by its substantially lower variability in comparison with systolic blood pressure.

Equation 2 will be employed once the exercise test has been performed. The main advantage is undoubtedly that it can eliminate the need to use a calorimeter, which is expensive and uncomfortable equipment. This predictive equation is dependent on the same anthropometric data as in Equation 1 plus the test duration variable.

Additional analyses were performed in both contexts in search of patterns which could help identify

the reasons why some individuals did not have reasonable accurate VO₂ peak predictions. However, no patterns were observed, reflecting that the current equations have been fully optimized for the studied population.

As far as we know, there are few published studies that develop an equation for obese children to predict VO₂ peak^{26,27}. Melendez-Ortega et al.²⁶, using the treadmill proposes an equation that is dependant of the maximal stage reached by the subject and independent of any physiological variable. The accuracy of this equation (R²) is not published. As the author states, only 35% of the test was considered as maximal and a 49% of subjects stopped the test because of pain in their legs. On the other hand, Nemeth et al.²⁷ proposed an equation using subject's weight, height, sex, heart rate and maximum speed of the treadmill reached during the protocol. This equation was adapted for obese children with an accuracy of R² = 0.74. In our model the accuracy is R² = 0.84, without the heart rate variable, simplifying the test.

In conclusion, the present study reflects the importance of the VO₂ peak parameter, not only to quantify the CVF, but also its inverse correlation with fasting insulin and HOMA index, considered as a fingerprint of future metabolic disease. The VO₂ peak is a relevant clinical parameter that should be included in the routine clinical assessment of obese subjects. In order to facilitate the use of the exercise test, they need to be made more affordable. Therefore, two empirical VO₂ peak predictive equations have been developed for pediatric obese and non-obese populations, yielding reasonably accurate results.

References

1. WHO. Prevention and control of non-communicable diseases. Report of the Secretary-General. United Nations General Assembly A/66/83, 19 May 2011. Available at URL: [http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/83&Lang=E]. Accessed December 9, 2013.
2. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MÁ et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int* 2013; 2013. p. 163687.
3. Shephard RJ, Allen C, Benade AJ et al. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardiorespiratory fitness. *Bulletin World Health Organization* 1968; 38: 757-64.
4. Taylor HI, Buskirk E, Henschel A. Maximal oxygen intake as objective measurement of cardio-respiratory performance. *Journal Applied Physiology* 1955; 8: 73-80.
5. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 1-11.
6. Tunstall RJ, Mehan K.A, Wadley GD et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283: 66-72.
7. Goodpaster BH, Katsisaras A and Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003; 52: 2191-7.
8. Bruce CR, Kriketos AD, Cooney GJ and Hawley JA. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 23-30.

9. Ouyang P, Sung J, Kelemen MD et al. Stewart. *Journal of Women's Health* 2004; 13: 177-85.
10. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA et al. Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am J Physiol Metab* 2006; 291: 99-107.
11. Cortright RN, Sandhoff KM, Basilio JL et al. Skeletal muscle fat oxidation is increased in African-American and White women after 10 days of endurance exercise training. *Obesity* 2006; 14: 1201-10.
12. Anderssen LB., Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: The European Youth Heart Study. *Int Journal Pediatric Obesity* 2008; 3: 58-66.
13. Gobbi RM, Davies IG, Fairclough SJ et al. Clustered Cardiometabolic Risk, Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in 10-11 years old children. The CHANGE! Project Baseline. *Archives of Exercise in Health and Disease* 2012; 3: 207-13.
14. Balke J, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *US Armed Forces Medical Journal* 1959; 10: 675-88.
15. Taylor HI, Wang Y, Rowell R et al. The standardization and interpretation of submaximal and maximal tests of working capacity. *Pediatrics* 1963; 32: 703-22.
16. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary artery disease. *Annals Clinical Research* 1971; 3: 323-32.
17. Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Modified treadmill protocol for evaluation of physical fitness in pediatric age group-Comparison with Bruce and Balke protocols. *Acta Physiologica & Pharmacologica Bulgarica*. 2003; 27: 47-51.
18. Krahenbuhl GS, Skinner JS, & Kohrt WM. Developmental aspects of maximal aerobic power in children. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 1985; 13: 503-38.
19. Léger LA, Mercier D, Gadoury C, and Lambert J. The multistage 20 meter shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci* 1988; 6: 93-101.
20. Barnett A, Chan LYS, Bruce IC. A preliminary study of the 20-m multistage shuttle run as a predictor of peak VO₂ in Hong Kong Chinese Students. *Pediatr Exerc Sci* 1993; 5: 42-50.
21. Flouris AD, Koutedakis Y, Nevill A, Metsios GS, Tsiotra G, Parasiris Y. Enhancing specificity in proxy-design for the assessment of bioenergetics. *J Sci Med Sport* 2004; 7: 197-204.
22. Rowland T. Children's exercise physiology (2nd edition). Champaign, IL: Human Kinetics. 2005.
23. Chia M, Aziz AR, Tan F, Chuan K. Examination of the performances of youth soccer players in a 20-metre shuttle run test and a treadmill run test. *Adv Exerc Sports Physiol* 2005; 11: 95-101.
24. Metsios GS, Flouris AD, Koutedakis Y, Nevill A. Criterion-related validity and test-retest reliability of the 20m square shuttle test. *J Sci Med Sport* 2008; 11: 214-7.
25. Loftin M, Sothorn M, Warren B, Udall J. Comparison of VO₂ peak during treadmill and cycle ergometry in severely overweight youth. *Journal of Sports Science and Medicine* 2004; 3: 254-60.
26. Melendez-Ortega AM, Davis CL, Barbeau P, Boyle CA. Oxygen uptake of overweight and obese children at different stages of a progressive treadmill test. *Rev Int Cienc Deporte* 2010; 6: 74-90.
27. Nemeth A, Carrel AL, Eickhoff J, Clark RR, Peterson SE, Allen DB. Submaximal treadmill test predicts VO₂max in overweight children. *J Pediatr* 2009; 154: 677-81.
28. Cook S, Auinger P, Huang TTK. Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr* 2009; 155: S6.e26.
29. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1719-42.
30. Morrison B. Use of the Beckman glucose analyzer for low and high glucose values. *Clinical Chimia Acta* 1972; 42: 192.
31. Hales CN, Randle PJ. Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem J* 1963; 88: 137.
32. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4615-7.
33. Wahrlich V, Anjos LA, Going SB, Lohman TG. Validation of the VO₂000 calorimeter for measuring resting metabolic rate. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 687-92.
34. Guixeres J, Zaragoza I, Alcaniz M, Gomis-Tena J, Cebolla A, Zaragoza I, Alcañiz M. A new protocol test for physical activity research in obese children (etiobe project). *Stud Health Technol Inform* 2009; 144: 281-3.



Original / *Obesidad*

Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile

Fernando Vio*, Judith Salinas*, Edith Montenegro* Carmen Gloria González* y Lydia Lera*

*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto del programa educativo realizado en profesores, en el estado nutricional, conocimiento y consumo de alimentos saludables de alumnos de prekinder a segundo básico intervenidos y sus controles.

Material y Método: Se trata de una intervención en educación nutricional en profesores de prebásica y básica, durante un año escolar, con una evaluación antes y después de sus alumnos, comparado con un grupo control. La muestra quedó constituida por 817 alumnos (389 hombres y 428 mujeres) de prekinder, kínder, 1° y 2° básico, 465 en los dos colegios intervenidos (Liceo 1 = 283 y Liceo 2 = 182) y 352 en el control. La intervención consistió en 9 talleres participativos y con uso de Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) a los profesores y en una evaluación de estado nutricional y encuesta de conocimiento y consumo de sus alumnos, al inicio y final del año académico.

Resultados: En estado nutricional no se produjeron diferencias significativas entre el inicio y final de la intervención. En uno de los colegios intervenidos se observó una disminución significativa de la obesidad, en mujeres y en el grupo de 7 a 9 años. En los colegios intervenidos hubo una mejoría significativa en conocimiento y disminución en el consumo de alimentos poco saludables con respecto al control, en el cual se mantuvo la alimentación poco saludable y disminuyó el consumo de verduras y legumbres.

Conclusiones: Al igual que en otros estudios, queda demostrado que una intervención educativa participativa, con uso de TIC y de corta duración en profesores y alumnos de prebásica y básica, puede producir cambios positivos en el estado nutricional, mejorando significativamente el conocimiento y consumo de alimentos saludables y disminuyendo el consumo de alimentos no saludables, lo que no sucede en el grupo control. Sin embargo, queda pendiente una estrategia de como implicar a los padres en esta tarea.

(Nutr Hosp. 2014;29:1298-1304)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7409

Palabras clave: Educación nutricional. Prevención obesidad infantil. Estado nutricional infantil. Alimentación saludable.

Correspondencia: Fernando Vio.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).
Universidad de Chile.
El Líbano, 5524 - Casilla 138 - Copreio 11.
Santiago.
E-mail: fvio@inta.uchile.cl

Recibido: 6-III-2014.
Aceptado: 30-III-2014.

IMPACT OF A NUTRITION EDUCATION INTERVENTION IN TEACHERS, PRESCHOOL AND BASIC SCHOOL-AGE CHILDREN IN VALPARAISO REGION IN CHILE

Abstract

Objective: To assess the impact of a nutrition education program for teachers in the nutritional status, food knowledge and food consumption of their pre basic and basic students, and in the controls.

Materials and methods: A nutrition education intervention was conducted in pre basic and basic teachers in a school year, with a pre-post evaluation of their students, compared with a control group. Subjects were 817 students (389 men and 428 women) from pre kindergarten to the second grade. The 465 students of the intervened group were distributed in two schools (Liceo 1 = 283; Liceo 2 = 182) and 352 in the control school. The nutrition intervention consisted in 9 interactive workshops for teachers with the utilization of Information and Communication Technologies (ICT). The pre post evaluation consisted in a nutritional status assessment, and a food and nutrition survey with questions related with food knowledge and food consumption, at the beginning and at the end of the school year.

Results: There were no significant differences in nutritional status between the beginning and the end of the intervention. In one of the experimental schools (Liceo 2) there was a significant decrease in obesity, in women and in the age-group 7-9 years. In the experimental group there was a significant improvement in food knowledge and a decrease in non-healthy food consumption. In the control group, consumption of non-healthy food was stable, with a decrease in fruits and vegetables consumption.

Conclusions: As it was demonstrated in similar studies, a short interactive nutrition education intervention with utilization of ICT in pre basic and basic teachers can produce positive changes in nutritional status of their students, improving food knowledge and healthy food consumption and decreasing non-healthy food consumption, compared with the control group. However, a strategy to incorporate parents in school nutrition education programs is still a pending issue.

(Nutr Hosp. 2014;29:1298-1304)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7409

Key words: Nutrition education. Children obesity prevention. Child nutrition. Healthy feeding.

Introducción

En Chile existen graves problemas derivados de una alimentación poco saludable, que se expresa en un incremento muy importante de la obesidad, en especial de la obesidad infantil¹. Una de sus causas es la falta de educación en alimentación saludable en las escuelas y la mala alimentación que reciben los niños en su hogar, como consecuencia de los hábitos y conductas parentales. Frente a este problema, existe consenso en la necesidad urgente de incorporar los temas de alimentación y nutrición en las escuelas para educar a los profesores, niños y sus familias en hábitos de alimentación saludable, con el objeto de prevenir la obesidad infantil y mejorar su salud y calidad de vida en la edad adulta². En Chile han existido variadas y diferentes iniciativas para enfrentar el problema, especialmente desde la educación en alimentación y nutrición en las escuelas, pero sin resultados en disminuir la obesidad infantil^{3,4} ni en tener una política pública que la enfrente⁵.

El presente estudio es parte de un proyecto para elaborar, aplicar y evaluar un programa de intervención con materiales educativos en alimentación saludable para profesores, alumnos de prebásica, básica y sus familias⁶. Se escogió la prebásica y básica porque en las edades más tempranas se forman los hábitos alimentarios de los niños a través de sus profesores y familias. Este enfoque integral con niños, padres y profesores no se ha dado anteriormente y se basa en la experiencia aprendida en proyectos anteriores⁷⁻⁹. Durante el primer año del proyecto, se realizaron encuestas de conocimientos y consumo alimentario en escolares, sus padres y profesores¹⁰, resultando que los niños tenían un conocimiento de lo que era una alimentación saludable, con un adecuado consumo de alimentos saludables, pero con un exceso de alimentos poco saludables como bebidas azucaradas, papas fritas y golosinas dulces y saladas. En cambio, los padres y profesores tenían conocimientos, pero su consumo era muy poco saludable. En una segunda etapa se trabajó con grupos focales para padres y profesores, en donde opinaron que un nuevo programa de intervención en alimentación saludable debe incorporar a los niños, sus padres y comunidad escolar en su conjunto. Sin embargo, se identificó como dificultad la baja colaboración de los padres y apoderados en estos temas. En una tercera etapa se realizó una consulta a expertos mediante el método Delphi¹¹ cuyos principales consensos fueron priorizar los materiales educativos audiovisuales por sobre los escritos y realizar actividades participativas como talleres de cocina y juegos por sobre otras como información en reuniones de padres, entrega de material educativo y conferencias de expertos. Además se elaboró un instrumento para medir actitudes, conocimientos y prácticas alimentarias en las familias de niños de prekindergarten a segundo básico, que permite conocer la alimentación familiar y medir los cambios que se producen después de una intervención¹². Luego, se realizó una intervención en familias con un modelo participati-

vo y uso de las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC), lo cual permitió contar con una metodología probada, con métodos participativos y audiovisuales, para trabajar con los padres de familia¹³. Adicionalmente, se realizó una revisión exhaustiva del marco normativo nacional y local que respalda la educación en alimentación saludable en escuelas¹⁴ y se elaboró un modelo educativo con un programa de intervención para profesores, el que se encuentra publicado en una "Serie de Cuadernos Educativos"¹⁵⁻¹⁷. Con el objeto de probar este modelo, se aplicó el programa durante un año en la comuna de Los Andes en un colegio experimental que está separado en dos establecimientos (Liceos 1 y 2), tomando como control otro en la comuna de San Felipe, ambos de la Región Valparaíso en Chile.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del programa educativo realizado en profesores, en el estado nutricional, conocimiento y consumo de alimentos saludables de sus alumnos de prekindergarten a segundo básico en un colegio intervenido y otro control.

Materiales y métodos

Diseño

Intervención en educación en alimentación y nutrición en profesores de prebásica y básica, durante un año escolar, con una evaluación antes y después de sus alumnos, comparado con un grupo control.

Sujetos y métodos

Se seleccionó como colegio experimental el Liceo Mixto de Los Andes, que comprende los Liceos 1 y 2, con un control en San Felipe de la Región de Valparaíso, ambos similares y con un Índice de Vulnerabilidad Escolar mayor a 70%, información proporcionada por el Sistema Nacional de Asignación con Equidad del Ministerio de Educación¹⁸.

Para calcular el tamaño de la muestra, se utilizaron los valores obtenidos de las pruebas de educación en nutrición en 7 colegios de otra comuna del país el año 2009⁹. Para ello se consideró un cambio pre-post de un 15% en consumo de alimentos saludables recomendados por las guías alimentarias chilenas¹⁹ y que fueron de interés en el estudio: frutas, verduras, legumbres, lácteos, agua y pescado. Se consideró el mayor tamaño de la muestra para una potencia del 80% y una significación de 5% ($\alpha = 0,05$), obteniéndose un número de 176 niños para pre-kindergarten y kínder y otros 176 para primero y segundo básico (total = 352). Para facilitar la intervención y las mediciones, se tomaron todos los niños de prekindergarten a segundo básico de los Liceos 1 y 2 de Los Andes y como control los niños de esos mismos cursos del Liceo San Felipe. La muestra final, con información pre y post intervención, quedó constituida

por 465 alumnos en los dos colegios intervenidos, número mayor a los 352 estimados estadísticamente, distribuidos en 283 alumnos del Liceo 1 y 182 del Liceo 2. En el colegio control el número de alumnos fue de 352, igual al estimado. Las mediciones y encuestas se realizaron sólo en alumnos cuyos padres y/o apoderados firmaron el consentimiento informado autorizado por el Comité de Ética del INTA.

Intervención en alimentación y nutrición

La intervención educativa se realizó con los profesores, para que transfirieran a los niños los conocimientos, hábitos y conductas adquiridos en 9 talleres de 60 minutos de duración cada uno. Los talleres se realizaron en forma separada para el Liceo 1 y 2. En cada uno se trabajó un tema de alimentación, los que fueron seleccionados por los profesores, planificados y dirigidos por una coordinadora (nutricionista), una facilitadora (asistente social) y un chef para las clases prácticas. Se utilizó una metodología participativa con uso de las TIC, de acuerdo a lo recomendado por expertos¹¹ y utilizado con las familias en una intervención anterior¹³.

Lo aprendido por los profesores fue transferido a los niños en su contacto diario y en algunas materias del currículum, lo cual fue supervisado por la nutricionista del proyecto.

Evaluación del estado nutricional y hábitos alimentarios

Se realizaron mediciones antropométricas de peso y talla a todos los escolares de prekindergarten a segundo básico de los colegios intervenidos y el control, efectuado por 4 profesionales (3 nutricionistas y 1 educadora de párvulos) entrenadas y estandarizadas. Las mediciones se realizaron sin zapatos, con un mínimo de ropa en una balanza electrónica SECA®, de 200 kg de capacidad y 0,1 kg de sensibilidad y la talla en centímetros con un estadiómetro marca Seca®, de 220 cm de longitud y 0,1 cm de precisión. Se calculó Z-IMC (kg/m^2) según IMC de la OMS 2007²⁰. Previo a la intervención, se midió la línea de base, para lo cual se realizaron las medidas antropométricas (peso, talla), tanto en la escuela intervenida como en la escuela control y se aplicó la encuesta de conocimientos e ingesta alimentaria previamente validada²¹, marcándose si el niño consumía o no cierto tipo de alimentos y si era capaz de identificar los alimentos saludables.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables en el total de la muestra según género, año y curso (promedio \pm desviación estándar o porcentajes según el tipo de variable). Los Liceos Mixto 1 y 2, que constituían

el grupo experimental, fueron analizados por separado para comparar la intervención en cada uno de esos colegios.

Se calcularon los puntajes Z de Índice de Masa Corporal (IMC) usando Anthro 2005 para los menores de 5 años²² y OMS 2007 para los mayores de 5 años²³. Se determinó el estado nutricional (bajo peso, normal, sobrepeso y obeso), definiendo como bajo peso, aquellos niños con un Z IMC < -1 , normal, entre -1 y $+1$, sobrepeso entre $+1$ y $+2$ y obeso $> +2$. Se utilizó el test de simetría para analizar los cambios en los grupos intervenidos y control en relación a la línea base y seguimiento. Se utilizaron las pruebas no paramétricas de signos de Wilcoxon (signed-rank test) para comparar la línea base con la intervención y la prueba de suma y rangos de Wilcoxon (Two-sample Wilcoxon rank-sum test) para comparar los grupos control e intervenido, pre y post intervención.

Los resultados de las encuestas de conocimientos e ingesta alimentaria se expresaron a través de tablas de frecuencias. Las variables cuantitativas fueron resumidas con medidas de posición (centralidad) y dispersión según su ajuste a la normalidad. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes.

El nivel de significación estadística para esta investigación se estableció como 0,05. Además se calcularon intervalos de confianza del 95%.

Para el análisis se utilizó el software estadístico STATA 12.1 para Windows²⁴.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del INTA.

Resultados

En la tabla I están las características de la muestra final, en la cual se realizaron las mediciones inicial y final. Como se puede observar, no existen diferencias entre los grupos intervenido y control, existiendo una prevalencia de obesidad que está por debajo de datos nacionales de 22,1% para niños de primer año básico en Chile el año 2011²⁵.

En la tabla II se muestran los cambios en obesidad entre inicio y final de la intervención por colegio, comparada con el grupo control. No hubo cambios significativos en el estado nutricional entre el grupo experimental y control. Sin embargo, al analizar los datos por establecimiento, en el Liceo 2 disminuyó la obesidad en forma significativa en la muestra total, en mujeres y en el grupo de 7-9 años. En cambio, en el Liceo 1 hubo un aumento de la obesidad que no fue significativo, excepto en hombres y en el grupo de 5 años de edad. En el control hubo una leve disminución de la obesidad (NS), la que se incrementó significativamente en el grupo de 3-4 años y disminuyó en el grupo de 7-9 años.

En la tabla III se describen los cambios de conocimiento en alimentos saludables entre el inicio y final de la intervención. En general hubo una mejoría significativa del conocimiento en todos los conceptos consulta-

Tabla I
Características antropométricas¹ y estado nutricional² de la muestra, según sexo

	Hombres n = 389		Mujeres n = 428		Total n = 817	
	Intervenido Mediana (p25-p75)	Control Mediana (p25-p75)	Intervenido Mediana (p25-p75)	Control Mediana (p25-p75)	Intervenido Mediana (p25-p75)	Control Mediana (p25-p75)
Edad	6,1 (5,0-7,1)	6,2 (5,3-7,1)	6,0 (5,1-7,1)	6,2 (5,1-7,1)	6,1 (5,1-7,1)	6,2 (5,2-7,1)
Peso	21,8 (19,1-25,9)	22,4 (19,6-25,6)	22,5 (18,8-26,6)	21,5 (18,9-26,5)	22 (18,9-26,3)	21,9 (19,4-25,7)
Talla	115,2 (110,8-121,8)	116,5 (110,9-122,6)	116,0 (109,8-121,5)	115,8 (108-120,1)	115,7 (110-121,8)	116,3 (109,5-121,4)
IMC	16,3 (15,3-17,8)	16,4 (15,3-17,7)	16,6 (15,3-18,8)	16,6 (15,3-18,9)	16,5 (15,3-18,3)	16,5 (15,3-18,4)
Z-Talla edad	-0,03 (-0,77-0,67)	0,015 (-0,64-0,72)	0,08* (-0,55-0,79)	-0,17* (-0,74-0,45)	0,04 (-0,59-0,7)	-0,12 (-0,71-0,62)
Z-IMC edad	0,69 (-0,04-1,64)	0,66 (-0,04-1,46)	0,77 (-0,04-1,75)	0,78 (-0,03-1,84)	0,74 (-0,04-1,67)	0,74 (-0,03-1,66)
<i>Estado nutricional</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Bajo peso	10 (4,7)	12 (6,8)	17 (6,8)	11 (6,3)	27 (5,8)	23 (6,5)
Normopeso	123 (57,8)	91 (51,7)	134 (53,2)	89 (50,6)	257 (55,3)	180 (51,1)
Sobrepeso	44 (20,7)	43 (24,4)	48 (19,1)	41 (23,3)	92 (19,8)	84 (23,9)
Obeso	36 (16,9)	30 (17,1)	53 (21,0)	35 (19,9)	89 (19,1)	65 (18,5)
Total	213	176	252	176	465	352

¹Test de Wilcoxon: *p < 0,05; NS el resto.

²Test de Chi²: NS.

Tabla II
Prevalencia de obesidad por sexo y edad al inicio y final de la intervención en colegios intervenidos (Liceos 1 y 2) y colegio control

	Liceo 1 n = 283		Liceo 2 n = 182		Control n = 352	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
Obesidad por sexo						
Hombres	17,56*	22,14*	15,85	14,63	17,05	15,91
Mujeres	21,71	20,39	20,00**	16,00**	19,89	17,61
Obesidad por edad						
3-4 años	12,86	12,86	16,28	16,28	14,08***	16,90***
5 años	21,79*	25,64*	15,38	15,38	21,74	19,57
6 años	19,30	17,54	18,60	16,28	13,64	14,77
7-9 años	24,36	26,92	21,05***	14,04***	22,77***	15,84***
Obesidad total	19,79	21,20	18,13**	15,38**	18,47	16,76

¹Test de simetría: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,0001; NS el resto.

²Test de Chi² (comparación entre los liceos y el control al final de la intervención): *p < 0,5; NS el resto.

dos en la encuesta en el Liceo 2, la que se produjo en 3 de los 5 ítem consultados (pescado, manzana y almuerzo) en el Liceo 1. En el colegio control la mejoría en conocimientos se dio sólo con pescado y almuerzo saludable.

En la tabla IV se describen los cambios en el consumo de alimentos saludables y no saludables. En los colegios intervenidos se produjo una disminución significativa en el consumo de todos los alimentos no saludables, con una mantención del consumo de los saludables. En cam-

Tabla III
Conocimiento sobre alimentos saludables al inicio y final de la intervención¹ en colegios intervenidos (Liceos 1 y 2) y colegio control (porcentaje que conoce)

	Liceo 1 n = 283		Liceo 2 n = 182		Control n = 352	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
Frutas y Verduras aporte vitaminas y minerales	81,72	89,25	79,03**	91,40**	83,8	86,87
Pescado más saludable que otros	69,53****	82,80****	69,35**	80,11**	65,92*	81,01*
Manzana en vez de no saludables	85,30**	93,19**	83,33****	95,7****	86,31	89,39
Almuerzo saludable	67,03*	92,11*	75,81***	90,32***	76,19***	86,83***
Lácteos aporte Calcio	50,54	54,12	54,30*	58,6*	48,04	47,21

Test de simetría: *p < 0,01; **p < 0,005; ***p < 0,001; ****p < 0,0001; NS el resto.

Tabla IV
Consumo alimentos saludables y no saludables al inicio y al final de la intervención¹ en colegios intervenidos (Liceos 1 y 2) y colegio control (porcentaje que consume)

	Liceo 1 n = 283		Liceo 2 n = 182		Control n = 352	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
Papas fritas y sopaipillas	81,36****	67,03****	73,12**	58,60**	75,98	75,98
Frutas	98,57	98,21	96,24	98,92	98,32	97,77
Verduras	93,55	93,19	90,86	90,32	94,41*	91,34*
Completo, hamburguesas, pizzas	76,34**	65,95**	63,98*	55,91*	72,63	69,55
Legumbres	82,37	80,94	81,08	82,16	88,80**	82,63**
Pescado	82,73	82,73	86,41	87,50	88,17	87,61
Snacks salados	74,37***	61,37***	69,73***	52,97***	72,91	73,46
Snacks dulces	76,28**	62,39**	70,43**	56,45**	75,91	74,51
Helados, dulces, pasteles	82,44**	73,48**	74,19**	60,75**	79,61	82,12
Lácteos	98,57	98,57	99,46	98,39	99,72	99,16
Bebidas y jugos con azúcar	91,04*	86,02*	87,63**	75,81**	94,69	91,90

Test de simetría: *p < 0,05; **p < 0,005; ***p < 0,0002; ****p < 0,0001; NS el resto.

bio, en el colegio control se mantuvo el consumo de alimentos no saludables, disminuyendo significativamente el consumo de verduras y legumbres.

Discusión

Ante la falta de modelos educativos en alimentación saludable en escuelas, es necesario proponer estrategias que puedan ser aplicadas y evaluadas fácilmente²⁶. Para ello se aplicó un modelo de educación para profesores basado en la participación activa de ellos y en la utilización de medios audiovisuales para que fuese más atractiva y lograsen transferir esta experiencia a los niños. Para evaluar el efecto de esta intervención, se midieron los cambios en el estado nutricional, conocimiento y consumo de sus alumnos al inicio y final de la

intervención en los colegios intervenidos y en el control, encontrándose diferencias interesantes entre cada uno de los colegios intervenidos y el control.

En estado nutricional no se produjeron grandes diferencias entre el inicio y final de la intervención, como era de esperarse por tratarse de un período corto menor a un año, en un contexto de país en que la obesidad tiende a aumentar²⁷. En uno de los colegios intervenidos (Liceo 2) se observó una disminución significativa de la obesidad total, en mujeres y en el grupo de 7 a 9 años, lo que no sucedió en el Liceo 1. Esto pudo deberse a una mayor motivación y participación de los docentes del Liceo 2 en las actividades educativas, medida por asistencia a los talleres y número que completó la capacitación.

En conocimiento, hubo una mejoría en los colegios intervenidos con respecto al control. Sin embargo, el Liceo 2 tuvo un mejor aprendizaje en alimentos saluda-

bles que el Liceo 1, lo que está de acuerdo con la disminución de la prevalencia de obesidad en ese establecimiento.

Hubo una disminución en el consumo de alimentos poco saludables en los colegios intervenidos. En cambio en el control se mantuvo la alimentación poco saludable y además disminuyó el consumo de verduras y legumbres, lo cual es preocupante porque indica una tendencia en el tiempo al deterioro la calidad de la alimentación en los niños.

Al igual que en otros estudios^{28,29} el aumento en el conocimiento de los niños y la disminución en el consumo de alimentos no saludables no generaron cambios significativos en el estado nutricional.

Sin embargo, existen intervenciones cortas que han producido cambios positivos en estado nutricional, conocimiento y consumo de los niños, tanto en Chile^{30,31} como en el exterior^{32,33}. Existen otras publicaciones de intervenciones educativas cortas, que si bien no modifican el estado nutricional, mejoran el conocimiento y especialmente el consumo de alimentos saludables^{34,35}.

Sin duda la escuela es el mejor lugar para realizar intervenciones educativas en alimentación saludable, especialmente cuando estas actividades son participativas y utilizan TIC. El gran problema continúa siendo la incorporación de la familia³⁶, para lo cual no existe una estrategia conocida que haya tenido éxito. Esto hace necesario continuar investigando en implementar intervenciones conjuntas en profesores, alumnos y sus familias, hasta obtener una estrategia coherente escuela-hogar que permita enfrentar en forma adecuada el incremento de la obesidad infantil en el mundo.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el proyecto FONDECYT #1110044 de Educación del Concurso Regular 2011: Elaboración, aplicación y evaluación de un programa de intervención con materiales educativos en alimentación saludable para profesores, alumnos de prebásica, básica y sus familias. Investigador Principal: Fernando Vio del Río. Co-investigadora: Judith Salinas Cubillos.

Referencias

1. Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutr* 2008; 11: 405-12.
2. Fruhbeck G. Childhood obesity: time for action, not complacency. *BMJ* 2000; 320: 328-9.
3. Vio F, Zacarías I, Lera L, Benavides C, Gutierrez A. Prevención de obesidad en escuelas básicas de Peñalolén: componente alimentación y nutrición. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 268-76.
4. Kain J, Uauy R, Concha F, Leyton B, Bustos N, Salazar G, Lobos L, Vio F. School-based obesity prevention interventions for Chilean children during the past decades: Lessons learned. *Adv Nutr* 2012; 3: 616s-21s.
5. Salinas J, Vio del Río F. Programas de salud y nutrición sin política de Estado: el caso de la Promoción de Salud Escolar en Chile. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 100-16.
6. Vio F, Salinas J. Elaboración, aplicación y evaluación de un programa de intervención con materiales educativos en alimentación saludable para profesores, alumnos de prebásica, básica y sus familias. Proyecto FONDECYT N° 1110044, 2011-2014.
7. Kain J, Leyton B, Cerda R, Vio F, Uauy R. Two-year controlled effectiveness trial of a school-based intervention to prevent obesity in Chilean children. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1451-61.
8. Kain J, Leyton B, Concha F, Salazar G, Lobos L, Vio F. Estrategia de prevención de obesidad en escolares: efecto de un programa aplicado a sus profesores (2007-2008). *Rev Med Chil* 2010; 138: 181-7.
9. Kain J, Concha F, Salazar G, Leyton B, Rodríguez MP, Ceballos X, Vio F. Prevención de obesidad en preescolares y escolares de escuelas municipales de una comuna de Santiago de Chile: Proyecto Piloto 2006 Arch Latinoam Nutr 2009; 59: 139-146.
10. Vio F, Salinas J, Lera L, González CG, Huenchupán C. Conocimientos y consumo alimentario en escolares, sus padres y profesores: un análisis comparativo. *Rev Chil Nutr* 2012; 39: 34-9.
11. Vio F, Lera L, Fuentes-García A, Salinas J. Método Delphi para identificar materiales educativos sobre alimentación saludable para educadores, escolares y sus padres. *Arch Latinoam Nutr* 2012: 275-82.
12. Lera L, Salinas J, Fretes F, Vio F. Elaboración de un instrumento para medir actitudes, conocimientos y prácticas alimentarias en familias chilenas de escolares de prebásica y básica. *Nutr Hosp* 2013; 28: 1957-66.
13. Fretes G, Salinas J, Vio F. Efecto de una intervención educativa sobre el consumo de frutas, verduras y pescado en familias de niños preescolares y escolares. *Arch Latinoam Nutr* 2013; 63: 37-45.
14. Salinas J, Correa F, Vio F. Marco normativo para promover una alimentación saludable en escuelas básicas de Chile. *Rev Chil Nutr* 2013; 40: 274-82.
15. Salinas J, Correa F, Vio F. "Educación Participativa en Alimentación y Nutrición con uso de TIC. Desafíos para los Educadores y las Familias. Bases Conceptuales y Metodológicas" Cuaderno Educativo N° 1 Proyecto Fondecyt 2011N° 1110044, 32 págs.
16. Salinas J, Correa F, Vio F. "Educación Participativa en Alimentación y Nutrición con uso de TIC. Bases normativas y regulatorias de Chile". Cuaderno Educativo N° 2 Proyecto Fondecyt 2011 N° 1110044, 38 págs.
17. Salinas J, Correa F, Vio F. "Educación Participativa en Alimentación y Nutrición con uso de TIC. Modalidad de Capacitación en Alimentación Saludable para Profesores" Cuaderno Educativo N° 3 Proyecto Fondecyt 2011 N° 1110044, 29 págs.
18. Cornejo A, Céspedes P, Núñez R, Reyes G, Rojas K. SINAE Sistema Nacional de Asignación con Equidad para Becas. JUNAEB, Santiago, Chile, 2005.
19. INTA, Ministerio de Salud de Chile. Guía para una Vida Saludable. Guías Alimentarias, Actividad Física y Tabaco. Andros Impresores, Santiago, Chile, 2005.
20. Patrones de crecimiento Infantil Año 2007- Organización Mundial de la Salud. Disponible en: (http://www.who.int/child-growth/standards/tr_summary_spanish_rev.pdf?ua=1). Accedido el 22 diciembre 2013.
21. Olivares S, Bustos N, Moreno X, Lera L, Cortez S. Actitudes y prácticas sobre alimentación y actividad física en niños obesos y sus madres en Santiago, Chile. *Rev Chil Nutr* 2006; 33: 170-9.
22. World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standards 2006: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> Geneva, Switzerland.
23. World Health Organization (WHO). The WHO 2007 SAS Macro Package. 2007. World Health Organization (WHO): Ginebra, Suiza.
24. StataCorp 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP.
25. JUNAEB, Mapa Nutricional de Chile, Disponible en: http://www.junaeb.cl/prontus_junaeb/site/artic/20100121/pags/20100121095039.html. Accedido el 23 enero 2014.

26. Sahota P, Rudolf MCJ, Dixey R, Hill A, Barth JH, Cade J. Randomized controlled trial of primary school based intervention to reduce risk factors for obesity. *BMJ* 2000; 322: 1029-32.
27. Lobos L, Leyton B, Kain J, Vio F. Evaluación de una intervención educativa para la prevención de la obesidad infantil en escuelas públicas de Chile. *Nutr Hosp* 2013; 28: 1156-64.
28. Kain J, Leyton B, Concha F, Weisstaub SG, Lobos L, Bustos N, Vio F. Evaluación de una intervención en educación alimentaria y actividad física para prevenir obesidad infantil en escuelas públicas de Santiago de Chile. *Arch Latinoam Nutr* 2012; 62: 60-7.
29. Constante P, Locke K. Do school based food and nutrition policies improve diet and reduce obesity? *Prev Med* 2009; 48: 45-53.
30. Vio F, Zacarías I, Lera L, Benavides MC, Gutiérrez AM. Prevención de la obesidad en escuelas básicas de Peñalolén: Componente alimentación y nutrición. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 268-76.
31. Ratner R, Durán S, Garrido MJ, Balmaceda S, Jadue L, Atalah E. Impacto de una intervención en alimentación y actividad física sobre la prevalencia de obesidad en escolares. *Nutr Hosp* 2013; 28: 1508-14
32. Bacardí-Gascon M, Pérez-Morales ME, Jiménez-Cruz A. A six month randomized school intervention and an 18-month follow-up intervention to prevent childhood obesity in Mexican elementary schools. *Nutr Hosp* 2012; 27: 755-62.
33. Aguilar MJ, González E, García CJ, García PA, Álvarez J, Padilla CA, González JL, Ocete E. Obesidad de una población de escolares de Granada: evaluación de la eficacia de una intervención educativa. *Nutr Hosp* 2011; 26: 636-64.
34. Raush C, Kovalskys I, De Gregorio MJ. Gender differences and a school-based obesity prevention program in Argentina: a randomized trial. *Rev Panam Salud Publica* 2013; 34: 75-82.
35. Ruiz Santana S, Ruiz Hernández F, Hernández CR, Álvarez A, Saavedra P. Evaluación de dos intervenciones nutricionales y de hábitos de higiene y salud en una cohorte de alumnos de enseñanza primaria. *Nutr Hosp* 2009; 24: 596-606.
36. Espejo MP, Vásquez MD, Benedi V, López JC. Hábitos de alimentación y de actividad física. Un año de intervención en la escuela. Estudio piloto. *Acta Pediatr Esp* 2009; 67: 21-5.



Original / *Obesidad*

Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina

Laura Fantelli Pateiro¹, N. Pampillón², M. Coqueugniot³, P. De Rosa⁴, C. Pagano⁵, C. Reynoso⁶, C. De Pizzol⁷, C. Iturralde³, S. Podestá⁸ y C. Penutto²

¹Sección de Cirugía Bariátrica del Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata. Argentina. ²Centro Quirúrgico de la Obesidad, Mendoza. Argentina. ³Centro de Estudio y Tratamiento de la Obesidad Severa CETOS. CABA. Argentina. ⁴Centro de Rehabilitación quirúrgica de la Obesidad CRQO. CABA. Argentina. ⁵Consultorio Integral de Tratamiento de la obesidad y enfermedades metabólicas CITOmet. Neuquén. Argentina. ⁶Equipo de Cirugía Bariátrica del Hospital Británico. CABA. Argentina. ⁷Programa unidades Bariátricas Hospital Alemán. CABA. Argentina. ⁸OCMI, Hospital Español. Mendoza. Argentina.

Resumen

Introducción: Una gráfica alimentaria es una guía que ayuda a los individuos a controlar y a mejorar la calidad de su alimentación; ofrece pautas sobre lo que debe comer una determinada población en términos de alimentos dando un marco para la correcta selección de los nutrientes a consumir.

Objetivo: El objetivo de la presente publicación fue crear una herramienta de educación alimentaria destinada a pacientes de cirugía bariátrica para el postoperatorio en el largo plazo.

Métodos: Se convocó a participar en mesas de trabajo a licenciados en nutrición y médicos especialistas en nutrición en un congreso realizado en el 2011. Se tomó como base científica el Primer Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica y las "Guías alimentarias para la Población Argentina normal". De esta forma se adapta la misma a la población argentina con cirugía bariátrica sumada a la experiencia de los profesionales.

Resultado: Como resultado se obtuvo un gráfica alimentaria en forma de óvalo, adaptación de la gráfica de las "Guías alimentarias para la población argentina", 12 mensajes o recomendaciones dirigidas a individuos con CB, una sugerencia de menú que responde a un valor calórico promedio de 1.273 calorías diarias, 145 g de carbohidratos, 76 g de proteínas y 43,2 g de grasas; 45,5% de calorías proveniente de los carbohidratos, 24% de calorías proveniente de las proteínas y 30,5 % de calorías proveniente de las grasas, 1.160 mg de calcio.

(Nutr Hosp. 2014;29:1305-1310)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7233

Palabras clave: *Recomendaciones. Gráfica. Cirugía bariátrica. Población argentina.*

NUTRITIONAL GRAPH FOR ARGENTINA'S BARIATRIC POPULATION

Abstract

Introduction: A food graph is a guide that helps individuals controlling and improving their feeding quality; it provides recommendations on what should a particular population eat with a correct selection of the nutrients to be consumed.

Objective: The aim of this publication was to create a food education tool for bariatric surgery patients in the long run of the post-surgical period.

Methods: Graduates in nutrition and physicians specialized in nutrition were invited to participate in workshops at a meeting that took place in 2011. The scientific bases were the First Argentinean Consensus on Nutrition in Bariatric Surgery and the Feeding Guidelines for Normal Argentinean Population. In this way, these guidelines are adapted to the Argentinean population submitted to bariatric surgery, together with the experience of the healthcare professionals.

Result: This yielded an oval-shaped food graph, an adaptation of the Feeding Guidelines for Normal Argentinean Population, 12 messages or recommendations focused on individuals with bariatric surgery, a recommended menu with a mean energetic value of 1,273 calories per day, 145 g of carbohydrates, 76 g of proteins and 43.2 g of fat; 45.5% of the calories coming from carbohydrates, 24% from proteins, and 30.5% from fat, with 1,160 mg of calcium.

(Nutr Hosp. 2014;29:1305-1310)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7233

Key words: *Recommendations. Graph. Bariátrica surgery. Argentinean populati.*

Correspondencia: Laura Fantelli Pateiro.
E-mail: laurapateiro@outlook.com

Recibido: 18-XII-2013.
1.ª Revisión: 9-III-2014.
Aceptado: 6-IV-2014.

Abreviaturas

CB: Cirugía bariátrica.

AADYND: Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas.

Introducción

La prevalencia de obesidad en el mundo ha aumentado tanto en los países desarrollados como en vía de desarrollo según datos de la organización mundial de la salud¹. Los datos en Argentina proporcionados por la encuesta nacional de nutrición y salud muestran una prevalencia en mujeres de 19 a 49 años de 19,4% para obesidad y en la encuesta nacional de factores de riesgo dicha prevalencia en la población general es de 34,5%^{2,3}. Dentro de ese porcentaje el 3,5% de la población adulta presenta obesidad severa (grado II) y muy severa (grado III)⁴.

La cirugía bariátrica es en la actualidad el tratamiento de elección en los pacientes con obesidad severa, siendo de vital importancia la alimentación posquirúrgica para asegurar el éxito del tratamiento en el largo plazo.

Una gráfica alimentaria es una guía que ayuda a los individuos a controlar y a mejorar la calidad de su alimentación; ofrece pautas sobre lo que debe comer una determinada población en términos de alimentos dando un marco para la correcta selección de los nutrientes a consumir.

Evita el uso de cifras relativas al consumo recomendado de nutrientes ofreciendo a cambio una forma práctica de traducirlos en consejos dietéticos para individuos de un grupo de población.

Tanto el consumo de proteínas como de ciertos micronutrientes son prioritarios en la población bariátrica, por lo que se incluyen mensajes e imágenes que reflejen su importancia.

No todos los pacientes con cirugía bariátrica (CB) tienen exactamente las mismas necesidades dietéticas y no existe un patrón dietético único compatible con el buen tratamiento postquirúrgico a largo plazo; éste dependerá del peso actual, talla e índice de masa corporal, de la actividad física, de la tolerancia y gustos alimentarios particulares que marcan las diferencias alimentarias, sin modificar la correcta distribución de macro y micronutrientes.

Esta gráfica se basa en el principio de servir de guía para una alimentación equilibrada y saludable que ayude a prevenir enfermedades, déficit de nutrientes, prevención de enfermedades no transmisibles como el cáncer y las enfermedades cardíacas y a mantener el peso perdido luego de la CB con un correcto estado de nutrición.

La inclusión de grupos de alimentos en forma de círculos en nuestro caso, garantiza la existencia de todos los nutrientes y ofrece mensajes positivos sobre lo que

se recomienda ingerir en cuanto a calidad y cantidad a una persona con CB a partir del 6º u 8º mes después de la cirugía.

Hasta este momento para los pacientes con CB sólo contábamos con la gráfica realizada por Moize y cols. en el Hospital Clinic de Barcelona⁶ que fue elaborada partiendo de la bibliografía existente sobre la alimentación en pacientes con CB y adaptada a los hábitos y posibilidades de la población española.

En Argentina, al igual que otros países que poseen su propia imagen alimentaria, contamos con la “Gráfica de las guías alimentarias para la población argentina” elaboradas por la asociación de dietistas y nutricionistas local (AADYND)⁷, pero no teníamos una imagen que pudiese ser utilizada en los pacientes con CB.

Ante la importancia de contar con una herramienta que ayude al profesional en el manejo del paciente bariátrico en el largo plazo dinamizando la consulta y brindando conceptos claros que permitan elaborar sus comidas con los lineamientos que la evidencia nos muestra en la actualidad, un grupo de nutricionistas especializados en cirugía bariátrica de Argentina nos propusimos crear dicha herramienta para nuestro país en base al Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica⁸.

Materiales y métodos

La metodología de trabajo fue convocar a los participantes a compartir mesas de trabajo (conformadas por Licenciados en nutrición y médicos especialistas en nutrición), durante el V Congreso de Cirugía Bariátrica y Metabólica en la ciudad de Mendoza, Argentina, en el mes de mayo de 2011.

Se tomó como base científica el Primer Consenso Argentino de Nutrición en Cirugía Bariátrica⁸ y las “Guías alimentarias para la población argentina normal” elaboradas por la AADYND⁷. De esta forma se adapta la misma a la población argentina con cirugía bariátrica.

Resultado

Como resultado se obtuvo una gráfica alimentaria en forma de óvalo, adaptación de la gráfica de las “Guías alimentarias para la población argentina”, 12 mensajes o recomendaciones dirigidas a individuos con cirugía bariátrica, una sugerencia de menú que responde a un valor calórico promedio de 1.273 calorías diarias, 145 g de carbohidratos, 76 g de proteínas y 43,2 g de grasas; 45,5% de calorías proveniente de los carbohidratos, 24% de calorías proveniente de las proteínas y 30,5% de calorías proveniente de las grasas, 1.160 mg de calcio.

Al contar con un reservorio gástrico reducido después de la CB, se requerirá mayor número de ingestas, para poder cubrir un mínimo de nutrientes.

2. *Priorizar en cada comida el consumo de alimentos con alto contenido proteico (carne blancas y rojas magras, lácteos descremados y huevo).* Es importante incorporar una adecuada cantidad de proteínas después de la CB, es por eso que se recomienda comenzar a comer el alimento proteico en primer lugar (carne, clara de huevo, queso, leche, yogur o suplementos proteicos modulares). Recordar el objetivo de llegar a consumir 60 g/día-120 g/día de proteína, que equivale a un mínimo de 1 g/kg peso ideal/día dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico. El adecuado consumo de proteínas es esencial para preservar la masa magra^{9,10}.
3. *Consumir diariamente al menos un litro y medio de líquidos, sin calorías y sin gas, prefiriendo agua potable.* El agua constituye un nutriente vital para el normal funcionamiento del organismo, ya que transporta nutrientes y sustancias de desecho del cuerpo, así como también regula la temperatura corporal y el metabolismo. Luego de una CB, se recomienda incorporar por lo menos 1,5 litros de líquidos libres de calorías (que podrían enlentecer la pérdida de peso) y sin gas, ya que éste genera disconfort y dilatación del reservorio gástrico.
El adecuado consumo de líquidos, especialmente agua, previene la deshidratación, que puede provocar hipotensión, mareos y cefalea.
4. *No beber durante las comidas. Hacerlo 30 minutos antes o después de las mismas.* La ingesta de líquidos debe realizarse alejada de las comidas principales. Esto se debe a que la disminución de la capacidad gástrica luego de la CB, no permite la ingesta conjunta de alimentos y bebidas. Consumir líquidos con la comida, puede acelerar la velocidad de vaciado del reservorio, minimizando la sensación de saciedad que se busca obtener tras la restricción gástrica.
Se recomienda un tiempo mínimo de espera de 30 minutos antes y después de las comidas principales, para la hidratación.
5. *Comer tranquilo, sentado, sin tensiones. Masticar muy bien los alimentos.* Las comidas deberán realizarse en un ambiente de tranquilidad para poder tolerar los alimentos.
La masticación es el primer paso del proceso digestivo y es la base fundamental de la tolerancia gástrica especialmente con las comidas proteicas, que son necesarias en la alimentación diaria. Masticar bien un alimento requiere de una concientización de parte del paciente desde el

comienzo de su alimentación, esto permitirá observar los volúmenes ingeridos y controlar el valor de saciedad producido por la CB.

6. *Evitar el "picoteo" de galletitas, pan, caramelos, dulces, etc. que puede provocar aumento de peso.* El picoteo es un hábito frecuente en los pacientes. Se deberá trabajar para transformarlo de un acto inconsciente a un proceso consciente que permita al paciente realizar colaciones programadas de alimentos proteicos en lugar de picotear alimentos altos en carbohidratos y grasas, hipercalóricos, que provocarán menor saciedad y mayor tendencia al consumo con la posterior re ganancia de peso.
Es importante programar las ingestas diarias sin omitir comidas, y colaciones para evitar el picoteo en situaciones en las cuales no es posible la selección de un alimento adecuado. Hay que recordar que la prioridad en la alimentación posterior a la CB son los alimentos ricos en proteínas que no sólo aportan los nutrientes que requiere el organismo, sino que generan mayor saciedad.
7. *Disminuir el consumo de alimentos ricos en azúcares refinados.* Todas las bebidas que contienen azúcar y otros productos altos en azúcar, tales como mermeladas, golosinas, productos de pastelería, tortas y galletas (que también son altos en grasas de mala calidad) deben ser controlados¹¹. Estos alimentos y bebidas podrían limitar la pérdida de peso. Los pacientes que evitan estos alimentos suelen tener un mantenimiento satisfactorio de la pérdida de peso después de la operación.
8. *Utilizar aceite de oliva extra virgen, girasol, canola, etc. preferentemente crudo y evitar la grasa de origen animal.* La grasa tiende a lentificar el vaciado gástrico y agravar síntomas preexistentes de reflujo gastroesofágico. Alimentos ricos en grasas (embutidos, patés, carne grasas, queso grasos, frutos secos), frituras en general, deben evitarse o limitarse no sólo por la posible intolerancia, sino porque su excesivo aporte calórico frena la curva de pérdida de peso y/o facilita la recuperación del mismo. Las preparaciones fritas y otras grasas no son recomendables. Las grasas en su conjunto no deben superar el 25-30% de la energía total diaria. Se debe aportar un mínimo de ácidos grasos esenciales por día para cubrir su requerimiento, por lo cual se recomienda utilizar aceites vegetales como el de girasol, maíz, canola y/o soja¹¹.
9. *Tomar diariamente las vitaminas y minerales indicados.* Debido a la modificación de la anatomía del aparato digestivo la suplementación está recomendada de por vida con un multivitamíni-

co/mineral y según los controles de laboratorio, con suplementos específicos. Es importante que el paciente cumpla con la suplementación para evitar riesgos por carencias^{10,12,13}.

10. *Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.* Las bebidas alcohólicas están contraindicadas no sólo por fomentar la reganancia de peso y favorecer el desarrollo de deficiencias vitamínicas, sino también porque la disminución del reservorio gástrico provoca su rápida absorción produciendo un aumento en la velocidad de la toxicidad. Se debe alertar a los pacientes sobre este punto ya que en algunos casos, poco volumen puede causar los mismos efectos que antes de la cirugía producían grandes volúmenes. Y, por último, los pacientes sometidos a CB, en su mayoría, presentaban alteraciones hepáticas, por lo que el consumo de alcohol es perjudicial¹⁰.
11. *Realizar ejercicios en forma regular y mantener una vida activa.* Es muy importante para un descenso de peso saludable, así se evitará el debilitamiento muscular y pérdida de masa muscular luego de la CB. Además de producir otros efectos beneficiosos como disminuir el colesterol, triglicéridos, insulina y grasa corporal, aumentar la capacidad cardiopulmonar, regular la presión arterial, reducir los niveles de stress y ansiedad entre otros.

La gráfica ilustra las capacidades físicas a trabajar: *fuerza muscular, resistencia aeróbica, y flexibilidad.*

Al realizar ejercicio físico hay que tener en cuenta la capacidad física inicial de la persona, se deberá realizar ejercicios para fortalecer la musculatura con mancuernas, elásticos, máquinas, etc., sumándole un trabajo de resistencia aeróbica como bicicleta fija, caminatas, etc. Al finalizar los ejercicios de flexibilidad y de elongación colaboran a tener mayor amplitud en los movimientos y estirar la musculatura. La frecuencia semanal es de 3-4 días, progresivo. Es muy importante que el paciente “modifique los hábitos” de estar sedentario a estar físicamente activo así logrará cambios en la sensación de bienestar general¹⁴⁻¹⁸.

12. *Concurrir a los controles indicados por el equipo de especialistas bariátricos.* El seguimiento post cirugía es necesario para reforzar las pautas alimentarias, monitorear el descenso de peso, controlar la evolución de las comorbilidades, detectar y tratar las complicaciones secundarias a la cirugía (principalmente, deficiencia de vitaminas y minerales).

Se diseñó un tríptico en donde la cara interior se presenta la imagen de la grafica y el a parte exterior las recomendaciones y el ejemplo de menú.

RECOMENDAMOS EN ESTA NUEVA ETAPA

- Realizar de 4 a 6 ingestas al día, con una duración mínima de 30 minutos.
- Priorizar en cada comida el consumo de alimentos con alto contenido proteico (carnes blancas y rojas, lácteos descremados y huevo).
- Consumir diariamente al menos un litro y medio de líquidos, sin calorías y sin gas, prefiriendo agua potable.
- No beber durante las comidas. Hacerlo 30 minutos antes o después de las mismas.
- Comer tranquilo, sentado, sin tensiones. Masticar muy bien los alimentos.
- Evitar el "picoteo" (galletitas, pan, caramelos, dulces, etc.) que puede provocar aumento de peso.
- Disminuir el consumo de alimentos ricos en azúcares refinados.
- Utilizar aceite de oliva extra virgen, girasol, canola, etc. preferentemente crudo y evitar la grasa de origen animal.
- Tomar diariamente las vitaminas y minerales indicados.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- Mantener una vida activa y realizar ejercicios en forma regular.
- Concurrir a los controles indicados por el equipo de especialistas bariátricos.

EJEMPLO DE MENÚ

DESAYUNO:
1 taza de leche descremada sola o con edulcorante.
1 rebanada de pan.
1 rodaja de queso fresco descremado.

MEDIA MAÑANA:
1 yogur descremado.

ALMUERZO:
½ filet de pescado al horno.
¼ de plato de de vegetales crudos.
1 papa chica.
1 cda. de aceite.
½ fruta de postre.

MEDIA TARDE O MERIENDA:
1 taza de leche descremada sola o con edulcorante.
3 galletitas.
1 rodaja de queso fresco descremado.


COLACIÓN:
1 fruta.

CENA:
½ de pollo s/piel.
¼ de plato vegetales crudos.
¼ de plato vegetales cocidos.
2 claras de huevo.
1 cda. de aceite.
½ fruta de postre.

AUSPICIA:
Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas.
Facultad de Ciencias de la Nutrición - Univ. Juan Agustín Maza.
Sociedad Argentina de Nutrición.
NUCIBA - Nutrición en Cirugía Bariátrica.

www.nuciba.com.ar

EN BASE AL CONSENSO ARGENTINO DE NUTRICIÓN EN CIRUGÍA BARIÁTRICA



GUÍA ALIMENTARIA PARA LA POBLACIÓN BARIÁTRICA ARGENTINA

"Un cambio de vida que incluya una alimentación variada y moderada es el soporte del paciente bariátrico"

Conclusiones

La Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina es una herramienta que permite la educación alimentaria a mediano y largo plazo de la población bariátrica.

Se realizó para que el paciente pueda comprender fácilmente las recomendaciones nutricionales en el período posterior a los 6-8 meses después de su cirugía, promoviendo una alimentación acorde a sus necesidades, basado en un aporte de proteínas de alto valor biológico, controlando el consumo de hidratos de carbono simples, y recomendando la selección de alimentos saludables. Las recomendaciones nutricionales y el seguimiento del paciente a largo plazo son los ejes para el éxito del tratamiento postoperatorio.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de Lorena Burgos, diseñadora gráfica y de nuestros colegas nutricionistas que han participado en la construcción de la gráfica.

Conflictos de interés

Los autores no presentan conflictos de interés

Referencias

1. Deitel M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 Billion people. *Obes Surg* 2003; 13 (3): 329-30.
2. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultado. Ministerio de Salud. Argentina. 2007. pp. 1-182.
3. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, Laspiur S. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte Transversal. *Rev Argent Salud Pública* 2011; 2 (6): 34-41.
4. Elgart J, Pfirter G, Gonzalez L, Caporale J, Cormillot A, Chiappe ML y cols. Obesidad en Argentina, morbimortalidad e impacto económico. *Rev Argent Salud Pública* 2010; 1 (5): 6-12.
5. Directrices dietéticas basadas en alimentos (FBDG) en Europa. INFORMES EUFIC 10/2009. www.eufic.org/article/es/page/RARCHIVE/expid/directrices-dieteticas-basadas-alimentos-Europa
6. Moizé VL, Pi-Sunyer X, Mochari H, Vidal J. Nutritional Pyramid for Post-gastric Bypass Patients. *Obes Surg* 2010; 20 (8): 1133-41.
7. Lema S, Longo E, Lopresti A. Guías alimentarias para la Población Argentina: manual de multiplicadores. 1ª. Ed. Buenos Aires: Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas, 2003. www.msal.gov.ar/promin/publicaciones/pdf/guias-alimentarias.pdf.
8. Pampillón N, Reynoso C, Pagano C, Aguirre Ackerman M, Fantelli Pateiro L, Coqueugnot M y cols. Consenso Argentino de nutrición en Cirugía Bariátrica. *Actualización en Nutrición* 2011; 12 (2): 98-141.
9. Moizé V, Andreu A, Rodríguez L, Flores L, Ibarzabal A, Lacy A, Jiménez A y cols. Protein intake and lean tissue mass retention following bariatric surgery. *Clin Nutr* 2013; 32 (4): 550-5.
10. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95 (11): 4823-43.
11. Rubio MA, Rico C, Moreno C. Nutrición y cirugía bariátrica. *Supl Rev Esp Obes* 2005; 2: 1-11.
12. Mechanick J, Kushner R, Sugerman H, Gonzalez-Campoy M, Collazo-Clavell M, Guven S y cols. Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2008; 4: 109-84.
13. Mechanick J, Youdim A, Jones D, Timothy Garvey W, Hurley DL, Mc Mahon M. AACE/TOS/ASMBS Bariatric Surgery Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract* 2013; 19 (2): 1-36.
14. King WC, Bond DS. The importance of preoperative and postoperative physical activity counseling in bariatric surgery. *Exerc Sport Sci Rev* 2013; 41 (1): 26-35.
15. Harry Pino. Physical Activity in the Management of Obesity: How Much and How Often? *Bariatric Nursing and Surgical Patient Care* 2006; 1 (1).
16. American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for healthy adults. American College of Sport Medicine Position stand. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41 (3): 687-708.
17. Livhits M, Mercado C, Yermilov I. Exercise Following Bariatric Surgery: Systematic Review. *Obes Surg* 2010; 20: 657-65.
18. Stagen S, Derave W, Calders P. Physical Fitness in Morbidly Obese Patients: Effect of Gastric Bypass Surgery and Exercise Training. *Obes Surg* 2011; 2: 61-70.



Original / *Pediatría*

Análisis nutricional del modelo dietético en alumnos de educación primaria con estado nutricional normal

Beatriz Durá-Gúrpide¹ y Teodoro Durá-Travé^{1,2}

¹Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. ²Complejo Hospitalario de Navarra. Servicio Navarro de Salud/Osasunbidea. Pamplona. España.

Resumen

Objetivo: Realizar un análisis nutricional del modelo dietético en un grupo de alumnos de Educación Primaria (9-12 años) con estado nutricional normal.

Material y Métodos: Registro de consumo de alimentos de dos días lectivos consecutivos en una muestra de 353 alumnos de Educación Primaria (188 varones y 165 mujeres) con una situación nutricional normal. Se ha calculado el consumo calórico y de macronutrientes, minerales y vitaminas comparándose con las ingestas recomendadas.

Resultados: El valor medio del aporte calórico diario era de 2.066,9 kcal. Los cereales (33%), lácteos (19%) y carnes (17%) aportaban el 70% de la ingesta calórica total. Las proteínas aportaban el 20,3% de la ingesta calórica, los glúcidos el 48,8%, los lípidos el 30,9%, y las grasas saturadas el 12,6%. La ingesta de colesterol era excesiva y 2/3 de la ingesta proteica eran de origen animal. El valor medio de la ingesta de calcio, yodo y vitaminas A, D y E eran inferiores a los aportes dietéticos recomendados.

Conclusiones: El modelo dietético de los alumnos de Educación Primaria con estado nutricional normal difiere del prototipo mediterráneo, con un consumo excesivo de carnes, limitado de cereales y lácteos, y deficiente en verduras y hortalizas, frutas, legumbres y pescados; dando lugar a un incremento del aporte de proteínas y grasas animales en detrimento de los hidratos de carbono complejos y un aporte deficiente de calcio, yodo y vitaminas A, D y E.

(Nutr Hosp. 2014;29:1311-1319)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7406

Palabras clave: *Encuesta dietética. Escolares. Estado nutricional. Modelo dietético. Diet assessment. Dietary patterns. Nutritional status. School-children.*

Correspondencia: Teodoro Durá Travé.

Departamento de Pediatría.
Clínica Universidad de Navarra.
Av. Pío XII, 10 - 8º C.
31008 Pamplona.
E-mail: tduratra@cfnavarra.es

Recibido: 5-III-2014.
Aceptado: 25-III-2014.

NUTRITIONAL ANALYSIS OF DIETARY PATTERNS IN STUDENTS OF PRIMARY EDUCATION WITH NORMAL NUTRITIONAL STATUS

Abstract

Objective: To perform a nutritional assessment of the dietary model in a group of primary school students (9-12 years) with a normal nutritional status.

Material and methods: Recording of food consumption of two consecutive school days in a sample of 353 primary school students (188 boys and 165 girls) with normal nutritional situation. The intake of energy, macronutrients, minerals, and vitamins was calculated and compared with the recommended intakes.

Results: The mean value of daily caloric intake was 2,066.9 kcal. Grains (33%), dairy products (19%) and meats (17%) represented 70% of the total caloric intake. Proteins contributed with 20.3% of the caloric intake, sugars 48.8%, lipids 30.9%, and saturated fats 12.6%. Cholesterol intake was excessive and 2/3 of the caloric intake was of animal origin. The mean intake of calcium, iodine and A, D and E vitamins were lower than de recommended dietary intakes.

Conclusions: The dietary model of the primary school students with normal nutritional status varies from the Mediterranean prototype, with an excessive intake of meats, limited intake of grains and dairy products, and deficient intake of vegetables, fruits, legumes, and fishes. This leads to an increase in the intake of proteins and fats from animals with a detriment of complex carbohydrates and a deficient intake of calcium, iodine, and vitamins A, D y E.

(Nutr Hosp. 2014;29:1311-1319)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7406

Key words: *Dietary survey. Students. Nutritional status. Dietary model. Diet assessment. Dietary patterns. Nutritional status. School children.*

Introducción

La prevalencia de exceso de peso infantojuvenil se ha ido incrementando progresivamente en los países industrializados hasta tal punto que actualmente representa el trastorno nutricional de mayor relevancia en nuestro medio. Aunque se trata de un trastorno multifactorial en cuya etiopatogenia están implicados factores genéticos, metabólicos, psicosociales y ambientales; la rapidez con que se está incrementando su prevalencia parece estar más bien en relación con factores ambientales, tales como unos hábitos alimentarios poco saludables y un estilo de vida sedentario¹⁻⁴.

Los hábitos dietéticos han sido siempre un referente sociocultural de los distintos pueblos, pero la evidencia científica generada durante los últimos años relacionando la dieta y el estado de salud ha sido determinante para que los hábitos alimentarios de una población se consideren en la actualidad un indicador tanto social como sanitario⁵. Los hábitos alimentarios tradicionalmente observados en algunos países del área mediterránea han originado el concepto de “dieta mediterránea”, cuyo interés nutricional deriva de la diversidad de alimentos que la componen –en realidad todos los grupos de alimentos están permitidos, pero en su justa proporción– y que permiten un aporte equilibrado, tanto calórico como de nutrientes, mediante la combinación de frutas, verduras y hortalizas con pan, pastas y arroz; así como de legumbres con derivados lácteos, pescados y carnes magras; siendo el aceite de oliva imprescindible como grasa culinaria⁶⁻⁸.

Sin embargo, la industrialización y comercialización de la cadena alimentaria en los países occidentales, con una producción cada vez mayor de alimentos procesados, están induciendo una serie de cambios en los hábitos y preferencias alimentarias en amplios sectores de la población. De este modo, se habla de un modelo dietético occidental caracterizado por un consumo excesivo de alimentos de origen animal, especialmente de carnes y derivados y de azúcares añadidos, en detrimento del consumo de cereales, verduras y hortalizas y frutas, con el consecuente incremento de grasas saturadas y colesterol en la dieta⁹⁻¹¹. Este virtual deterioro de los patrones alimentarios tradicionales de nuestro entorno cultural y/o geográfico ha hecho temer sobre una gradual desaparición de la dieta mediterránea^{12,13} y justificaría, en gran medida, el estudio de la calidad de los hábitos alimentarios en la población general y, especialmente, en aquellos sectores más susceptibles de ser influidos como, por ejemplo, la población infantil; que, por otro lado, serían los más necesitados de una alimentación saludable para un crecimiento y desarrollo óptimos.

No obstante, cabría presumir que aquellos escolares con una situación nutricional normal gozarían de unos hábitos alimentarios que les aportaran los requerimientos energéticos y de nutrientes necesarios –sin carencias ni excesos– y que, además, contribuyeran a la prevención de enfermedades del adulto, tales como

enfermedad isquémica coronaria, aterosclerosis, osteoporosis, tumores, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial, obesidad, diabetes, etc.¹⁴⁻¹⁹.

El objetivo del presente trabajo consiste en realizar un estudio descriptivo de los hábitos alimentarios en un grupo de alumnos de Educación Primaria normonutridos, así como analizar si el aporte energético y de nutrientes de estos escolares se ajusta a los requerimientos nutricionales establecidos, en orden a diseñar estrategias de intervención nutricional.

Material y métodos

Pacientes

Se ha realizado una encuesta nutricional a un grupo de 353 alumnos que cursaban entre 3º y 6º curso de Educación Primaria (188 varones y 165 mujeres) en la ciudad de Pamplona y que habían acudido a las consultas externas de Pediatría del Complejo Hospitalario de Navarra en el año 2012 (las encuestas fueron realizadas entre enero y junio). Se excluyeron todos aquellos escolares que presentaban alguna enfermedad aguda o crónica que pudiera condicionar su estado nutricional, así como aquellos que tomaban complementos energéticos y/o suplementos de minerales y vitaminas; y también fueron excluidos todos aquellos que comían al mediodía fuera del hogar (casa de familiares, comedor escolar, etc.). Para ser incluidos en el estudio era *conditio sine qua non* que su estatus nutricional fuera normal; es decir, el índice de masa corporal (IMC) debía oscilar entre +1 y -1 desviaciones estándar (Z-score).

Encuesta nutricional

Las encuestas se llevaron a cabo mediante una entrevista personal. El método utilizado fue el registro de consumo de alimentos de tres días lectivos consecutivos. A cada paciente se le preguntaba detalladamente sobre los alimentos que habían consumido durante dos días consecutivos en cada una de las diferentes ingestas (desayuno, almuerzo, comida del mediodía, merienda y cena). Para el cálculo del tamaño de las raciones correspondientes a las distintas variedades de alimentos que los encuestados referían haber consumido se recurrió a un cuaderno fotográfico de raciones y medidas *del Institut Scientifique et Technique de la Nutrition et de l'Alimentation* (París, 2002)²⁰.

Los alimentos fueron divididos en los siguientes grupos:

1. Lácteos y derivados
2. Cereales y derivados
3. Dulces, bollería y repostería
4. Frutas y zumos naturales
5. Grasas y aceites
6. Carnes y derivados

7. Huevos y derivados
8. Verduras y hortalizas, tubérculos y legumbres.
9. Pescados

El consumo energético y de macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono, grasa total, ácidos grasos saturados [AGS], ácidos grasos monoinsaturados [AGMI] y ácidos grasos poliinsaturados [AGPI], fibra total y colesterol), minerales (calcio, hierro, yodo, magnesio, zinc, selenio y fósforo) y vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B₆, folatos, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina A, vitamina D y vitamina E) se calculó individualmente mediante el programa de cálculo nutricional CESNID 1.0[®] (Centro de Enseñanza Superior de Nutrición y Dietética. Universidad de Barcelona)²¹. Como valores de referencia de los aportes dietéticos recomendados de minerales y vitaminas (ingestas dietéticas de referencia) para las distintas edades se han utilizado las tablas americanas actualizadas de la National Academy of Sciences²².

Estudio nutricional

De cada alumno se registraron el sexo, la edad, el peso y la talla. Las valoraciones del peso y la talla se realizaron en ropa interior y sin calzado. El peso se midió con básculas Año-Sayol[®], con un rango de lectura de 0 a 120 kg y una precisión de 100 g, y la talla se midió con un tallímetro rígido inextensible de pared de 60 a 210 cm, con un rango de precisión de 0,1 cm.

Mediante el programa SEINAPTRACKER (Medicalsoft Intercath, S.L. Universidad de Barcelona, 2007-2008) se calcularon los Z-score del IMC. Las curvas y tablas de crecimiento utilizadas como referencia para estos cálculos fueron las del Centro Andrea Prader (Zaragoza, 2004).

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como medias (M) y porcentajes (%) con sus desviaciones estándar (DE) o intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El análisis estadístico (t de Student, comparación de proporciones) fue realizado mediante el programa informático SPSS versión 20.0 (Chicago, Illinois, EE.UU.). La significación estadística fue asumida cuando el valor de *p* era inferior a 0,05.

Resultados

Características de la muestra

La edad media de los encuestados era de 10,5 años (IC-95%: 10,3-11,7), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Tampoco entre los valores medios del peso (varones: 38,8 ±

0,8 y mujeres: 39 ± 0,7), talla (varones: 143 ± 0,6 y mujeres: 142,8 ± 0,7) e IMC (varones: 18,6 ± 0,1 y mujeres: 18,42 ± 0,3) existían diferencias estadísticamente significativas. La totalidad de encuestados referían realizar la comida del mediodía y la cena; sin embargo, el 1,1% (n = 4), 5,9% (n = 21) y 3,1% (n = 11) referían que no desayunaban, no almorzaban o no merendaban, respectivamente.

Frecuencias de consumo

En el desayuno, los lácteos (91,5%) junto con dulces, bollería y repostería (50%) y/o cereales (43%) y, en menor medida, frutas y zumos naturales (14%) y aceites y grasas (12%) eran los grupos de alimentos de mayor consumo. El 72% de los encuestados referían añadir cacao en polvo y, en menor medida, azúcar (15%) al consumo de leche. El 14% de los encuestados referían desayunar exclusivamente un vaso de leche.

En el almuerzo, el pan (61%), junto con los embutidos (46%) y, en menor medida, yogures (11%) y frutas (12%) eran los alimentos de mayor consumo.

En la comida del mediodía, las carnes (74%), junto con los cereales (67%), lácteos (45%), frutas (37%), legumbres (30%) y verduras y hortalizas (26%) y, en menor medida, tubérculos (18%) y pescados (15%) eran los grupos de alimentos de mayor consumo. El 52% de los encuestados referían consumir pan en la comida del mediodía y el 13% consumían patatas fritas como aditamento de la carne o el pescado.

En la merienda, el pan (78,2%) junto con los embutidos (42%), chocolate y/o crema de cacao (26%) y, en menor proporción, yogures (13%) y frutas (8%) eran los alimentos más consumidos.

En la cena, los lácteos (77%) junto con las carnes (69%), cereales (60%) y verduras y hortalizas (24%) y, en menor medida, tubérculos (20%), huevos (19%), frutas (19%) y pescados (15%) eran los grupos de alimentos de mayor consumo. El 53% de los encuestados referían consumir pan durante la cena.

Ingesta de calorías y nutrientes

El valor medio del aporte calórico diario total era de 2.066,9 kcal (IC 95%: 2.040,2-2093,6), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (varones: 2.072,7 ± 261,7 y mujeres: 2.060,9 ± 250,6). En la tabla I se exponen el valor medio del aporte calórico y de la contribución calórica porcentual, de cada una de las ingestas diarias de la totalidad de los encuestados, sin que existieran diferencias estadísticamente entre ambos sexos. El mayor aporte calórico correspondía a la comida del mediodía (34,5%), seguida del desayuno-almuerzo (27,9%), la cena (23,5%) y, en último lugar, a la merienda (14,5%).

En la figura 1 se observa la contribución proporcional de los distintos grupos de alimentos al aporte ener-

Tabla I
Aporte calórico (kilocalorías) y contribución calórica porcentual (%) de cada una de las ingestas diarias en la totalidad de los encuestados

Ingesta	Aporte calórico (kcal) M (IC 95%)	Contribución calórica (%) M (IC 95%)
Desayuno	323,5 (313,9-333,1)	16,0 (15,5-16,5)
Almuerzo	253,8 (242,2-265,4)	11,9 (11,4-12,4)
Mediodía	734,2 (714,6-753,8)	34,5 (33,7-35,4)
Merienda	298,1 (287,7-308,5)	14,5 (14,0-15,0)
Cena	498,2 (480,3-516,1)	23,5 (22,8-24,2)

gético diario, sin que se aprecien diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Los cereales (34,1%) junto con los lácteos (18,5%) y las carnes (16,9%) aportaban aproximadamente el 70% de la ingesta calórica total.

En la tabla II se exponen los valores medios de la ingesta de macronutrientes, minerales y vitaminas sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. El valor medio de la ingesta de calcio y yodo y de vitaminas A, D y E eran inferiores a los aportes dietéticos recomendados de minerales y vitaminas, respectivamente.

En la tabla III se exponen las contribuciones porcentuales de los principios inmediatos y ácidos grasos a la ingesta calórica total en la totalidad de los encuestados, comparándose con el prototipo dietético. Se observa un excesivo aporte proteico preferentemente de origen animal, un aporte deficiente de hidratos de carbono y un consumo de grasas saturadas superior al recomendado, sin que existieran diferencias significativas entre ambos sexos.

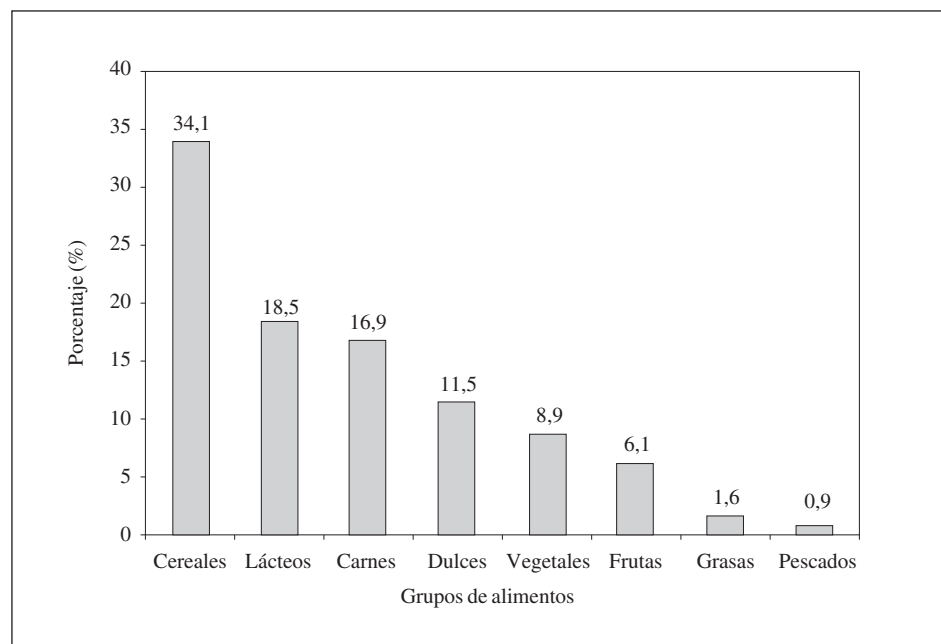


Fig. 1.—Contribución proporcional de los distintos grupos de alimentos al aporte energético diario.

Tabla II
Ingesta diaria de macronutrientes, minerales y vitaminas

Nutrientes	Grupo Total M ± DE
Proteínas (g)	102,90 ± 22,03
Glúcidos (g)	247,67 ± 48,90
Grasa total(g)	69,58 ± 19,24
AGS (g)	28,42 ± 7,54
AGMI (g)	24,55 ± 8,05
AGPI (g)	8,43 ± 2,62
Fibra total (g)	26,51 ± 13,51
Colesterol (mg)	315,55 ± 95,93
Calcio (mg)	911,74 ± 174,12
Hierro (mg)	18,26 ± 6,03
Yodo (µg)	79,18 ± 22,67
Magnesio (mg)	311,80 ± 83,36
Zinc (mg)	10,49 ± 2,73
Selenio (µg)	125,83 ± 39,66
Fósforo (mg)	1606,82 ± 294,00
Tiamina (mg)	1,68 ± 0,58
Riboflavina (mg)	1,85 ± 0,51
Niacina (mg)	38,96 ± 7,62
Vitamina B ₆ (mg)	2,04 ± 0,65
Folatos (µg)	334,64 ± 150,27
Vitamina B ₁₂ (mg)	5,75 ± 2,55
Vitamina C (mg)	54,34 ± 34,30
Vitamina A (µg)	463,64 ± 204,63
Vitamina D (µg)	88,0 ± 66,3
Vitamina E (mg)	3,81 ± 1,71

Contribución porcentual de los grupos de alimentos

En la tabla IV se expone la contribución proporcional de los distintos grupos de alimentos en el aporte diario de macronutrientes. La ingesta de proteínas se realizaba en su mayor parte a expensas de carnes

Tabla III
Contribución porcentual de los principios inmediatos y ácidos grasos a la ingesta calórica total en la totalidad del grupo

Nutrientes (porcentaje recomendable)	Porcentaje % (IC 95%)
Proteínas (10-15%)	20,3
Origen animal	64,5
Hidratos de carbono (50-55%)	48,8
Lípidos totales (30-35%)	30,9
AGS (7-10%)	12,6
AGMI (15-20%)	10,9
AGPI (6-10%)	3,74

(38%), cereales (20,8%) y lácteos (19,7%); los hidratos de carbono, de los cereales (55%); los lípidos, de los lácteos (36,9%) y carnes (27,7%); las grasas saturadas, de los lácteos (47,5%), carnes (22,4%) y dulces, bollería y repostería (18,9%); el colesterol, de las carnes (42,9%), huevos (21,4%) y lácteos (20,2%); y, por últi-

mo, la fibra, de las legumbres (37,8%), cereales (36,5%) y frutas (16,9%).

En la tabla V se muestra la contribución proporcional de los distintos grupos de alimentos en el aporte diario de minerales. La ingesta de calcio se realizaba en su mayor parte a expensas de lácteos (71,8%); el hierro, de cereales (30,2%), carnes (25,1%) y legumbres (23,1%); el yodo, de lácteos (43,7%); el magnesio, de cereales (26,8%), legumbres (25,5%) y lácteos (20,9%); el cinc, de carnes (43,5%); el selenio, de cereales (62,4%); y, por último, el fósforo, de lácteos (35%) y carnes (25,5%).

En la tabla VI se expresa la contribución proporcional de los distintos grupos de alimentos en el aporte diario de vitaminas. La ingesta de tiamina (vitamina B1) se realizaba, en su mayor parte, a expensas de las carnes (29,6%), cereales (27%) y legumbres (17,1%); la riboflavina (vitamina B2), de los lácteos (41,3%), carnes (19,9%) y cereales (19,4%); la niacina, de las carnes (42,5%) y cereales (25,6%); la vitamina B6, de las carnes (38%), cereales (21,3%) y legumbres (17,6%); los folatos, de las legumbres (34,9%) y cere-

Tabla IV
Contribución porcentual (%) de los grupos de alimentos al aporte diario de macronutrientes

Grupos de alimentos	Prot.	HC.	Gras.	AGS	AGMI	AGPI	Col.	Fibra
Lácteos	19,7	9,0	36,9	47,5	32,4	23,8	20,2	—
Cereales	20,8	55,0	6,4	3,2	3,3	12,3	—	36,5
Carnes	38,0	2,4	27,7	22,4	33,5	27,5	42,9	—
Huevos	2,0	—	3,6	2,2	4,8	3,9	21,4	—
Hortalizas	0,5	0,7	1,9	—	—	7,1	—	2,4
Legumbres	11,5	9,1	—	—	—	—	—	37,8
Frutas	0,7	10,6	1,4	—	1,8	3,0	—	16,9
Pescados	2,9	—	0,8	—	—	1,5	5,4	—
Dulces	3,9	13,2	15,1	18,9	14,5	9,9	8,5	6,4
Grasas	—	—	6,2	4,3	7,8	11,0	1,6	—

Tabla V
Contribución porcentual (%) de los grupos de alimentos al aporte diario de minerales

Grupos de alimentos	Calcio	Hierro	Yodo	Magnesio	Zinc	Selenio	Fósforo
Lácteos	71,8	2,7	43,7	20,9	19,8	5,1	35,0
Cereales	11,6	30,2	16,6	26,8	15,0	62,4	15,2
Carnes	2,4	25,1	15,5	14,0	43,5	14,2	25,5
Huevos	1,0	1,9	2,6	—	2,76	1,2	2,2
Hortalizas	4,9	1,5	2,2	1,6	14,2	4,3	14,0
Legumbres	—	23,1	—	25,5	—	—	—
Frutas	1,4	6,6	2,6	4,7	2,1	2,1	1,6
Pescados	—	1,5	8,6	2,4	—	7,1	2,2
Dulces	5,9	7,2	6,8	3,3	1,8	3,6	4,4
Grasas	—	—	1,4	—	—	—	—

Tabla VI
Contribución porcentual (%) de los grupos de alimentos al aporte diario de vitaminas

Grupos de alimentos	B ₁	B ₂	Nia	B ₆	Fol	B ₁₂	C	A	D	E
Lácteos	11,2	41,3	10,3	9,9	9,4	38,3	9,4	47,6	11,0	11,4
Cereales	27,0	19,4	25,6	21,3	30,4	4,1	18,4	11,9	43,1	3,2
Carnes	29,6	19,9	42,5	38,0	5,3	38,3	4,7	—	—	6,5
Huevos	1,3	3,5	1,4	1,0	3,4	9,4	—	9,7	17,2	8,4
Hortalizas	1,3	7,0	9,8	1,9	4,3	—	13,5	14,1	—	4,3
Legumbres	17,1	—	—	17,6	34,9	—	—	—	—	24,6
Frutas/zumos	5,3	3,5	0,7	5,9	4,8	—	54,0	2,4	—	20,8
Pescados	1,3	1,0	5,7	1,9	1,2	7,7	—	—	—	2,5
Dulces	6,6	5,0	3,9	2,8	6,3	2,3	—	7,2	8,8	6,5
Grasas/aceites	—	—	—	—	—	—	—	7,0	19,9	11,2

ales (30,4%); la vitamina B12, de los lácteos (38,3%) y carnes (38,3%); la vitamina A, de los lácteos (47,6%); la vitamina C, de las frutas (54%) y cereales (18,4%); la vitamina D, de los cereales (43,1%); y, por último, la vitamina E, de las legumbres (29,8%) y frutas (20,8%).

Discusión

Las encuestas nutricionales basadas en el recordatorio son un método óptimo y muy utilizado en los estudios transversales con finalidades descriptivas, tal y como sucede en este caso²³. Para facilitar que los encuestados pudieran especificar con la mayor exactitud la cantidad y/o tamaño de las raciones correspondientes a los distintos alimentos que habían ingerido en los últimos dos días se recurría a un cuaderno fotográfico de raciones y medidas que permitían, por una parte, al encuestado reconocer la ración y/o medida ingerida y, por otra, al encuestador estimar la cantidades consumidas²⁰. Este tipo de encuestas presentan ciertas limitaciones metodológicas que se han pretendido subsanar. Por una parte, si solo se hubiera abarcado un recuerdo de 24 horas posiblemente no se hubiera considerado suficientemente la variabilidad intraindividual de los encuestados; y, por otra, en estas encuestas existe cierta dependencia de la memoria y, además en este caso, de la habilidad de los niños para describir los alimentos ingeridos, por ello los escolares encuestados eran alumnos que cursaban entre 3º y 6 curso de Educación Primaria para evitar, en gran medida, este inconveniente.

Actualmente se admite la validez clínica del IMC como parámetro antropométrico para definir el estado nutricional en la infancia y adolescencia^{24,25}. Dada la variabilidad en la composición corporal a lo largo de la edad pediátrica, se utilizan tablas de referencia específicas para cada edad y sexo, recomendándose —siempre que existan— el uso preferente de tablas de referencia locales. Para el estudio nutricional se utilizaron como referencia las curvas y tablas de crecimiento de Ferrán-

dez y cols (Centro Andrea Prader, Zaragoza 2004) de amplia difusión y contrastada utilidad clínica en nuestro medio.

Los hábitos alimentarios de los escolares encuestados, todos ellos con una situación nutricional normal, reflejaban un modelo dietético que si bien cubría las necesidades calóricas para la edad diferían sensiblemente del prototipo mediterráneo^{6-8,26,27}. En general, los escolares prácticamente consumían carnes y derivados a diario y de forma recurrente; mientras que el consumo de alimentos de origen vegetal, tales como verduras y hortalizas, legumbres y frutas era francamente menor y, casi testimonial, el consumo de pescado; siendo el consumo de lácteos y cereales relativamente limitado. Sin embargo, el consumo de dulces, bollería y repostería era discretamente elevado aportando el 13,2% de la totalidad de hidratos de carbono. No obstante, la distribución del aporte calórico a lo largo de las cinco ingestas diarias se ajustaba al reparto proporcional recomendado.

La consecuencia inmediata de la adquisición de este modelo dietético por parte de los escolares en nuestro medio es la evidencia de un claro desequilibrio en la contribución porcentual de los principios inmediatos al aporte energético diario. El aporte de grasas, aunque cuantitativamente suficiente, ya que representaba el 30,9% del aporte calórico total, tenía la particularidad de excederse en grasas saturadas en detrimento de las grasas mono y poliinsaturadas; y, además, el aporte dietético de colesterol, especialmente en varones, superaba los 300 mg diarios recomendados. El aporte de hidratos de carbono apenas representaba el 48,8% del valor calórico total; es decir, no llegaban a aportar la contribución calórica porcentual que les correspondería en estas edades como principio inmediato energético principal. Sin embargo, el aporte de proteínas excedía sensiblemente las recomendaciones establecidas, ya que representaba el 20,3% del aporte calórico total; y, además, no se guardaba un equilibrio entre las de origen animal y vegetal, hasta tal punto que la ingesta de proteínas animales representaba los dos tercios del aporte proteico total. Otra consecuencia derivada de es-

te modelo dietético era una deficiente cobertura en algunos minerales y vitaminas. De hecho, la ingesta de calcio y yodo y de las vitaminas A, D y E –en ambos sexos– estaban por debajo de las recomendaciones establecidas. Es decir, las características de este modelo dietético no coincidirían con el concepto básico de una dieta equilibrada, ya que, a pesar de una cobertura energética suficiente, no aporta los nutrientes en cantidades suficientes y/o proporciones adecuadas para conseguir un estado nutritivo óptimo.

Otra característica de una dieta equilibrada es la variedad y/o diversidad de alimentos que la componen. Sin embargo, el modelo dietético de los escolares encuestados carecía de esta particularidad; y, de hecho, la mayoría de los nutrientes eran aportados, salvo excepciones, por la triada de lácteos, cereales y carnes. Al analizar la contribución porcentual de los distintos grupos de alimentos en el aporte de nutrientes se puede observar como el aporte de proteínas, grasas saturadas y colesterol dependía, en gran medida, de las carnes y/o embutidos. Si bien la carne es un elemento esencial de cualquier dieta equilibrada como fuente de proteínas de alto valor biológico, minerales (hierro, zinc y fósforo), así como vitaminas del complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina y cianocobalamina); sin embargo, son fuente de ácidos grasos saturados (palmítico, esteárico y mirístico) y colesterol y, por tanto, convendría relegar el consumo de carnes magras y/o aves de corral a 3-4 raciones semanales, y si se trata de carnes grasas y/o embutidos su consumo debería ser ocasional. Así mismo, los lácteos también contribuían sustancialmente al aporte de proteínas, grasas saturadas y colesterol, además de representar la principal fuente de calcio, yodo y vitamina A. Sin embargo, aunque los lácteos tienen un alto contenido en ácidos grasos saturados y colesterol convendría incrementar su consumo diario, preferentemente como yogures y quesos, con objeto de subsanar la deficiente ingesta de calcio y, en menor medida de yodo y vitamina A, advertida en los escolares; y, con una situación nutricional normal –tal y como ocurría en nuestro caso– podrían consumirse productos lácteos con bajo contenido en grasas y/o con el perfil graso modificado. Por último, señalar que los cereales contribuían especialmente al aporte energético en relación con su alto contenido en hidratos de carbono complejos; y, además, eran una fuente importante de proteínas, que al ser de menor valor biológico necesitarán complementarse con otras proteínas de origen vegetal y/o animal, así como de fibra dietética, minerales (hierro, magnesio y selenio) y vitaminas del grupo B (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina y folatos). Por tanto, simultáneamente al moderado consumo de carnes, habría que incrementar el consumo diario de cereales (cereales de desayuno, pan, arroz, pastas alimenticias, etc.) en orden a aumentar, por una parte, su contribución calórica porcentual y, por otra, a promediar el origen del contenido proteico de la dieta. Y, además, contribuiríamos a incrementar el aporte de calcio y compensar el hipoté-

tico menor aporte de vitaminas del grupo B procedente de las carnes.

El consumo del resto de grupos de alimentos entre los escolares encuestados, exceptuando los dulces, bollería y repostería, era obviamente menor y explicaría, en gran medida, el deficiente aporte dietético de yodo y vitaminas A, D y E. Por ejemplo, aunque el valor nutritivo de las verduras y hortalizas como fuente de macronutrientes es limitado –a excepción de los tubérculos que son ricos en almidón– cabe destacar su riqueza en fibra dietética y vitaminas A, E y C; de tal modo, que su consumo diario ayudaría a subsanar las deficiencias en vitaminas del modelo dietético de los escolares. Las legumbres merecen una especial consideración por su alto contenido en proteínas, fibra dietética, hierro y calcio, vitamina E, tiamina, riboflavina, niacina y folatos; de tal manera, que consumirlas varios días a la semana incrementaría el aporte de proteínas vegetales, calcio y vitamina E; además de compensar el hipotético menor aporte de hierro y vitaminas del grupo B procedente de las carnes. Las frutas son un grupo de alimentos de bajo contenido energético, pero destacan por su contenido en fibra dietética y vitaminas A, C y E; por tanto, su consumo diario y recurrente contribuiría a un mayor aporte de las vitaminas deficitarias A y E, además de proporcionar “fitonutrientes” con propiedades antioxidantes.

Respecto al grupo de alimentos de origen animal y de consumo muy restringido como serían los pescados cabe señalar que, en general, presentan un contenido calórico bajo, pero son fuente de proteínas de alto valor biológico –incluso superior al de las carnes– y de ácidos grasos poliinsaturados y aportan vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina y vitaminas A y D). Además, el pescado marino y el marisco son la principal fuente natural de yodo de nuestra alimentación, siendo una fuente valiosa de calcio, fósforo y hierro. Por tanto, habría que promover su consumo como alimento indispensable en la alimentación del escolar; y de esta manera, por una parte –junto con la sal yodada– se lograría un mayor aporte de yodo y, por otra parte, de ácidos grasos poliinsaturados y vitaminas A y D, y en consecuencia, se contribuiría a mejorar la deficiente cobertura dietética de estos nutrientes entre la población escolar.

El consumo de huevos entre los escolares encuestados se correspondía con la frecuencia recomendada de no más de uno al día y de tres a la semana. El contenido lipídico en la yema es mayoritariamente de ácidos grasos saturados y monoinsaturados y colesterol y, además, la yema es rica en minerales (hierro, calcio, zinc y selenio) y vitaminas (tiamina, riboflavina, vitamina B12, A y D). No obstante, a pesar de su moderado consumo contribuía sensiblemente al aporte de colesterol en la dieta de los escolares.

El consumo de bollería y repostería era francamente notorio, especialmente en el desayuno y/o merienda de los escolares. El valor nutricional de los productos de bollería es muy heterogéneo por su gran variedad de in-

gredientes y proporciones utilizadas. En general, el valor energético es muy elevado por su composición en azúcares refinados y grasas. Por ejemplo, la cantidad de ácidos grasos saturados dependerá del tipo de aceite vegetal utilizado (aceite de palma y soja y/o aceite de oliva); y la cantidad de colesterol aportado dependerá del origen de la grasas (mantequilla de cerdo y mantequilla) o inclusión de algunos ingredientes (huevo). Lo recomendable sería su consumo ocasional y, por tanto, convendría sustituir los dulces, bollería y repostería por cereales y frutas incrementándose los aportes de fibra, minerales y vitaminas, así como de nutrientes de carácter funcional, reduciéndose sensiblemente los aportes de colesterol y grasas saturadas.

Este patrón dietético, junto con los datos aportados por diferentes autores, pone de manifiesto una tendencia en la sociedad española –no en vano los escolares consumen los alimentos disponibles en sus hogares– a incorporarse a los nuevos modelos occidentales de hábitos alimentarios, en los que está incrementado el aporte de proteínas y de grasa animal en detrimento de los hidratos de carbono complejos²⁸⁻³⁵. No obstante, estas deficiencias nutritivas quedarían subsanadas incrementando el consumo de lácteos (leche, yogures, etc.), cereales (pan, arroz, pastas, etc.), legumbres, frutas y verduras, frutos secos y pescado (atún, sardina, salmón, etc.) y reduciendo el consumo de carnes y, además de fomentar el consumo de aceite de oliva como única grasa culinaria en lugar de otros aceites vegetales; de esta manera, garantizaríamos un aporte suficiente de todas las vitaminas y minerales deficitarios en el modelo dietético de los escolares encuestados.

De los resultados obtenidos se desprende la imperiosa necesidad de diseñar programas de educación nutricional con el propósito de conseguir que la población en general, y los escolares en particular, estuvieran en condiciones de conseguir una alimentación saludable. Para ello, los poderes públicos tendrían que coordinar recursos humanos y/o materiales suficiente para intentar mantener nuestros hábitos dietéticos tradicionales y hacerlos compatibles con las nuevos estilos de vida de las sociedades modernas, promoviendo el consejo dietético en programas de atención primaria y desarrollar programas de educación nutricional en la enseñanza reglada; de tal modo que cuando los escolares terminaran su enseñanza obligatoria dispusieran de un excelente instrumento para prevenir la enfermedad y promover la salud.

Referencias

- Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (Supl. 1):14-34.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-32.
- Tzotzas T, Krassas GE. Prevalence and trends of obesity in children and adults of South Europe. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 1(Supl. 3): 448-54.
- Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, Due P, Holstein BE, Hediger ML; Health Behaviour in School-aged Children Obesity Working Group. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 27-33.
- Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64: S27-47.
- Helsing E. Traditional diets and disease patterns of the mediterranean, circa 1960. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Supl.): 1329-37.
- Willet WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Sup.): 1402-6.
- Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997; 55: 383-9.
- Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González, JA, Serra-Majem L. Adherence to a mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes* 2006; 30: 350-8.
- Trichopoulou A, Costacou T, Christina B, Trichopoulou D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. *New Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
- Moreno LA, Sarria A, Popkin BM. The nutrition transition in Spain: a european Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 992-1003.
- Tur JA, Romaguera D, Pons A. Food consumption patterns in a mediterranean region: does the mediterranean diet still exist? *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 193-201.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S y cols. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011; 14: 2274-84.
- Trichopoulou A, Naska A, Antoniou A, Friel S, Trygg K, Turrini A. Vegetable and fruit: the evidence in their favour and the public health perspective. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 63-9.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI y cols. PREDIMED study investigators. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 1-11.
- Gil A, Ortega RM, Maldonado J. Wholegrain cereals and bread: a duet of the Mediterranean diet for the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr* 2011; 14:2316-22.
- Van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 913-20.
- Kontou N, Psaltopoulou T, Panagiotakos D, Dimopoulos MA, Linos A. The mediterranean diet in cancer prevention: a review. *J Med Food* 2011; 14: 1065-78.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1299-313.
- SUVIMAX. Portions Alimentaires. Manuel photos pour l'estimation des quantités. Paris: Polytechnica; 2002.
- Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica. Programa de càlculo nutricional CESNID 1.0 (CD-ROM). Barcelona. Universitat de Barcelona-McGraw-Hill; 2003.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Dietary References Intakes: Macronutrients, Elements and vitamins (2004). Disponible en: www.nap.edu25
- Martínez MA, Alonso A, Egües N. Sistemas de evaluación del consumo de alimentos. En: Nutrición aplicada y dietoterapia. Muñoz M, Aranceta J, García-Jalón I (eds.). EUNSA. Pamplona. 2004. pp. 67-82.
- Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes* 2000; 24: 1623-7.
- Calañas-Continente A, Arribas JJ, Caixàs A, Cordido F, Grupo de Trabajo sobre Obesidad (SEEN). Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en el sobrepeso y la obesidad durante la adolescencia. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 265-73.

26. Ferro-Luzzi A, Branca F. Mediterranean diet, Italian-style: prototype of a healthy diet. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Supl.): 1338-45.
27. Diaz I, Gascon E, L azaro S, Maximiano C. Guia de la Alimentacion Mediterránea. Ed. Empresa Pública Desarrollo Agrario y Pesquero. Consejería de Agricultura y Pesca. Junta de Andalucía, 2007.
28. Iturbe A, Emparanza J, Perales A. Modelo dietetico de los adolescentes de Guipuzcoa. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 471-8.
29. Serra-Majem L , Garcia-Closas R , Ribas L , Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Food patterns of spanish schoolchildren and adolescents: The enKid study. *Public Health Nutrition* 2001; 4: 1433-8.
30. Durá Travé T. Ingesta de energía y nutrientes en los alumnos de educación secundaria obligatoria. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 547-54.
31. Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an a priori defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002; 41: 249-57.
32. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C y cols. Food, Youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutrition* 2004; 7: 931-5.
33. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Javier Velasco J, Ortega M, Caballero AM, Olea-Serrano F. Evaluation of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) in children and adolescents in Southern Spain. *Public Health Nutrition* 2009; 12: 1408-12.
34. Velasco J, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Caballero ML, Hernández-Elizondo J, Olea-Serrano F. Assessment of the diet of school children from Granada and influence of social factors. *Nutr Hosp* 2009; 24: 193-9.
35. Ayeche A, Durá T. Calidad de los hábitos alimentarios (adherencia a la dieta mediterránea) en los alumnos de educación secundaria obligatoria. *An Sist Sanit Navar* 2010; 33: 35-42.



Original / *Pediatría*

Prevalence and factors associated with overweight and obesity in children under five in Alagoas, Northeast of Brazil; a population-based study

Marcella de Arruda Moreira¹, Poliana Coelho Cabral¹, Haroldo da Silva Ferreira² and Pedro Israel Cabral de Lira¹

¹Department of Nutrition. Federal University of Pernambuco (UFPE). Recife. Pernambuco (PE). Brazil. ²Department of Nutrition. Federal University of Alagoas - School of Nutrition (FANUT). Maceió. Alagoas (AL). Brazil.

Abstract

Objective: To investigate the prevalence and associated factors with overweight and obesity among children under five in the Alagoas state, Northeast of Brazil.

Design: Cross-sectional population-based study. The study was based on 1115 children with an average age of 24.7 months (SD ± 16.8), and 51.7% were female. Nutritional status was classified according to BMI / age. The z score > + 1 and ≤ +2 z identified children with overweight and > + 2 z score identified those with obesity, according to the standard reference of World Health Organization. To identify the variables associated with overweight and obesity was performed Poisson regression analysis.

Results: The prevalence of overweight and obesity was 23.9% and 7.8%, respectively, 33.8% for girls and 29.4% in boys. After adjustment, the per capita income equal to or greater than 2.5 times the minimum wage, age 6 to 23 months and mother overweight and obesity remained positively associated with overweight/obesity. On the other hand, it was observed negative association between low and insufficient birth weight with child overweight/obesity.

Conclusions: The results show a similar prevalence of overweight and obesity to other studies in the country for children under five years, warning for possible impairment of adequate child growth and development .

(Nutr Hosp. 2014;29:1320-1326)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7303

Key words: *Overweight. Obesity. Anthropometry. Risk factors. Childhood.*

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN LOS NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN ALAGOAS, NOROESTE DE BRASIL; UN ESTUDIO BASADO EN LA POBLACIÓN

Resumen

Objetivo: Investigar la prevalencia y los factores asociados con el sobrepeso y la obesidad en niños menores de 5 años en el estado de Alagoas, al noreste de Brasil.

Diseño: Estudio poblacional transversal. El estudio se basó en 1.115 niños con una edad promedio de 24,7 meses (DE ± 16,8), de los que el 51,7% eran niñas. El estado nutricional se clasificó según el IMC / edad. El score > + 1 and ≤ +2 z identificaba a los niños con sobrepeso y aquellos con un score > + 2 z a aquellos con obesidad, en función de la referencia estándar de la Organización Mundial de la Salud. Para identificar las variables asociadas con el sobrepeso y la obesidad se realizó un análisis de regresión de Poisson.

Resultados: La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 23,9% y del 7,8%, respectivamente, del 33,8% en las niñas y del 29,4% en los niños. Tras el ajuste, la renta per cápita igual o superior a 2,5 veces el salario mínimo, la edad de 6 a 23 meses y el sobrepeso y la obesidad maternos seguían asociándose positivamente con el sobrepeso/obesidad. Por otro lado, se observó una asociación negativa entre el peso al nacimiento bajo o insuficiente con el sobrepeso/obesidad infantil.

Conclusiones: Los resultados muestran una prevalencia similar de sobrepeso y obesidad a la de otros estudios en este país para los niños menores de 5 años, alertando de una posible alteración del crecimiento y desarrollo del niño.

(Nutr Hosp. 2014;29:1320-1326)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7303

Palabras clave: *Sobrepeso. Obesidad. Antropometría. Factores de riesgo. Infancia.*

Correspondence: Marcella de Arruda Moreira.
Avenida Visconde de Albuquerque 185 - Apt. 402. Madalena.
50610-090 Recife, PE. Brazil.
E-mail: marruda.moreira@gmail.com

Recibido: 24-I-2014.
1.ª Revisión: 12-III-2014.
Aceptado: 24-III-2014.

Abbreviations

BMI: Body mass index.
WHO: World Health Organization.
PR: Prevalence ratio.
CI: Confidence interval.
WC: Waist circumference.
WHtR: Waist to height ratio.
NCHS: National Center for Health Statistics.
CDC: Centers for Disease Control and Prevention.
MW: Minimum wage.

Introduction

The global prevalence of overweight and obesity in children, in 2010, was estimated at 43 million (35 million in developing countries and was observed an increase of 4.2% in 1990 to 6.7% in 2010 and this trend is expected to reach 60 million or 9.1% in 2020¹.

In Brazil, the prevalence of overweight in children has increased more than three times from 1989 to 2008-2009². This increase is worrying because its consequences are disastrous in terms of health and quality of life, both in short and long term. Thus, it is estimated that obesity epidemic will generate enormous costs to society, both through loss of productivity and increased spending by Healthcare³.

Studies in different Brazilian regions that compare the nutritional status of children, between different family income groups and parents' education, indicate that children from families with low socioeconomic status have significantly higher risk of underweight and stunting^{4,5} while risk of overweight also tends to be higher in families with high socioeconomic conditions^{5,6}.

Obese children have a high risk of becoming obese adults, and are more susceptible to several morbid conditions, including thelarche and early menarche in girls, advance pubertal in boys and adverse effects on bone maturation and development in boys/girls. Childhood obesity can also affect most organs and often cause serious consequences, including hypertension, dyslipidemia, insulin resistance/diabetes, hepatic steatosis and psychosocial complications⁷.

Research has sought to identify factors associated with the occurrence of overweight and obesity in childhood such as parents' level of education, family income, birth weight, maternal health care and child care, inadequate food intake, lifestyle, sanitation and housing conditions, among others^{5,6,8}. Considering the severity of overweight/obesity, early diagnosis and identification of determinants and / or causes, is still the best and less expensive strategy to prevent this problem⁹. Therefore, the present study has the main objective to investigate the prevalence and associated factors with overweight and obesity in children under five in the Alagoas state.

Methods and procedures

This is an analytical cross-sectional population-based study, representative of children under five years, conducted in the Alagoas state, from september 2005 to february 2006.

For the calculation of sample size, it was taken into account an estimated prevalence of overweight of 20% (Body mass index – BMI/age ≥ 1 z score), an error of ± 3.0 , a trust level of 95% and a design effect of 1.5 for a population of 308,000 children. Therefore, the minimum sample size calculated in the Epi-info 6.04 version was 1,023 children.

With the aim of obtaining a representative sample, a multistage sampling process with three stages was adopted. In the first stage, 20 municipalities were randomly selected by systematic sampling with probability proportional to size (number of inhabitants). Maceió, capital of the state, by having $\frac{1}{3}$ of the state population, was selected six times. In the second stage eight census tracts were drawn within each municipality, respecting the proportion between urban and rural sectors. In the third step, a starting point was drawn up within each sector from which nine consecutive homes were visited, considering all children under five living in these households who were eligible for the study. Excluded from the study were those children with anatomic or pathologic changes that compromise anthropometric assessment. To reduce sample loss, there was a second home visit when child was not present at the time of data collection. When there was refusal of the mother or legal guardian to participate in the study, a second contact was made by field supervisor, accompanied by a health professional. From a total of 1.162 children selected, occurred a loss of 57 (5.1%) by refusals or absence of children in the household, thus the final sample consisted of 1.115 children, and 775 (70.5%) living in urban and 324 (29.5%) in rural areas.

The fieldwork was conducted by a team of nutrition students and supervisors. Students, appropriately trained, interviewed the biological mothers or legal guardian and collected data on the family, mother, and her child.

We collected data on demographic and socioeconomic conditions: geographic location, per capita family income, consumer goods (color TV, refrigerator, washing machine and/or vehicle), family composition and number of compartments; living conditions (type of house, water supply and sanitation); child variables (gender, age, birth weight and current weight and length/height); maternal variables (age, education, menarche, prenatal care, parity, type of parturition, birth weight, height and waist circumference).

Anthropometric measurements of weight and height were performed according to recommendations of the Ministry of Health¹⁰. We used portable electronic scale with a capacity of 180 kg and 100 g precision (PP180 balance Mars®, São Paulo, Brazil). Children and their mothers were measured with minimal clothing for obtaining weight. For children under 24 months, initially,

the mother was weighed, and then holding the child in her arms, the weight of the mother/child was obtained, and difference between these two measurements was recorded. The weight of children aged equal or greater than 24 months was merged with the child in the standing position on the center of the scale base.

The length of children aged less than 24 months was measured in supine position in pediatric stadiometer, equipped with a measuring tape of 100 cm and subdivisions in mm, while the height of children equal or greater than 24 months and their mothers was obtained using a portable stadiometer build of anodized aluminum, having a platform, 216 cm in height and sensitivity to 1 mm (WCS stadiometer®).

The readings of weight and height were said aloud by anthropometrist and registered in specific questionnaire by his assistant, who repeated values, also aloud before registering them, with the purpose of avoiding errors.

The standards used for comparison of anthropometric measurements of weight and height were the new curves of World Health Organization (WHO)¹¹ for assessing the growth of children from birth to five years. Nutritional status was classified according to BMI / age. The z score $> +1$ and $\leq +2$ z identified children with overweight and $> +2$ z score identified those with obesity¹¹. Overweight and obese children were also combined into one group in the analysis.

The nutritional status of the mothers was defined according to body mass index (BMI). The classification for mothers overweight and obese was based on BMI of 25-29.9 kg/m² and equal or more than 30 kg/m², respectively¹². The distribution pattern of the mother body fat was determined by measurement of waist circumference (WC), obtained at the midpoint between the last rib and the iliac crest, as well as the waist to height ratio (WHtR), whereas above the normal range WC value equal to or greater than 80 cm¹³ and WHtR above 0.5¹⁴.

Statistical analysis was performed using the Epi-Info, version 6.04, SPSS (Statistical Package for Social Sciences), version 13.0 and Stata, version 7.0. To evaluate the associated factors with overweight and obesity was used the Poisson regression model. It was calculated the prevalence ratios by robust method and its confidence interval of 95%. The level of significance was set at 5%. All variables with $p < 0.20$ in the not adjusted bivariate analysis were selected for multivariate analysis, using stepwise method. In the final model only those variables with $p < 0.05$ remained.

This study was approved by the ethics committee of the Health Sciences Center of Alagoas Federal University (Process n° 010102/03 - 55), being the procedures employed in the study in accordance with the ethical standards for human studies. All subjects signed a written informed consent.

Results

The final sample consisted of 1115 children with an average age of 24.7 months (SD \pm 16.8), and 51.7%

were female, where 55.9% lived with per capita income lower than 0.25 minimum wage. The prevalence of overweight and obesity was 23.9% and 7.8%, respectively, totaling in 31.7% of overweight/obesity, with 33.8% in girls and 29.4% in boys (table I).

In the bivariate analysis, it was observed that children from families with per capita income greater than or equal to 0.25 times the minimum wage, those who had three or more consumer goods and who had access to the sewer network or closed sink had a higher prevalence of overweight/obesity (table II).

With regard to the child variables, aged 6 to 23 months and those born with high birth weight ($\geq 4,000$ g) had higher prevalence of overweight/obesity. Moreover, children with low birth weight had lower prevalence of overweight/obesity (table II).

Maternal variables as less than eight years of education, parity equal to or greater than three children, normal birth, height less than 1.55m, overweight, obesity, WC equal to or greater than 80 cm and greater than 0.5 WHtR were positively associated with the outcome (table II).

Table III shows the variables that remained independently associated with children overweight/obesity, after adjustment for other associated factors. The more favorable socioeconomic conditions, maternal overweight/obesity and children aged 6-23 months were positively associated with overweight and obesity. In contrast, low and insufficient birth weight were inversely associated with children overweight/obesity.

Discussion

The results of this study show some specificity because they have been obtained from a homogeneous sample of individuals of Alagoas, this being one of the states with the poorest socioeconomic conditions in Northeastern Brazil¹⁵. Despite their precarious living conditions, the prevalence of overweight/obesity in the study population (31.7%), was 10 and 3 times than low weight (2.9%) and short stature (10.4%), respectively, and these preliminary data was published by Ferreira et al.¹⁵ That is, overweight and obesity today constitute, in terms of magnitude, more important nutritional disorders than weight and height deficit.

Simon et al.¹⁶, in São Paulo, in Southeastern Brazil, found that prevalence of overweight/obesity was 35.4% in 806 preschoolers, similar to the findings of the present study. It is important that the sample is homogeneous because it consists of children enrolled in private schools from families of higher socioeconomic status. In Canada, in 2011, a survey was conducted to compare the prevalence of overweight/obesity according to different patterns of references. Among 1,026 children evaluated, the prevalence was 37.9%, according to WHO criteria, thus revealing a similar result to that obtained in the present study¹⁷.

Until 2006, most of the publications addressing the issue of nutritional status and/or infant growth was per-

Table I
Prevalence ratio (PR) and confidence interval (CI) 95% of overweight and obesity among children under five according to demographic and socioeconomic conditions and housing. Alagoas, Brazil, 2005-2006

Variables	Total		Overweight/Obesity		PR ^a (CI _{95%}) ^b	p ^c	
	n	%	Yes	No			
Geographic location							
Urban	775	70.5	249	32.1	526	67.9 1.03 (0.85-1.25)	0.81
Rural	324	29.5	101	31.2	223	68.8	1
Per capita family income							
≥ 0,25 MW	461	44.1	166	36.0	295	64.0 1.25 (1.01-1.55)	0.01
< 0,25 MW	584	55.9	168	28.8	416	71.2	1
Consumer goods							
≥ 3 items	702	63.0	245	34.9	457	65.1 1.33 (1.06-1.66)	0.01
0-2 items	411	36.9	108	26.3	303	73.7	1
Family composition							
1-5 persons	712	64.0	230	32.3	482	67.7 1.05 (0.87-1.26)	0.66
≥ 6 persons	399	36.0	123	30.8	276	69.2	1
Number of compartments							
≥ 4	206	18.5	59	28.6	147	71.4 0.88 (0.70-1.12)	0.33
< 4	907	81.5	294	32.4	613	67.6	1
Type of house							
Masonry	113	10.2	33	29.2	80	70.8 0.92 (0.68-1.24)	0.63
Others	997	89.8	318	31.9	679	68.1	1
Water supply							
Public network/fountain/mineral water	356	32.0	114	32.0	242	68.0 1.02 (0.85-1.22)	0.91
Well/river/lagoon/others	756	68.0	238	31.5	518	68.5	1
Sanitary drainage							
Sewer network/closed sink	827	74.4	280	33.9	547	66.1 1.32 (1.06-1.64)	0.01
Other places/ no specific place	284	25.6	73	25.7	211	74.3	1

Note: Total number of participants in each variable is different because of the number of respondents; ^aPR= Prevalence ratio; ^bCI = Confidence interval; ^cp (error probability); ^aMW = Minimum wage was US\$ 146.81 at the time of the study (2005-2006); ^eitems (color TV, refrigerator, washing machine and/or vehicle).

formed according to the growth curves of the National Center for Health Statistics (NCHS), 1977 or Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2000. In this study, however, was used the growth curves recommended by WHO¹¹ and recently adopted by Ministry of Health of Brazil. The new growth pattern of breastfed infants, compared to previous references will result in increased rates of overweight/obesity assessed by BMI/age¹⁸. Therefore, similar prevalence of overweight/obesity among children of low socioeconomic status in the Alagoas state, compared to several studies in the country, may also be due to this effect, besides the absence of a consensus between the methodologies established between them.

In the present study, was observed a higher prevalence of overweight/obesity among children from families with more favorable living conditions (higher per capita income, better sanitation and access to consumer goods), results similar to other epidemiological studies^{5,6,8}. Among the demographic, socioeconomic and housing studied, only the per capita income remained positively associated in multivariate analysis, confirming the data from the Child and Woman National Demographic and Health Survive.¹⁹ Moreover,

households with higher purchasing power may have greater chance to obtain foods and more calories, among other conditions^{5,8}.

In this survey, the prevalence of overweight/obesity among children 6 to 23 months was similar to observed by Corso et al.²⁰ and probably associated to early weaning and introducing inappropriate feeding during the first years of life, that, according to Taddei et al.²¹ occurs more frequently in subpopulations of urban areas.

According to Dias et al.²², the nutritional adequacy of complementary foods is essential to prevent morbidity and mortality in childhood, including malnutrition and overweight/obesity. Health professionals should be encouraged breastfeeding and appropriate complementary feeding practices, which include the introduction, timely, of appropriate food to complement breastfeeding.

Moreover, high birth weight was associated with children overweight/obesity, and the effect of those lost explanatory variables after adjusting for potential confounders. On the other hand, low birth weight and insufficient birth weight proved protective against overweight/obesity. These results could broaden the base of support of the hypothesis of a positive associa-

Table II
Prevalence ratio (PR) and confidence interval (CI) 95% of overweight and obesity in children under five according to maternal and child variables. Alagoas, Brazil, 2005-2006

Variables	Total		Overweight/Obesity		PR ^a (CI _{95%}) ^b	p ^c		
	n	%	Yes	No				
Child's features								
Gender								
Female	577	51.7	195	33.8	382	66.2	1.15 (0.97-1.37)	0.13
Male	538	48.3	158	29.4	380	70.6	1	
Age (months)								
0-6	164	14.7	42	25.6	122	74.4	1	
6-23	413	37.0	154	37.3	259	62.7	1.46 (1.03-2.05)	0.002
≥ 24	538	48.3	157	29.2	381	70.8	1.14 (1.08-1.60)	0.09
Birth weight (g)								
≥ 4,000	96	9.0	45	46.9	51	53.1	1.37 (1.00-1.89)	0.005
≥ 3,000 < 4,000	666	63.1	227	34.1	439	65.9	1	
≥ 2,500 < 3,000	223	21.1	50	22.4	173	77.6	0.66 (0.48-0.89)	0.001
< 2,500	70	6.8	11	15.7	59	84.3	0.46 (0.25-0.84)	0.005
Mother's features								
Schooling (full years)								
≥ 8	250	23.1	93	37.2	157	62.8	1.22 (1.01-1.47)	0.06
< 8	832	76.9	254	30.5	578	69.5	1	
Age (years)								
< 25	504	46.0	165	32.7	339	67.3	1.06 (0.89-1.26)	0.55
≥ 25	593	54.0	183	30.9	410	69.1	1	
Menarche (years)								
< 13	718	69.8	238	33.1	480	66.9	1.09 (0.89-1.32)	0.45
≥ 13	311	30.2	95	30.5	216	69.5	1	
Prenatal care^d								
Adequate	232	30.4	72	31.0	160	69.0	0.91 (0.73-1.14)	0.47
Inadequate	532	69.6	181	34.0	351	66.0	1	
Parity (sons)								
≥ 3	736	83.3	239	32.5	497	67.5	1.26 (0.94-1.70)	0.13
< 3	148	16.7	38	25.7	110	74.3		
Type of parturition								
Normal	385	34.6	136	35.3	249	64.7	1.19 (1.00-1.41)	0.07
Cesarean	729	65.4	217	29.8	512	70.2	1	
Maternal height (m)								
< 1.55	608	54.6	206	33.9	402	66.1	1.17 (0.98-1.39)	0.09
≥ 1.55	506	45.4	147	29.1	359	70.9	1	
Maternal BMI (kg/m²)								
≥ 30	148	13.3	60	40.5	88	59.5	1.52 (1.13-2.04)	0.02
25-29.9	332	29.8	124	37.3	208	62.7	1.40 (1.11-1.77)	0.009
≤ 24.9	635	56.9	169	26.6	466	73.4	1	
Maternal WC (cm)^e								
≥ 80	394	35.5	146	37.1	248	62.9	1.29 (1.09-1.53)	0.005
< 80	717	64.5	206	28.7	511	71.3	1	
Maternal WHtR^f								
> 0.5	423	38.0	157	37.1	266	62.9	1.31 (1.10-1.55)	0.003
≤ 0.5	691	62.0	196	28.4	495	71.6	1	

Note: Total number of participants in each variable is different because of the number of respondents; ^aPrevalence ratio; ^bCI - Confidence interval; ^cp (error probability); ^dAdequate (six or more prenatal visits); ^eWC (Waist circumference); ^fWHtR (Waist to height ratio).

Table III
Crude and adjusted prevalence ratio (PR) of overweight and obesity for associated factors in children under five. Alagoas, Brazil, 2005-2006

Variables	Overweight/Obesity					
	PR ^a _{crude}	CI _{95%} ^b	p	PR ^a _{adjusted}	CI _{95%} ^b	p
Per capita family income ^c	1.25	1.01-1.55	0.01	1.25	1.01-1.55	0.04
Consumer goods ^d	1.33	1.06-1.66	0.01	1.24	0.96-1.59	0.09
Overweight (mother) ^e	1.40	1.11-1.77	0.009	1.37	1.07-1.74	0.01
Obesity (mother) ^f	1.52	1.13-2.04	0.02	1.52	1.12-2.04	0.006
Children age (6-23 meses)	1.46	1.03-2.05	0.02	1.45	1.00-2.10	0.045
Children age (≥ 24 meses)	1.14	1.08-1.60	0.09	1.06	0.73-1.54	0.75
Low birth weight ^g	0.46	0.25-0.84	0.005	0.48	0.25-0.91	0.02
Insufficient birth weight ^h	0.66	0.48-0.89	0.001	0.67	0.49-0.91	0.01
High birth weight ⁱ	1.37	1.00-1.89	0.005	1.19	0.84-1.67	0.32

Poisson regression – adjusted model for overweight and obesity.

^aPR - Prevalence Ratio; ^bCI - Confidence Interval; ^cPer capita family income (2005-2006) = minimum wage was US\$ 146.81 at the time of the study; ^dConsumer goods = Items (color TV, refrigerator, washing machine and auto); ^eOverweight (BMI 25-29.9 kg/m²); ^fObesity (BMI ≥ 30kg/m²); ^gLow birth weight (< 2,500 g); ^hInsufficient birth weight (≥ 2,500 g < 3,000 g); ⁱHigh birth weight (≥ 4,000 g).

tion, in which children who are born with greater weight have an increased likelihood of childhood obesity, and thus, low and insufficient birth weight would act as protective factors.²³ It is possible that among children in this study there is a positive association between low and insufficient birth weight with poor nutritional conditions, which the studied population may be exposed to and which is continued throughout childhood.

Martins & Carvalho²⁴ in a systematic review, conducted in 2006, identified positive association between high birth weight and childhood obesity. Likewise, according to a recent systematic review published in 2010 on association between birth weight and overweight/obesity in childhood, the authors conclude that there was a predominance of high birth weight associated with overweight/obesity in studies conducted in different countries, including Brazil²⁵.

According to review of epidemiological studies, the association between birth weight and overweight/obesity during childhood is not linear^{24,25}. Thus, both children born with low²⁵ and high birth weight are likely to have childhood obesity, but this probability is higher for those born at higher weight²⁶. Therefore, it can be stated that the effect of birth weight on overweight and obesity is controversial in the literature. The inconsistency of some aspects related to this association suggests an approach that incorporates the effect of different contexts within the framework of components associated with childhood obesity.

In relation to the association of maternal education with overweight/obesity in children in this study, we have observed a higher prevalence among children of mothers with higher education levels, but this variable did not remain associated with the outcome after statistical adjustment. This aspect has been considered in the

literature in different ways, associated in some studies^{5,8,27} and no association in others^{28,29}.

Studies show a relationship between the mother's BMI and obesity in children, ie, with higher maternal BMI greater chance of a child being overweight. This association may be due to genetic and/or factors related to living conditions, which act independently or facilitating gene expression^{30,31}. The adiposity assessed on the mother's BMI remained positively associated with overweight/obesity in children after adjustment.

Relating to the limitations of this study, it was not possible to analyze the prevalence of overweight/obesity in relation to exclusive breastfeeding, because the difficulty of mothers to report the exact age of introduction of other foods, including water and teas. Another limitation was not including in the analysis variables on food and physical activity patterns of children. However, the authors believe that these variables have not interfered on the results obtained considering the homogeneity of the sample with regard to socioeconomic and cultural level and, consequently, to feeding.

Final considerations

The findings of this study show a similar prevalence of overweight and obesity compared to other researches in the country, encouraging for the possible issue to which children of Alagoas state and other similar regions may be submitted. Moreover, regardless of gender, there was a higher association of overweight and obese among children in families with greater income per capita, and those with low and insufficient birth weight, aged 6 to 23 months and mothers with overweight/obesity. Nutritional assessment and nutritional education programs should be strong allies against

obesity in schools, clinics and pediatric nutrition, and public health services, in order to control problems associated with overweight and obesity, especially at younger ages, as of preschoolers. We believe that preventing overweight/obesity will mean decreasing rationally the costly incidence of chronic diseases in adulthood.

References

1. Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (5): 1257-64.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares (POF), 2008-2009. Antropometria e análise do estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil; 2010.
3. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Res* 2001; 9: 239S-43S.
4. Souza OF, Benício MHD, Castro TG, Muniz PT, Cardoso MA. Desnutrição em crianças menores de 60 meses em dois municípios no estado do Acre: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15 (1): 211-21.
5. Vitolo MR, Gama CM, Bortolini GA, Campagnolo PD, Drachler ML. Some risk factors associated with overweight, stunting and wasting among children under 5 years old. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84 (3): 251-7.
6. Silva GAP, Balaban G, Motta MEFA. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de diferentes condições socioeconômicas. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2005; 5 (1): 53-9.
7. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 (Supl. 1): S60-5.
8. Menezes RCE, Lira PIC, Oliveira JS, Leal VS, Santana SCS, Andrade SLL, et al. Prevalence and determinants of overweight in preschool children. *J Pediatr (Rio J)* 2011; 87: 231-7.
9. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Systematic Review* 2005; 3: 1-70.
10. Fagundes AA, Barros DC, Duar HA, Sardinha LMV, Pereira MM, Leão MM. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2004. Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/documentos/orientacoes_basicas_sisvan.pdf.
11. World Health Organization (WHO). Multicentre Growth Reference Study Group. Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
12. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
14. Pitanga FJ, Lessa I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 157-61.
15. Ferreira HS, Luciano SC. Prevalence of extreme anthropometric measurements in children from Alagoas, Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 2010; 44: 377-80.
16. Simon VGN, Souza JMP, Leone C, Souza SB. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças de dois a seis anos matriculadas em escolas particulares no município de São Paulo. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2009; 19 (2): 211-8.
17. Twells LK, Newhook LA. Obesity prevalence estimates in a Canadian regional population of preschool children using variant growth references. *BMC Pediatr* 2011; 11: 21.
18. World Health Organization (WHO). Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 76-85.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006. Brasília (DF): Ministério de Saúde, 2008.
20. Corso ACT, Botelho LJ, Zeni LAZR, Moreira EAM. Sobrepeso em crianças menores de 6 anos de idade em Florianópolis, SC. *Rev Nutr* 2003; 16 (1): 21-8.
21. Taddei JAAC. Desvios nutricionais em menores de cinco anos: evidências dos inquéritos antropométricos nacionais [tese de Livre-Docência]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina; 2000.
22. Dias, MCAP; Freire, LMS. Franceschini, SCC. Recomendações para alimentação complementar de crianças menores de dois anos. *Rev Nutr* 2010; 23 (3): 475-86.
23. Tomé FS, Cardoso VC, Barbieri MA, Silva AAM, Simões VMF, Garcia CA et al. Are birth weight and maternal smoking during pregnancy associated with malnutrition and excess weight among school age children? *Braz J Med Biol Res* 2007; 40 (9): 1221-30.
24. Martins EB, Carvalho MS. Associação entre peso ao nascer e o excesso de peso na infância. *Cad Saude Publica* 2006; 22: 2281-300.
25. Rossi CE, Vasconcelos, FAG. Peso ao nascer e obesidade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Rev Bras Epidemiol* 2010; 13 (2): 246-58.
26. Dietz, WH. Periods of risk childhood for development of adult obesity. What do we need to learn? *J Nutrition* 1997; 127: 1884-86.
27. Loaiza S, Coustasse A, Urrutia-Rojas X, Atalah E. Birth weight and obesity risk at first grade in a cohort of Chilean children. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 214-9.
28. Jesus GM, Vieira GO, Vieira TO, Martins CC, Mendes CM, Castelhão ES. Determinants of overweight in children under 4 years of age. *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86 (4): 311-6.
29. Nobre LN, Silva KC, Ferreira SEC, Moreira LL, Lessa AC, Lamounier JA et al. Early determinants of overweight and obesity at 5 years old in preschoolers from inner of Minas Gerais, Brazil. *Nutr Hosp* 2013; 28: 764-71.
30. Vieira MFA, Araújo CLP, Hallal PC, Madruga SW, Neutzling MB, Matijasevich A. Estado nutricional de escolares de 1ª a 4ª séries do Ensino Fundamental das escolas urbanas da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saude Publica* 2008; 24 (7): 1667-74.
31. Flores M, Carrión C, Barquera S. Sobrepeso materno y obesidad em escolares mexicanos. Encuesta Nacional de Nutrición. *Salud Publica Mex* 2005; 47 (6): 447-50.



Original / *Síndrome metabólico*

Association of $\beta 1$ and $\beta 3$ adrenergic receptors gene polymorphisms with insulin resistance and high lipid profiles related to type 2 diabetes and metabolic syndrome

Ana I. Burguete-García¹, Gabriela A. Martínez-Nava¹, Adán Valladares-Salgado², V. H. Bermúdez¹, Bárbara Estrada-Velasco¹, Niels Wachter³, Jesús Peralta-Romero², Jaime Garcia-Mena⁴, Esteban Parra and Miguel Cruz²

¹Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer, CISEI. Instituto Nacional de Salud Pública. ²Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, México. ³Unidad de Investigación Médica en Epidemiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI de IMSS, México. ⁴Departamento de Genética y Biología Molecular, Cinvestav-IPN Zacatenco, México.

Abstract

Background: Among the diverse genes associated to type 2 diabetes (T2D), the β -adrenergic receptors are an excellent candidate to study in Mexican population. The objective of this work was to analyze the association of polymorphisms in *ADRB1* (rs1801253) (Arg389Gly) and *ADRB3* (Trp64Arg) genes with T2D and metabolic syndrome (MS).

Methods: We studied 445 MS patients, 502 with T2D and 552 healthy controls. Anthropometric features and complete biochemical profile were evaluated, and Arg389Gly and Trp64Arg SNPs were determined by TaqMan assays. Data analysis was adjusted by African, Caucasian and Amerindian ancestral percentage.

Results: The variant Arg389Gly of *ADRB1* was statistically associated with an increase of LDL levels ($P < 0.008$), and the variant *ADRB3* Trp64Arg was associated to larger HOMA-IR ($P < 0.018$) and with an increase of insulin levels ($P < 0.001$). A multiple logistic regression analysis was made in three grouping models: For *ADRB3* in the codominant model Trp/Arg genotype, there was an OR of 1.53 (1.09–2.13, $P < 0.003$) which was increased up to OR 2.99 (1.44–6.22, $P < 0.003$) for the Arg/Arg genotype. Similar risk association was found under the dominant model Trp/Arg-Arg/Arg genotype with OR 1.67 (1.21–2.30; $P < 0.002$). In the recessive model (Arg/Arg genotype), there was also a high association OR 2.56 (1.24–5.26, $P < 0.01$).

Conclusions: The *ADRB3* Trp64Arg variant is a susceptibility gene polymorphism for T2D and the *ADRB1* Gly389Arg for lipid metabolism disruption. These results show that these variants are potential biomarkers for predicting metabolic alterations and evolution in diabetic and metabolic syndrome patients.

(Nutr Hosp. 2014;29:1327-1334)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7367

Key words: Polymorphism. Type 2 diabetes. Metabolic syndrome. Adrenergic receptors.

Correspondence: Ana I. Burguete-García.
E-mail: aburguete@insp.mx

Recibido: 21-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS GÉNICOS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS $\beta 1$ Y $\beta 3$ CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LOS PERFILES ELEVADOS DE LÍPIDOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2 Y EL SÍNDROME METABÓLICO

Resumen

Antecedentes: Entre los diversos genes asociados a la diabetes tipo 2 (DT2), los receptores β -adrenérgicos- son excelentes candidatos para estudiar en la población mexicana dada la alta prevalencia de estas patologías. El objetivo de este trabajo fue analizar la asociación de polimorfismos en los genes *ADRB1* (rs1801253) (Arg389Gly) y *ADRB3* (Trp64Arg) con DT2 y SM.

Métodos: Se estudiaron 445 pacientes con Síndrome Metabólico, 502 con diabetes tipo 2 y 552 controles sanos. Se evaluaron las características antropométricas, perfil bioquímico completo y los polimorfismos Arg389Gly y Trp64Arg SNPs se determinaron mediante ensayos TaqMan. El análisis de datos fue ajustado por porcentaje de ancestralidad.

Resultados: Para la variante *ADRB1* Arg389Gly se observó una asociación estadísticamente significativa con un aumento de los niveles de LDL ($P < 0.008$), y la variante *ADRB3* Trp64Arg se asoció a mayor HOMA-IR ($p < 0.018$) y con un aumento de los niveles de insulina ($P < 0.001$). Mediante modelos de regresión logística múltiple en los tres modelos de heredabilidad se evaluó la asociación de ambos polimorfismos y DT2 y SM, observando una asociación significativa en los 3 modelos solo con DT2, *ADRB3* en el modelo codominante Trp/Arg un OR de 1.53 (1.9 a 2.13, $P < 0.003$) que se incrementó hasta OR 2,99 (1,44 a 6,22, $P < 0,003$) para el genotipo Arg/Arg. Se encontró bajo el modelo dominante genotipo Trp/Arg- Arg/Arg con OR 1.67 (1.21 a 2.30, $p < 0.002$). En el modelo recesivo (Arg/Arg), también un OR 2.56 (1.24 a 5.26, $P < 0.01$).

Conclusiones: La variante *ADRB3* Trp64Arg se asoció significativamente con DT2 y *ADRB1* Gly389Arg en alteraciones en el metabolismo de lípidos. Nuestros resultados demuestran que estas variantes son posibles biomarcadores para predecir las alteraciones metabólicas y la evolución en pacientes con síndrome Metabólico y diabetes tipo 2.

(Nutr Hosp. 2014;29:1327-1334)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7367

Palabras clave: Diabetes. Síndrome metabólico. Receptor adrenérgico.

Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is a complex multifactorial and polygenic metabolic disorder and its pathogenesis is influenced by diverse environmental factors¹. Diabetes is one of the most prevalent diseases and its complications are one of the leading causes of death worldwide, and also in México². The prevalence of diabetes has dramatically increased in Mexico since the second half of last century³ and it has recently been estimated that 14.4% of Mexican adults suffer diabetes².

Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance are metabolic abnormalities known as prediabetes since they predict later occurrence of T2D. They are both associated with insulin resistance, as well as an increased risk of cardiovascular disease⁴. Metabolic syndrome (MS) on the other hand is a combination of metabolic disorders that increase the risk of cardiovascular disease and T2D. Several criteria exist to define MS⁵⁻⁷, however until now, there is not a universal criterion to define MS in different populations⁸. MS and impaired glucose tolerance identify nearly 70% of subjects with high T2D risk^{8,9}. The prevalence of metabolic syndrome in Mexico is 26.6% or 21.4% if those with diabetes are excluded. Genetic studies have shown a variety of genes associated to the development of MS and T2D; in particular genes that participate in the control of adipose tissue metabolism, lipolysis, thermogenesis, and glucose metabolism in muscle¹⁰.

Attempts to identify genes causing MS or T2D in humans using candidate genes have reported differences in different populations; therefore more work is required to identify the causal variants, to test their role in disease prediction and to ascertain their therapeutic implications¹¹⁻¹³. The involvement of *ADRB1* and *ADRB2* adrenergic receptors is a remarkable case since this type of G protein-coupled receptors, had been only associated with heart failure¹⁴. The *ADRB* receptor are activated by the specifically binding of their endogenous ligands, the catecholamines (adrenaline and noradrenaline). *ADRBs* are highly homologous; nevertheless they play clearly distinct roles in cardiac physiology and pathology. For example, to meet the increased metabolic demands of stress or exercise, the sympathetic nervous system stimulates cardiac function through activation of these closely related receptors, and chronic stimulation of *ADRB1* produces myocyte hypertrophy and apoptosis, whereas *ADRB2* signaling promotes cell survival¹⁵.

Some polymorphisms in the *ADRB* genes have been associated with obesity¹⁶; the Arg389Gly polymorphism of *ADRB1* gene¹⁷ showed differences for the Arg allele frequency among several ethnic groups^{17,18}. This variant has been associated with obesity in some populations, but it has not been associated with hypertension and the association with obesity is not consistent among the case-control studies reported¹⁹⁻²¹.

The Trp64Arg polymorphism of the *ADRB3* gene was originally reported in Pima Indians with a particu-

lar high frequency of 31% for the Arg allele. This variant is apparently present in all studied populations except in individuals of the Nauru Republic. In most cases the Arg64 variant has been associated to overweight, obesity and early onset of T2D²²⁻²⁵. Discrepancies in the association of this polymorphism with metabolic risk factors, for instance lipids and insulin resistance, have been reported; however this might be attributed to differences due to confounding variables such as age, ethnicity or low statistical power^{18,26,27}. Most authors agree the Arg/Arg and Trp/Arg variants of the *ADRB3* gene have a significant effect in the increase of the relative risk for MS and T2D, associated with weight gain, increase of visceral fat, decrease of insulin sensitivity and glucose control^{26,28}. Although this variant is considered closely associated in numerous populations with susceptibility to T2D, however, no data has been reported for specific relationship with insulin resistance and lipid profile. The purpose of this work was to determine the possible association of two important *ADRB* genes polymorphisms, Arg389Gly (*ADRB1*) and Trp64Arg (*ADRB3*) with insulin resistance and lipid profiles related to T2D and MS in a sample of adult population of Mexico City.

Material and methods

Study participants and phenotype definitions

In a case-control design (table I), 502 subjects with T2D (according to the ADA criteria²⁹) and 445 with MS⁷ were compared to 552 controls aged 35 to 65 years, selected from the Regional Hospital Number 1 (Diabetes Research Unit) and the National Medical Center Blood Bank (controls and those with MS), from the Mexican Institute of Social Security (IMSS). In our study we defined MS individuals as those without family history of diabetes (ADA criteria) and fasting glucose <126 mg/dL (no T2D patients were included in this group). Parents and grandparents of all studied subjects were born in Mexico. The inclusion criteria to select controls were the absence of family history of T2D among parents, brothers, sisters and siblings. Written consent was obtained from the participants and the protocol was approved by the National Ethical Committee of the IMSS).

Biochemical profile analyses

The biochemical profile included fasting glucose (mg/dL), insulin (pmol/L), insulin sensitivity (HOMA-IR), total cholesterol (mg/dL), LDL (mg/dL), HDL (mg/dL) and triglycerides (mg/dL). These parameters were determined using the ILab350 Clinical Chemistry System (Instrumentation Laboratory, Barcelona Spain). Anthropometric measurements included weight (kg), height (cm), waist to hip ratio (WHR) and

Table I
Characteristics of MS and T2D Mexico City subjects

Parameters	Controls (552)	MS (445)	T2D (502)
Age (years)	43.47 ± 6.6	45.00 ± 7.0*	53.40 ± 7.50*
BMI	27.50 ± 3.6	30.50 ± 4.3*	29.30 ± 4.70*
WHR	0.89 ± 0.58	0.92 ± 0.08*	0.92 ± 0.17*
SBP (mm Hg)	116.30 ± 9.8	126.40 ± 12.9*	118.10 ± 14.20*
DBP (mm Hg)	73.80 ± 7.3	78.20 ± 8.9	75.90 ± 8.70*
Glucose (mg/dL)	88.00 ± 15.7	96.24 ± 12.6	182.60 ± 80.00*
Insulin (pmol/L)	9.40 ± 5.15	12.00 ± 7.8*	14.20 ± 10.10*
HOMA-IR	2.07 ± 1.2	3.00 ± 2.0*	6.30 ± 5.00*
Total cholesterol (mg/dL)	199.90 ± 40.0	206.10 ± 40.3	221.60 ± 65.00*
LDL (mg/dL)	128.00 ± 34.2	127.50 ± 35.0	138.30 ± 38.90*
HDL (mg/dL)	44.50 ± 11.4	37.80 ± 9.8	48.60 ± 15.20*
Triglycerides (mg/dL)	166.90 ± 93.0	257.90 ± 149.9*	236.30 ± 169.60*
Atherogenic index	4.73 ± 1.34	5.71 ± 1.51*	4.76 ± 1.33
Ancestral contribution			
Amerindian	0.64 ± 0.13	0.67 ± 0.11	0.64 ± 0.11
European	0.33 ± 0.12	0.30 ± 0.10	0.33 ± 0.10
African	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.025

The results are shown as mean ± standard deviation * $P < 0.05$ (Controls versus T2D or MS). BMI: Body mass index. WHR: waist hip ratio. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. LDL: low density lipoprotein. HDL: high density lipoprotein.

body mass index (BMI in kg/m²) using the Body Composition Analyzer BC-418 (TANITA Corporation, Illinois, USA). Systolic and diastolic blood pressures were measured using a sphygmomanometer (America Diagnostic Corp., NY). MS was defined according to the criteria of the AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement)⁷. Atherogenic index was calculated according to the formula: AI = Total cholesterol/HDL-C, a cardiovascular risk was considered as a value ≥ 4.5 ³⁰.

Genotyping

Genomic DNA was extracted from a peripheral blood sample using QIAamp kit (Qiagen, Germany), and analyzed by electrophoresis in 0.8% agarose gels stained with ethidium bromide and visualized in a Gel Doc 2000 (BIORAD, California). DNA concentration was determined using a VICTOR3 1420 spectrophotometer (Perkin-Elmer, Germany). The SNPs analyses were made using real time PCR by TaqMan technology (7900HT Applied Biosystems, Foster City, USA), using probes for the *ADRB1* gene Arg389Gly (rs1801253) polymorphism, and the *ADRB3* gene Trp64Arg (rs4994) according to the manufacturer (Applied Biosystems, Foster City, USA).

In order to control for the potential effect of population stratification (eg. variation of individual admixture proportions in the samples), we also genotyped a panel of Ancestry Informative Markers (AIMs), which are markers showing large allele frequency differences between European, West African and Native American populations. In the sample of T2D, SM subjects and

controls, we genotyped 27 AIMs (rs2814778, rs723822, rs1008984, rs1435090, rs17203, rs768324, rs719776, rs1112828, rs1403454, rs3340, rs2077681, rs1935946, rs1320892, rs1373302, rs2695, rs1980888, rs1327805, rs2207782, rs1487214, rs2078588, rs724729, rs292932, rs1369290, rs386569, rs718092, rs878825 and rs16383). Information on the parental frequencies for these markers in Mexicans is available in a previous report from our group³¹. The AIMs were genotyped using a modified allele-specific PCR method with universal energy transfer-labeled primers by the company Prevention Genetics (Marshfield, Wisconsin, USA).

Statistical analysis

Comparison between groups was made using Kruskal–Wallis test for continuous variables and chi-square (χ^2) test for categorical variables. The allelic and phenotypic frequencies were calculated, and with the allelic frequencies of the control group the Hardy-Weinberg equilibrium was corroborated

We performed a logistic regression analysis to predict the risk of either T2D or MS in relation to the different genotypes in the three main inheritance models: codominant, dominant and recessive; adjusting by age, gender, BMI and individual ancestry. Odds ratio (OR) were estimated to assess the strength of the association.

To examine the likelihood that the results were false-positive findings, false-positive report probabilities (FPRP) were calculated using the methods described by Wacholder et al.³¹. We set 0.5 as the FPRP cut-off for a noteworthy value. The expected odds ratios (ORs) were based on reported ORs from previous stu-

dies^{18,24,25,27,28,33}. Taking the previous literature recommendations between these polymorphisms, we set the prior probability of an association between each SNP and T2D and MS at 0.1-0.01. A prior probability of 0.1 represents a moderate to high prior probability of association and has been used in studies involving candidate genes/SNPs with prior evidence of association with disease²⁹.

Finally, we performed multiple linear regression analysis to examine the differences and the impact of these variants on insulin resistance and lipid profiles variables, (related to T2D and MS) including fasting insulin, HOMA-IR and LDL levels; all the models were adjusted by BMI, age, disease status and gender. A bootstrap bias-corrected confidence intervals and *p*-value was performed with 1473 Jackknife replications, and 10,000 bootstrap replications. Also we evaluated the potential interaction model between the two SNP's, but we didn't find a significative interaction (data not shown).

All Statistical analysis was performed with the Statistical Package STATA v9.1 software (Incorporation, Chicago).

Power Analysis

We used the power program v.3.00 (US National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI)) and Stata v9.1 software (Incorporation, Chicago) to estimate the statistical power of the study using the allele frequency reported in dbSNP database.

Power calculation				
	T2D (CASES: 502, CONTROLS: 552)		SM (CASES:445, CONTROLS: 552)	
	<i>ADRB1</i> (rs1801253) (Arg389Gly)	<i>ADRB3</i> (rs4994) (trp64Arg)	<i>ADRB1</i> (rs1801253) (Arg389Gly)	<i>ADRB3</i> (rs4994) (trp64Arg)
OR				
1.5	0.69	0.86	0.63	0.83
2	0.98	0.99	0.97	0.99
2.5	1	1	1	1

Results

Clinical data

General information and ethnic admixture of participants in the study is shown in table I. Mean age of controls was lower than the mean age of those with MS or with T2D. Patients with T2D were characterized by hyperglycemia, hyperinsulinemia and insulin resistance, while those with MS showed obesity, hypertension, hyperinsulinemia, low HDL levels, hypertriglyceridemia and a high atherogenic index.

Genotype and allele frequencies for the Arg389Gly variant of *ADRB1* gene were in Hardy-Weinberg equilibrium

($P > 0.05$). For the *ADRB1* gene, the MAF (minor allele frequency) was similar in the three groups (controls 13.8%, MS 11.52% and T2D 11.25%). The *ADRB3* gene was in Hardy-Wenberg equilibrium ($p < 0.05$), the MAF showed a higher frequency in the T2D group (26.49%), followed by the observed in the MS group (23.48%), compared with the frequency obtained for the control group (21.20%).

Risk analysis

Table II shows a multiple logistic regression analysis adjusted by age, gender, BMI and individual ancestry in three inheritance models: codominant, dominant and recessive. For *ADRB3* Trp/Arg genotype in the codominant model, there was an *OR* of 1.53 (1.09–2.13, $P < 0.003$) which was increased up to 2.99 (1.44–6.22, $P < 0.003$) for the Arg/Arg genotype. Similar risk association was found under the dominant model Trp/Arg-Arg/Arg genotypes with an *OR* of 1.67 (1.21–2.30; $P < 0.002$). In the recessive model (Arg/Arg genotype), there was also a high association (*OR* =2.56, 95%CI=1.24–5.26, $P < 0.01$).

Based on a moderate to high prior probability of 0.1 to an expected *OR* of 3, the FPRP for an association between *ADRB3* (rs4994) and T2D was 0.026. The FPRP ranged from 0.026 for a prior probability of 0.1 and an *OR* of 3, to 0.88 for a prior probability of 0.01 and an *OR* of 1.5 (see supplementary material 1).

Finally, to explore the possible mechanisms of these variants we tested their effects in the quantitative traits for insulin resistance and lipid profile measured by insulin level, glucose, HOMA-IR, LDL, HDL, triglycerides and cholesterol. The variant Arg389Gly of *ADRB1* was statistically associated with an increase of LDL levels ($P < 0.008$), and the variant *ADRB3* Trp64Arg was associated to higher HOMA-IR ($P < 0.018$) and to an increase of insulin levels ($P < 0.001$) (table III). After resampling 1,473 Jackknife and 10,000 bootstrap replications, bias-corrected confidence intervals and *p*-value were significant (table III). An association analysis of these two SNPs with quantitative traits such as body mass index, fasting glucose, blood HDL cholesterol, fasting blood triglycerides, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, waist-hip ratio was also performed using a linear regression to compare the equality of means across genotypes. This analysis was adjusted by gender, age and disease status; however, we did not find any suggestion of association for the quantitative traits assessed (see supplementary material 2).

Discussion

In this study we verified the association of Arg389Gly *ADRB1* and Trp64Arg *ADRB3* polymorphisms with the phenotype of adult population of Me-

Table II
ADRB1 and ADRB3 association with MS and T2D (n = 997)

ADRB1 (rs1801253)	Genotype (Arg389Gly)	Controls	MS	OR (95% CI) [§]	p [§]	OR (95% CI) [*]	p [*]	T2D	OR (95% CI) [§]	p [§]	OR (95% CI) [*]	p [*]	
Codominant	Arg/Arg	408 (73.9%)	340 (76.4%)	1	0.64	1	0.60	398 (79.4%)	1	0.29	1	0.74	
	Arg/Gly	136 (24.6%)	99 (22.2%)	0.90 (0.65-1.23)		0.90 (0.63-1.27)		94 (18.8%)	0.72 (0.48-1.09)		0.81 (0.55, 1.18)		
	Gly/Gly	8 (1.4%)	6 (1.4%)	0.66 (0.21-2.07)		1.23 (0.28-5.34)		9 (1.8%)	0.79 (0.22-2.84)		1.26 (0.30, 5.15)		
Dominant	Arg/Arg	408 (73.9%)	340 (76.4%)	1	0.43	1	0.50	398 (79.4%)	1	0.12	1	0.33	
	Arg/Gly-Gly/Gly	144 (26.1%)	105 (23.6%)	0.88 (0.65-1.20)		0.90 (0.65-1.21)		103 (20.6%)	0.73 (0.49-1.08)		0.83 (0.57, 1.20)		
Recessive	Arg/Arg-Arg/Gly	544 (98.5%)	439 (98.7%)	1	0.50	1	0.67	492 (98.2%)	1	0.80	1	0.70	
	Gly/Gly	8 (1.4%)	6 (1.4%)	0.68 (0.22-2.12)		0.78 (0.24-2.46)		9 (1.8%)	0.85 (0.24-3.04)		1.32 (0.32, 5.40)		
ADRB3 (rs4994)	Genotype (Trp64Arg)	Controls	MS	OR (95% CI)	P	OR (95% CI) [*]	P [*]	T2D	OR (95% CI)	P	OR (95% CI) [*]	P [*]	
	Codominant	Trp/Trp	336 (60.9%)	261 (58.6%)	1	0.38	1	0.44	276 (55.1%)	1	0.001	1	0.003
		Trp/Arg	198 (35.9%)	159 (35.7%)	1.12 (0.84-1.49)		1.31 (0.82-1.55)		184 (36.7%)	1.42 (1.00-2.01)		1.53 (1.09, 2.13)	
Dominant	Arg/Arg	18 (3.3%)	25 (5.6%)	1.53 (0.79-2.97)		1.58 (0.75-3.33)		41 (8.2%)	3.37 (1.62-6.99)		2.99 (1.44, 6.22)		
	Trp/Trp	336 (60.9%)	251 (58.6%)	1	0.29	1	0.30	276 (55.1%)	1	0.005	1	0.002	
Recessive	Trp/Arg-Arg/Arg	216 (39.1%)	184 (41.4%)	1.16 (0.88-1.53)		1.17 (0.86-1.59)		225 (44.9%)	1.60 (1.15-2.24)		1.67 (1.21, 2.30)		
	Trp/Trp-Trp/Arg	534 (96.7%)	420 (94.4%)	1	0.24	1	0.27	460 (91.8%)	1	0.002	1	0.01	
	Arg/Arg	18 (3.3%)	25 (5.6%)	1.47 (0.77-2.83)		1.51 (0.72-3.14)		41 (8.2%)	2.93 (1.44-5.99)		2.56 (1.24, 5.26)		

[§]Adjusted by age, gender and BMI, ^{*}Adjusted by age, gender, BMI and ancestral percentage of African, Caucasian and Amerindian.

Table III
Polymorphism effect over quantitative phenotypes, adjusted by BMI, gender, age and disease status

	<i>LDL</i>	<i>Genotype</i>	<i>Beta (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>P (95% CI)*</i>	
ADRB1 (rs1801253)	Codominant	Gly/Gly	Reference	–		
		Arg/Gly	20.50 (5.35, 35.6)	0.008	0.004 (6.34, 34.62)	
		Arg/Arg	15.62 (0.72, 30.0)	0.040	0.026 (1.89, 29.16)	
	Dominant	Arg/Gly–Gly/Gly	16.64 (1.86, 31.42)	0.027	0.015 (3.22, 30.07)	
		Recessive	Gly/Gly–Arg/Gly	Reference	–	
			Arg/Arg	–3.62 (–7.95, 0.70)	0.101	0.123 (–8.23, 0.98)
			R2: 0.04			
	<i>HOMA-IR</i>		<i>Genotype</i>	<i>Beta (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>P (95% CI)&</i>
	Codominant	Gly/Gly	Reference	–		
		Arg/Gly	0.56 (–0.78, 1.90)	0.413	0.197 (–0.29, 1.41)	
		Arg/Arg	0.68 (–0.55, 2.07)	0.255	0.068 (–0.057, 1.58)	
	Dominant	Arg/Gly–Gly/Gly	0.71 (–0.59, 2.02)	0.283	0.086 (–0.11, 1.53)	
Recessive		Gly/Gly–Arg/Gly	Reference	–		
		Arg/Arg	0.23 (–0.14, 0.62)	0.224	0.17 (–0.01, 0.57)	
		R2: 0.27				
<i>Insulin level</i>		<i>Genotype</i>	<i>Beta (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>P (95% CI)*</i>	
Codominant	Gly/Gly	Reference	–			
	Arg/Gly	–0.66 (–3.92, 2.59)	0.690	0.651 (–3.53, 2.21)		
	Arg/Arg	0.12 (–3.05, 3.30)	0.937	0.941 (–3.23, 3.49)		
Dominant	Arg/Gly–Gly/Gly	–0.05 (–3.22, 3.12)	0.976	0.972 (–2.84, 2.74)		
	Recessive	Gly/Gly–Arg/Gly	Reference	–		
		Arg/Arg	0.74 (–0.18, 1.77)	0.115	0.093 (–0.13, 1.62)	
		R2: 0.11				
<i>LDL</i>		<i>Genotype</i>	<i>Beta (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>P (95% CI)*</i>	
ADRB3 (rs4994)	Codominant	Trp/Trp	Reference	–		
		Trp/Arg	–5.14 (–9.03, –1.26)	0.009	0.010 (–9.02, –1.28)	
		Arg/Arg	–2.59 (–10.56, 5.57)	0.533	0.54 (–10.96, 5.76)	
	Dominant	Trp/Arg–Arg/Arg	–4.81 (–8.53, –1.08)	0.011	0.010 (–8.46, –1.15)	
		Recessive	Trp/Trp–Trp/Arg	Reference	–	
			Arg/Arg	–0.62 (–8.66, 7.42)	0.880	0.882 (–8.79, 7.55)
			R2: 0.04			
	<i>HOMA-IR</i>		<i>Genotype</i>	<i>Beta (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>P (95% CI)*</i>
	Codominant	Trp/Trp	Reference	–		
		Trp/Arg	0.42 (0.07, 0.75)	0.018	0.022 (0.06, 0.77)	
		Arg/Arg	0.26 (–0.45, 0.98)	0.473	0.473 (–0.048, 1.00)	
	Dominant	Trp/Arg–Arg/Arg	0.39 (0.07, 0.72)	0.020	0.021 (0.06, 0.73)	
Recessive		Trp/Trp–Trp/Arg	Reference	–		
		Arg/Arg	0.10 (–0.60, 0.81)	0.775	0.783 (–0.63, 0.84)	
		R2: 0.27				
<i>Insulin level</i>		<i>Genotype</i>	<i>Beta (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>P (95% CI)*</i>	
Codominant	Trp/Trp	Reference	–			
	Trp/Arg	1.43 (0.60, 2.26)	0.001	0.001 (0.55, 2.32)		
	Arg/Arg	0.70 (–1.03, 2.44)	0.426	0.427 (–1.03, 2.44)		
Dominant	Trp/Arg–Arg/Arg	1.34 (0.54, 2.13)	0.001	0.001 (0.52, 2.16)		
	Recessive	Trp/Trp–Trp/Arg	Reference	–		
		Arg/Arg	0.15 (–1.56, 1.87)	0.859	0.859 (–1.55, 1.86)	
		R2: 0.12				

LDL: low density lipoprotein , *Multiple linear regression adjusted by BMI, gender, age and disease status, & bootstrap bias-corrected confidence intervals and p-value

xico City affected of MS or T2D. The results of this study show that the Trp64Arg of *ADRB3* gene is a biomarker for T2D, and the Arg389Gly variant of *ADRB1* is statistically associated with an increase in LDL levels ($P < 0.008$).

Others reports have demonstrated that the Trp64Arg variant is associated to an early onset of T2D and obesity^{23,24,33}. Our results are consistent with this notion; we proved that the Arg64 genotype of Trp64Arg polymorphism is associated with an increased risk of T2D in Mexicans, with a dose dependent allele effect, being higher in the homozygous carriers for the Arg64 allele (2.99 CI 95%; 1.44–6.22, $P < 0.003$) (table II). Furthermore, the Trp/Arg heterozygous genotype was associated with lower insulin secretion (CI 95%; 1.56, 0.71–2.40, $P < 0.001$) (table III), and a dose dependent allele effect was observed with insulin resistance, and this association was particularly high in homozygous individuals to the Arg64 allele. This data agrees with a previous *in vitro* experimental report where the RIN-M5F cell line transfected with the variant of *ADRB3* gene (Arg64) showed abnormal insulin secretion³⁴. Couple with this, it has been reported³⁵ that individuals homozygous for the Arg64 allele, exhibited low insulin secretion levels in response to glucose, in comparison to individuals homozygous for the Trp64 allele. These observations suggest that obese individuals with T2D have a genetic predisposition to functional abnormalities in the pancreatic β -cells³⁶. A recent model proposed that subjects with Arg64 allele are exposed to an increased risk to develop T2D through insulin resistance at the target organs (with larger effect in fatty tissue), due to insulin secretion deficiency, characterized by defective glucose detection³³.

Our results for the Arg/Arg genotype of Trp64Arg in Mexicans, indicates that the frequency for this allele (7.29%) is lower than that determined in Pima Indians (9.6%), but larger than the observed in a Japanese population (1.4.%)³³, showing that ethnic differences influence the genotypic distribution of this variant. In Pima and Japanese population, the Arg64 variant has been associated with early onset of T2D, low metabolic rate, insulin resistance and abdominal obesity^{33,37}. Our data suggests that the Arg64 allele of *ADRB3* gene can be considered an important risk factor for T2D in our population.

Likewise, the frequency for Arg389 allele in healthy subjects (79.28%) was lower to the frequency previously reported for mestizos (85.30%), differing also with what was reported in Hispanic (67.2%) and American (72.3%) populations. Like the Trp64Arg polymorphism of the *ADRB3* gene, this variant also shows ethnic differences for the genotypic distribution¹⁸. *In vitro* studies suggest that Glycine to Arginine substitution in position 389 brings an improvement in the receptor function¹⁷. At functional level it has been reported that the stimulation of the α_1 adrenergic receptor causes a decrease of the circulating levels of leptin and that there is a relationship between weight loss and reduction of the β_1 adrenergic receptor expression. Su-

porting our results, it has been previously reported an association of Arg389 allele with an increase in BMI and fat accumulation in Caucasian women¹⁹.

On the other hand, the Arg389Gly polymorphism of *ADRB1* gene did not increase the risk for T2D in our study. Although the study is not focused on hypertension, we found that homozygous individuals for Arg389 have a tendency to exhibit elevated levels of diastolic pressure (data not shown). It is possible that the apparent non association with hypertension must be due to the experimental design that did not target hypertension or cardiovascular disease in the population. Also, it has been observed the Arg389 variant can potentially be a drug-genetic target for hypertension, since it has been demonstrated that homozygous individuals for Arg389 allele are more responsive to treatment with β -blocking drugs²⁰.

Taken these data together, our data suggest that for the Mexico City population, the Trp64Arg polymorphism of *ADRB3* is a marker for T2D. On the other hand, the analysis of the quantitative phenotype/genotype traits showed the *ADRB3* Trp64Arg was associated to higher HOMA-IR ($P < 0.018$) and insulin levels ($P < 0.001$); and the *ADRB1* Gly389 allele was associated with an increased LDL levels ($P < 0.009$) (table III). We conclude that the *ADRB3* Trp64Arg variant is a susceptibility gene for T2D and *ADRB1* Gly389Arg for lipid metabolism disruption. These results make these variants potential biomarkers for predicting metabolic alterations and evolution in diabetic and metabolic syndrome patients.

Acknowledgements

Genetic Epidemiology Group-INSP, SS, Alfonso Alcantara and Araceli Méndez (Biochemistry Unit-IMSS) for technical assistance. This work was financed by Fundacion IMSS; FOFOI 2006/1B/I002; CONACYT SALUD-2002-02-14412, and Cinvestav-IPN. M.C. is a recipient of a IMSS Foundation Scholarship, Mexico.

References

1. Mancillas-Adame L, Gómez-Pérez F, Rull-Rodrigo J. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10: 63-8.
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 ENSANUT. pp 17-121 (<http://www.insp.mx/ensanut/>)
3. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Rios-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G. Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico. *Arch Med Res* 2005; 36: 188-96.
4. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Endocrin Metab Clin* 2008; 37: 581-601.
5. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.
6. Zimmet P, Alberti G, Serrano-Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación

- Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1371-6.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
 8. Alonso AL, Munguía-Miranda C, Ramos-Ponce D, Hernandez-Saavedra D, Kumate J, Cruz M. Waist Perimeter Cutoff Points and Prediction of Metabolic Syndrome Risk. A Study in a Mexican Population. *Archives of Medical Research* 2008; 39: 346-51.
 9. González-Sarmiento E, Pascual-Calleja I, Laclaustra-Gimeno M, Casasnovas Lenguas JA. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2005; (Supl. 5): 30D-37D.
 10. Collins S, Surwit R. The β -Adrenergic Receptors and the Control of Adipose Tissue Metabolism and Thermogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 309-28.
 11. Florez JC. The Genetics of Type 2 Diabetes: A Realistic Appraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4633-42.
 12. Gaulton KJ, Willer CJ, Li Y, Scott LJ, Conneely KN, Jackson AU, Duren WL, Chines PS, Narisu N, Bonnycastle LL, Luo J, Tong M, Sprau AG, Pugh EW, Doheny KF, Valle TT, Abecasis GR, Tuomilehto J, Bergman RN, Collins FS, Boehnke M, Mohlke KL. Comprehensive association study of type 2 diabetes and related quantitative traits with 222 candidate genes. *Diabetes* 2008; 57: 3136-44.
 13. Andreassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: Influence of gene-environment interaction. *Mutat Res* 2009; 667: 35-43.
 14. Perrino C, Rockman HA. Reversal of cardiac remodeling by modulation of adrenergic receptors: a new frontier in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 443-9.
 15. Richter W, Day P, Agrawal R, Bruss MD, Granier S, Wang YL, Rasmussen SGF, Horner K, Wang P, Lei T, Patterson AJ, Koblika B, Conti M. Signaling from β 1- and β 2-adrenergic receptors is defined by differential interactions with PDE4. *EMBO J* 2008; 27: 384-93.
 16. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, Garg H 2007 Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56:757-65.
 17. Mason D, Moore D, Green S, Liggett S. A Gain-of-function Polymorphism in a G-protein Coupling Domain of the Human 1-Adrenergic Receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 12670-4.
 18. Fragoso JM, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Vielma N, Martínez-Rodríguez N, Vargas-Alarcón G. β 1 Adrenergic Receptor Polymorphisms Arg389Gly and Ser49Gly in the Amerindian and Mestizo Population of Mexico. *Hum Biol* 2005; 77: 515-20.
 19. Dionne IJ, Garant MJ, Nolan AA, Pollin T I, Lewis DG, Shuldiner AR, Poehlman ET. Association between obesity and a polymorphism in the β 1-adrenoceptor gene (Gly389Arg ADRB1) in Caucasian women. *Int J Obesity* 2002; 26: 633-9.
 20. Gjesing AP, Andersen G, Albrechtsen A, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, Pedersen O. Studies of Associations between the Arg389Gly polymorphism of the β 1-adrenergic receptor gene (ADRB1) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects. *Diabetic Med* 2007; 24: 392-7.
 21. Nonen S, Yamamoto I, Liu J, Maeda M, Motomura T, Igarashi T, Fujio Y, Azuma J. Adrenergic beta1 receptor polymorphism (Ser49Gly) is associated with obesity in type II diabetic patients. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 295-8.
 22. Büettner R, Schäffler A, Arndt H, Rogler G, Nusser J, Zietz B, Enger I, Hügl S, Cuk A, Schölmerich J, Palitzsch KD. The Trp64Arg Polymorphism of the beta 3-Adrenergic Receptor Gene Is Not Associated with Obesity or Type 2 Diabetes Mellitus in a Large Population-Based Caucasian Cohort. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83:2892-2897.
 23. Silver K, Mitchell BD, Walston J, Sorkin JD, Stern MP, Roth J, Shuldiner AR 1997 Trp64Arg beta 3-adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *Hum Genet* 1997; 101: 306-11.
 24. Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995; 333: 348-51.
 25. Oeveren van-Dybicz AM, Vonkeman HE, Bon MA, van den Bergh FA, Vermes I. 3-Adrenergic receptor gene polymorphism and type 2 diabetes in a Caucasian population. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 47-51.
 26. Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Horie M, Miki T, Ueshima H. Relationship between metabolic syndrome and Trp64arg polymorphism of the beta-adrenergic receptor gene in a general sample: the Shigaraki study. *Hypertens Res* 2006; 29: 891-6.
 27. García-Rubi E, Calles-Escandón J. Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: its relationship with the beta 3-adrenergic receptor. *Arch Med Res* 1999; 30: 459-64.
 28. Oizumi T, Daimon M, Saitoh T, Kameda W, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Eguchi H, Manaka H, Tominaga M, Kato T. Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg Polymorphism of the β 3-Adrenergic Receptor is Associated with Type 2 Diabetes and Obesity in a Large Japanese Sample. *Diabetes Care* 2001; 24: 1579-83.
 29. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: S4-S19
 30. Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004; 50: 1113-5.
 31. Martínez-Marignac VL, Valladares A, Cameron E, Chan A, Perala A, Globus-Goldberg R, Wacher N, Kumate J, McKeigue P, O'Donnell D, Shriver MD, Cruz M, Parra EJ. Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors. *Hum Genet* 2007; 120: 807-19.
 32. Wacholder S, Chanock S, Garcia-Closas M, El Ghomli L, Rothman N. Assessing the probability that a positive report is false: an approach for molecular epidemiology studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 434-42.
 33. Strosberg AD. Association of β 3-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 449-54.
 34. Perfetti R, Hui H, Chamie K, Binder S, Seibert M, McLenithan J, Silver K, Walston JD. Pancreatic β -cells expressing the Arg64 variant of the β 3-adrenergic receptor exhibit abnormal insulin secretory activity. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 133-44.
 35. Walston J, Silver K, Hilfiker H, Andersen RE, Seibert M, Beamer B, Roth J, Poehlman E, Shuldiner AR. Insulin Response to Glucose is lower in Individuals homozygous for the Arg64 Variant of the β -3-Adrenergic Receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4019-22.
 36. Boden G, Laakso M. Lipids and Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2253-9.
 37. Polymorphism Trp64Arg of beta 3 adrenoceptor gene: allelic frequencies and influence on insulin resistance in a multicenter study of Castilla-León. *Nutr Hosp* 2010; 25 (2): 299-303.



Original / *Síndrome metabólico*

Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012

Eladio Jiménez Mejías^{1,3}, María C. Olvera Porcel¹, Carmen Amezcua Prieto^{1,2}, Rocío Olmedo-Requena^{1,2}, Virginia Martínez Ruiz^{1,2} y José Juan Jiménez Moleón^{1,2}

¹Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Granada. ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España. ³Centro de Salud de Baza (Granada). Servicio Andaluz de Salud. España.

Resumen

Objetivo: Valorar el efecto de la edad sobre el incremento en la prevalencia de DM en España entre 2001 y 2012.

Métodos: Partiendo de las prevalencias de DM de las Encuestas Nacionales de Salud realizadas en España en 2001, 2006 y 2012 y de la distribución etaria de la población, se calcularon, mediante método directo, las prevalencias ajustadas por edad para cada año, tomando como población de referencia la de 2006. Asimismo, se calcularon los incrementos porcentuales crudos y ajustados para el periodo total y para los subperiodos 2001-2006 y 2006-2012.

Resultados: El 12,5% del incremento en la prevalencia cruda de DM es atribuible al envejecimiento poblacional durante el período total. Aunque las tendencias son diferentes en los dos subperiodos considerados, las prevalencias ajustadas también muestran una tendencia creciente.

Conclusiones: Además del envejecimiento poblacional, existen otros factores responsables del incremento en las tasas de diabetes en España en 2001-2012 que es preciso conocer.

(Nutr Hosp. 2014;29:1335-1338)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7327

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Edad. Epidemiología. Prevalencia. Ajuste de tasas.*

Abreviaturas

DM: Diabetes mellitus.
ENS: Encuestas Nacionales de Salud.
INE: Instituto Nacional de Estadística.
IPP: Incremento porcentual en la prevalencia.
IPPC: Incremento porcentual de la prevalencia cruda.
IPPA: Incremento porcentual de la prevalencia ajustada.

Correspondencia: Virginia Martínez Ruiz.
Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Facultad de Medicina.
Avda. de Madrid, 11.
18012 Granada.
E-mail: virruiz@ugr.es

Recibido: 6-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

EFFECT OF AGE ON THE PREVALENCE OF DIABETES MELLITUS IN SPAIN BETWEEN 2001 AND 2012

Abstract

Objective: To assess the effect of age on the increase in DM prevalence in Spain between 2001 and 2012.

Methods: From the DM prevalence data of the National Health Surveys performed in Spain in 2001, 2006, and 2012 and age distribution of the population, adjusted prevalence rates by age for each year were calculated by the direct method, taking the 2006 population as the reference one. Crude and adjusted percentage increases were also calculated for the whole period and for the 2001-2006 and 2006-2012 sub-periods.

Results: 12.5% of the crude DM prevalence increase is attributable to the population aging during the whole period. Although the trends are different in the two sub-periods, adjusted prevalence rates also show an increasing trend.

Conclusions: Aside from population aging, there exist other factors responsible for the increase in diabetes prevalence rates in Spain in 2001-2012 that should be known.

(Nutr Hosp. 2014;29:1335-1338)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7327

Key words: *Diabetes mellitus. Age. Epidemiology. Prevalence. Rates adjustment.*

Introducción

Por su elevada magnitud, morbimortalidad y coste asociado, la diabetes mellitus (DM), se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial de tendencia creciente¹. De hecho, si analizamos la evolución de la prevalencia de DM en las Encuestas Nacionales de Salud (ENS) realizadas en España desde 2001 hasta 2012 (fig. 1), se observa un aumento desde el 5,6% hasta el 7,0%, respectivamente². Una parte de este incremento puede ser atribuido al aumento en paralelo de aquellos factores modificables que, o bien están asociados a la incidencia de esta enfermedad (obesidad, sedentarismo, malos hábitos dietéticos)^{3,4}, o bien mejoran la capacidad diagnóstica de la DM (por ejemplo, la detección precoz de casos), o prolongan la supervivencia de los enfermos (por ejemplo, un mejor control glucé-

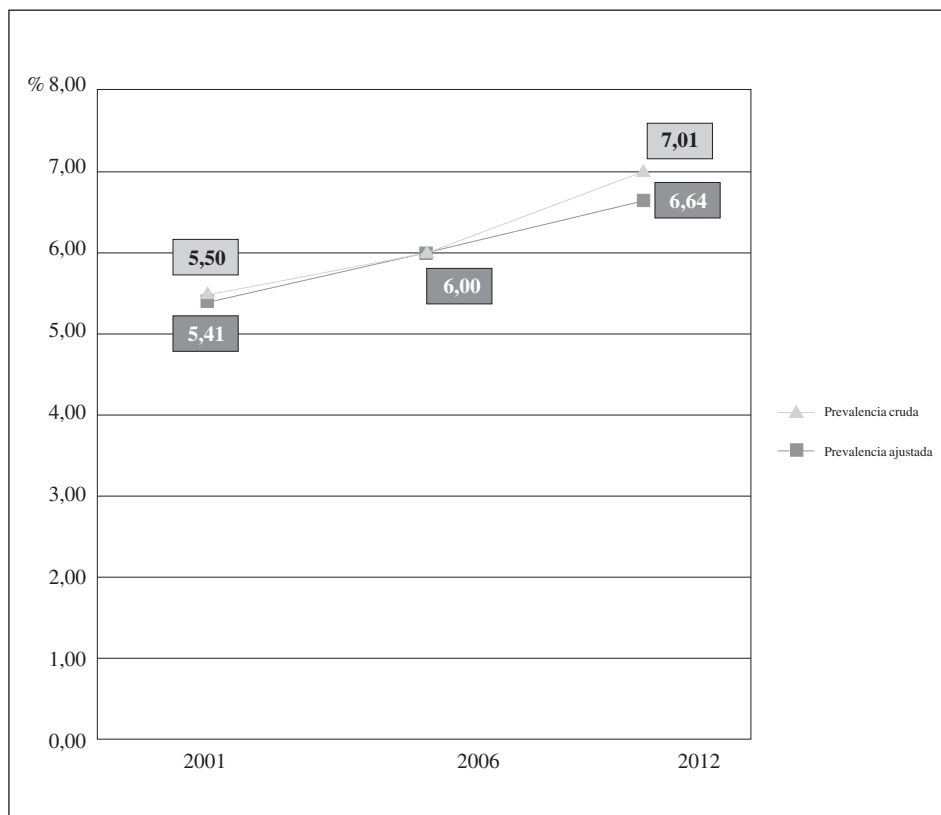


Fig. 1.—Evolución de las prevalencias crudas y ajustadas por edad de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012.

mico)⁵. No obstante, seguramente otra parte no despreciable de este incremento es reflejo de los cambios en la estructura por grupos de edad de la población española: como es bien sabido, la prevalencia de la DM tipo 2 (que representa en torno al 90% los casos de DM), está fuertemente asociada a la edad^{6,7}. Hasta el presente, ningún estudio ha cuantificado el efecto de la edad sobre el incremento en la prevalencia de DM en España. Dar respuesta a esta pregunta es importante en salud pública, puesto que nos permite conocer la variabilidad en la prevalencia de DM verdaderamente atribuible a factores modificables mediante intervenciones en salud, así como a acotar la máxima variabilidad en dicha prevalencia susceptible de ser modificada interviniendo sobre los malos hábitos nutricionales y el sedentarismo. Por ello hemos diseñado el presente estudio en el que, aplicando un sencillo procedimiento de ajuste directo de tasas, tratamos de valorar el efecto de la edad sobre el incremento en la prevalencia de DM en España entre los años 2001 y 2012.

Métodos

Se han utilizado las prevalencias crudas de DM para la población de 16 o más años de España en 2001, 2006 y 2012 obtenidas del Instituto Nacional de Estadística (INE). Para la estimación de las prevalencias ajustadas se usaron los microdatos de las correspondientes ENS.

Los detalles sobre la metodología aplicada en las ENS pueden consultarse en la página web del Instituto Nacional de Estadística y/o del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad^{2,8}. Para este estudio, únicamente se han considerado las variables edad y diagnóstico de DM. La edad se agrupó en siete categorías: 16-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74 y ≥ 75 . En cuanto a la DM, en el presente estudio se han identificado como diabéticos a aquellos sujetos que contestaron afirmativamente a las siguientes cuestiones de las ENS: en el año 2001: “En la tarjeta que voy a enseñarle aparecen una serie de enfermedades crónicas, ¿Le ha dicho su médico que usted padece actualmente alguna de ellas?”; en 2006: “A continuación le voy a leer una lista con una serie de enfermedades o problemas de salud, ¿Le ha dicho un médico que la padece?”; y en 2012: ¿Alguna vez ha padecido alguna de las siguientes enfermedades? ¿Le ha dicho un médico que la padece? El entrevistado respondía sí o no a: “diabetes”.

La prevalencia cruda de DM en España se calculó para los años 2001, 2006 y 2012. Posteriormente, se obtuvieron los correspondientes valores ajustados por edad, mediante la aplicación del método de ajuste directo⁹. Brevemente, este método consiste en calcular, para cada año, las prevalencias de DM para cada estrato de edad y aplicarlas después a una única población estándar o de referencia. En nuestro estudio, tomamos como población estándar la estimada para el año 2006 por el INE⁸. Para conocer los incrementos porcentuales

en las prevalencias (IPP) crudos y ajustados por edad de todo el periodo, se compararon los valores de 2012 con los de 2001. Seguidamente se analizaron cada uno de los subperíodos considerados: 2001-2006 y 2006-2012, utilizando como año de comparación 2006 y 2012, respectivamente. En todos los casos se aplicó la siguiente fórmula:

$$IPP = \frac{\text{Prevalencia final} - \text{Prevalencia inicial}}{\text{Prevalencia inicial}} \times 100 \quad (1)$$

El Incremento Porcentual de la Prevalencia Cruda (IPPC) refleja el incremento total de la prevalencia de DM en el período considerado, atribuible al efecto conjunto de la edad y de los restantes factores asociados a la DM, mientras que el Incremento Porcentual de la Prevalencia Ajustada (IPPA), sólo refleja el incremento debido a causas diferentes a la edad (entre otras, potenciales factores de riesgo modificables). Por lo tanto, la diferencia entre ambos porcentajes (IPPC-IPPA) refleja la parte del IPPC atribuible a la edad. Esta parte también puede, finalmente, ser transformada en un porcentaje sobre el IPPC, al que se le asigna el valor 100.

Resultados

En la figura 1 se muestran las prevalencias de DM, crudas y ajustadas por edad, para los años 2001, 2006 y 2012. A partir de estos valores, y utilizando la ecuación (1), se obtiene un IPPC para el período completo (2001-2012) del 21,2% y un IPPA del 18,6%, lo que indica que el 12,5% del IPPC es atribuible a la edad. Sin embargo, en el primer subperíodo considerado (2001-2006) el IPPA (9,8%) fue ligeramente superior al IPPC (8,2%), lo que indica que los cambios en la estructura etaria de la población durante este subperíodo han hecho que el crecimiento observado en la prevalencia de DM sea un 16% menor del que se habría producido si la estructura etaria se hubiera mantenido constante. El patrón fue diferente en el segundo subperíodo considerado (2006-2012): el IPPC fue del 14,1%, sensiblemente superior al IPAA (9,7%), ello implica que, en este subperíodo, el 31,3% del incremento en el IPPC es atribuible a los cambios en la estructura etaria de la población. Similares resultados se obtienen tomando como poblaciones de referencia las de los años 2001 o 2012. Todo ello indica que, tanto para el periodo global como para cada uno de los subperíodos considerados, amén de la edad, una parte muy importante del incremento en la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012 se explica por otros factores diferentes al mero envejecimiento poblacional.

Discusión

Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de tener en cuenta el efecto confusor de la edad a

la hora de interpretar adecuadamente la evolución temporal de la prevalencia de la DM. En principio, y dando por cierto que, entre 2001 y 2012, la población española ha experimentado un proceso de envejecimiento, sería esperable que el ajuste por edad diera como resultado un crecimiento de las tasas de prevalencia ajustadas menor que el de las crudas. Efectivamente, esto es lo que ocurre entre 2001 y 2012 y entre 2006 y 2012: el ajuste por edad explica el 12,5% y el 31,3%, respectivamente, del incremento observado en las prevalencias crudas. Sin embargo, en el primer subperíodo se observa que el incremento ajustado es ligeramente superior al crudo. Aunque, a priori, éste parece un resultado sorprendente, no lo es tanto si observamos detenidamente la evolución de la estructura etaria de la población española entre 2001 y 2006: si bien es cierto que, en términos generales, se ha producido un envejecimiento, la proporción de personas en el grupo de 65 a 74 años (donde se registra la mayor prevalencia de DM), descendió desde un 11,4% en 2001 hasta un 10,3% en 2006¹⁰. Por lo demás, no se puede descartar que parte de las diferencias entre ambos subperíodos sean el resultado de un sesgo de información, atribuible a la diferente redacción de la pregunta sobre la presencia de DM en las distintas ENS consideradas.

En cualquier caso, el ajuste por edad revela que el envejecimiento de la población española no justifica, ni mucho menos, la tendencia creciente de la prevalencia de DM: las tasas ajustadas por edad también muestran una clara evolución ascendente. Por lo tanto, es imprescindible identificar las razones que, al margen de la edad, explican dicho crecimiento, tanto las positivas (adelanto diagnóstico, mejora de la supervivencia de los enfermos), como especialmente las negativas (aumento en la incidencia de DM por una mayor exposición a factores de riesgo potencialmente modificables entre otros, los malos hábitos dietéticos y la escasa actividad física).

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 2011.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal Estadístico del Sistema Nacional de Salud. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2013.

3. Díaz Grávalos GJ, Palmeiro Fernández G, Casado Górriz I, Arandia García M, Portuburu Izaguirre MM, Vázquez Fernández LA. Cumplimiento de los objetivos de control metabólico en la diabetes mellitus en el medio rural de Ourense. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 67-75.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55: 88-93.
5. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 352-5.
6. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota descriptiva N° 312. 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
7. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 534-9.
8. Instituto Nacional de Estadística. INE Base Salud. Encuesta Nacional de Salud 2011/12. Metodología. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p419&file=inebase&L=0>
9. Curtin LR, Klein RJ. Direct standardization (age-adjusted death rates). *Healthy People 2000 Stat Notes* 1995; 6: 1-10.
10. Instituto Nacional de Estadística. INE Base Demografía y Población. Estimaciones intercensales de población. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp263&file=inebase&L=0>



Original / *Nutrición enteral*

Home enteral nutrition in Spain; NADYA registry 2011-2012

Carmina Wanden-Berghe^{1,2}, P. Matía Martín³, L. M. Luengo Pérez⁴, C. Cuerda Compes⁵, R. Burgos Peláez⁶, J. Álvarez Hernández⁷, A. Calleja Fernández⁸, A. Pérez de la Cruz⁹, C. Gómez Candela¹⁰, P. Leyes García¹¹, L. Laborda González¹², M. A. Martínez Olmos¹³, C. Campos Martín¹⁴, J. P. Suárez Llanos¹⁵, M. A. Penacho Lázaro¹⁶, M. Gonzalo Marín¹⁷, J. Salas Salvadó¹⁸, J. A. Irlles Rocamora¹⁹, B. Cánovas Gaillemín²⁰, M. C. Carrero Caballero²¹, J. M. Moreno Villares²², C. Garde Orbaiz²³, N. Miserachs Aranda²⁴, M. D. Del Olmo García²⁵, A. Apezetxea Celaya²⁶, S. Mauri²⁷; Grupo NADYA-SENPE

¹Hospital General Universitario de Alicante. ²Universidad CEU Cardenal Herrera. Elche. Alicante. ³Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁴Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ⁵Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ⁶Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. ⁷Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ⁸Complejo Asistencial de León. ⁹Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ¹⁰Hospital La Paz. Madrid. ¹¹Hospital Clinic. Barcelona. ¹²Hospital de Cruces. Bilbao. ¹³Hospital Universitario Santiago de Compostela. ¹⁴Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ¹⁵Hospital Universitario la Candelaria. Tenerife. ¹⁶Hospital El Bierzo. Ponferrada. León. ¹⁷Hospital Carlos Haya. Madrid. ¹⁸Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona. ¹⁹Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. ²⁰Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ²¹Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ²²Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²³Hospital Donostia. San Sebastián. ²⁴Hospital Fundació Esperit Sant. Santa Coloma de Gramanet. Barcelona. ²⁵Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. ²⁶Hospital Basurto. Bilbao. ²⁷Hospital Josep Trueta. Girona. Spain.

Abstract

Objective: To describe the results of the home enteral nutrition (HEN) registry of the NADYA-SENPE group in 2011 and 2012.

Material and methods: We retrieved the data of the patients recorded from January 1st 2011 to December 31st 2012.

Results: There were 3021 patients in the registry during the period from 29 hospitals, which gives 65.39 per million inhabitants. 97.95% were adults, 51.4% male. Mean age was 67.64 ± 19.1, median age was 72 years for adults and 7 months for children. Median duration with HEN was 351 days and for 97.5% was their first event with HEN. Most patients had HEN because of neurological disease (57.8%). Access route was nasogastric tube for 43.5% and gastrostomy for 33.5%. Most patients had limited activity level and, concerning autonomy, 54.8% needed total help. Nutritional formula was supplied from chemist's office to 73.8% of patients and disposables, when necessary, was supplied from hospitals to 53.8% of patients. HEN was finished for 1,031 patients (34.1%) during the period of study, 56.6% due to decease and 22.2% due to recovery of oral intake.

Conclusions: Data from NADYA-SENPE registry must be explained cautiously because it is a non-compulsory registry. In spite of the change in the methodology of the registry in 2010, tendencies regarding HEN have been maintained, other than oral route.

(Nutr Hosp. 2014;29:1339-1344)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7360

Key words: *Enteral nutrition. Ambulatory care. Registries.*

Correspondence: Carmina Wanden-Berghe.
Universidad CEU Cardenal Herrera. Elche.
Hospital Universitario General de Alicante.
E-mail: carminaw@telefonica.net - cwanden.el@uch.ceu.es

Recibido: 17-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA EN ESPAÑA; REGISTRO NADYA DEL AÑO 2011-12

Resumen

Objetivos: Describir los resultados del registro de nutrición enteral domiciliaria (NED) del grupo NADYA-SENPE de los años 2011 y 12.

Material y métodos: Se recopilaron los datos introducidos en el registro desde el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2012.

Resultados: Hubo 3021 pacientes en el registro durante el periodo, procedentes de 29 hospitales, lo que da una prevalencia de 65,39 casos por millón de habitantes. 97,95% fueron adultos, 51,4% varones. La edad media fue 67,64 ± 19,1 años y la mediana 72 años para los adultos y 7 meses para los niños. La duración media de la NED fue 351 días y para el 97,5% fue el primer episodio con NED. La mayoría de pacientes tenían NED por una enfermedad neurológica (57,8%). La vía de acceso fue sonda nasogástrica para el 43,5% y gastrostomía para el 33,5%. La mayoría de pacientes tuvieron un nivel de actividad física limitado y, respecto a la autonomía, 54,8% necesitaba ayuda total. La fórmula de nutrición se suministró desde las oficinas de farmacia para el 73,8% y los fungibles, cuando fueron necesarios, desde los hospitales para el 53,8%. La NED se suspendió en 1.031 pacientes (34,1%) durante el periodo de estudio, 56,6% debido a fallecimiento y 22,2% debido a recuperación de la vía oral.

Conclusiones: Los datos del registro NADYA-SENPE deben ser interpretados con precaución ya que se trata de un registro voluntario. A pesar del cambio de metodología del registro en 2010, las tendencias en NED se han mantenido, salvo la importancia cuantitativa de la vía oral.

(Nutr Hosp. 2014;29:1339-1344)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7360

Palabras clave: *Nutrición enteral. Cuidados ambulatorios. Registros.*

Introduction

Home enteral nutrition (HEN) deals with the provision of enteral formulas in the digestive tract of patients in their own home. Usually, it is done through tubes which lead those formulas to the indicated level: stomach, beyond pylorus or in jejunum. Nasogastric tubes are the most frequently employed^{1,2}.

This type of nutritional treatment, by being done outside hospitals, results in an improvement on independence, autonomy and quality of life of patients and their caregivers³, as well as savings for the health system^{4,5}.

Home and outpatients artificial nutrition group (*grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria*) of Spanish Parenteral and Enteral Nutrition Society (NADYA-SENPE) does a national registry of the patients treated with HEN in Spain since 1992⁶. Since then, it has contributed to the development of clinical guidelines⁷, handbooks and educational media directed to patients, which may be accessed through the webpage of the group⁸. NADYA also publishes periodical reports of the registry in scientific literature of this area^{1,9-20}, showing an increase in the prescription of HEN in the last years^{21,22}.

The aim of this report is to describe HEN data registered by NADYA group during the years 2011 and 2012.

Material and methods

We performed a descriptive analysis of the data collected by NADYA-SENPE group (www.nadya-

[senpe.com](http://www.nadya-senpe.com)) in HEN Spanish national registry of the years 2011 and 2012 (data base consulted on December 5th, 2013). Consultation criteria were all the patients with HEN registered by every Spanish collaborative centre since January 1st, 2011 to December 31st, 2012.

We considered as paediatric population, regarding the treatment of data, patients aged 14 or younger, and adults the rest of the patients.

In order to calculate frequencies per inhabitant, we used the data registered by *Instituto Nacional de Estadística* (INE) by January 1st, 2012 (<http://www.ine.es>).

We used descriptive techniques by the calculation of absolute and relative frequencies of qualitative variables, and, in the case of quantitative ones, we employed media and standard deviation (SD) (or median and interquartile range (IR), depending of the distribution). The most relevant values are presented further in tables and figures. Information quality control was developed through double-data entry tables. Mistakes discovered were corrected by the consultation with the original registry.

For the analysis of data we used statistical program SPSS® 21.0.

Results

During the period 2011-2012, 3021 patients from 29 Spanish hospitals were recorded in the registry (fig. 1), what gives a frequency of 65.39 patients with HEN/1 million inhabitants, 51.4% of them were male and



Fig. 1.—Geographical distribution of hospitals (n).

2.05% (62 patients) were paediatric patients (children); mean \pm SD age was 67.64 ± 19.1 , median age was 72 and IR 57-83; median age of children was 7 months, IR 0.75-22.75 months.

For most patients this was their first time with HEN (2944 patients, 97.5%), although we found 59 patients (2.0%) in their second period, 14 (0.5%) in the third, 3 (0.1%) in the fourth and a single patient in the fifth.

Median duration with HEN was 351 days (IR 158-672), without any differences between adults and children ($p = 0.76$).

The most common diagnosis was “Neurological disease which causes aphagia or severe dysphagia” (1709, 57.8% among adults; 29, 46.8% among children) (fig. 2). Access routes employed in children were nasogastric tubes (27, 43.5%), gastrostomy (21, 33.9%) and only 1 jejunostomy (1.6%), although in 13 patients access route were not recorded. Among adults, the most common route in the first period with HEN was nasogastric tube (1343, 45.3%), followed by gastrostomy (871, 29.4%), although in the consecutive periods with HEN we found that the most common access route was gastrostomy. In fact, 47 patients in their second period with HEN had gastrostomy (63.5%) and 27 had nasogastric tube (36.48%); 13 patients in their third period, had gastrostomy (72.2%) while 5 had nasogastric tube (27.7%); nasogastric tube disappear in the consecutive periods with HEN.

All the complications were registered among adults, and most of them happened during the first period with HEN (fig. 3). Infectious complications related with access route were the most common, with 43 events, followed by loss of the tube in 36 events.

Most of the patients had a limited activity level: chair to bed life 1521 patients, 50.3%; limited 1009, 33.4%; normal 514, 17.0%; unconscious 77, 2.5%. Regarding autonomy, 1690 patients (54.8%) needed help totally; 813 (26.4%) needed help partially; and 582 (18.9%) were independent.

Nutrition formula was provided from hospital to 684 patients (21.9%), from chemist’s office to 2303 patients (73.8%), and directly from the commercial nutrition company to 134 patients’ homes (4.3%). Disposables were provided by hospitals to 1681 patients (53.8%), from Primary Care to 954 patients (30.6%), from other origins to 179 patients (5.7%), and 307 patients did not precise disposables (9.8%).

1,031 patients (34.1%) finished HEN in the period of study, 17 of them were children (27.4%). The most common cause was decease (584 patients, 56.6%; 10 children, 58.8%), followed by recovery of oral intake (229 patients, 22.2%; 5 children, 29.4%).

Discussion

There are few registries of artificial nutritional support in the literature, most of them provided by

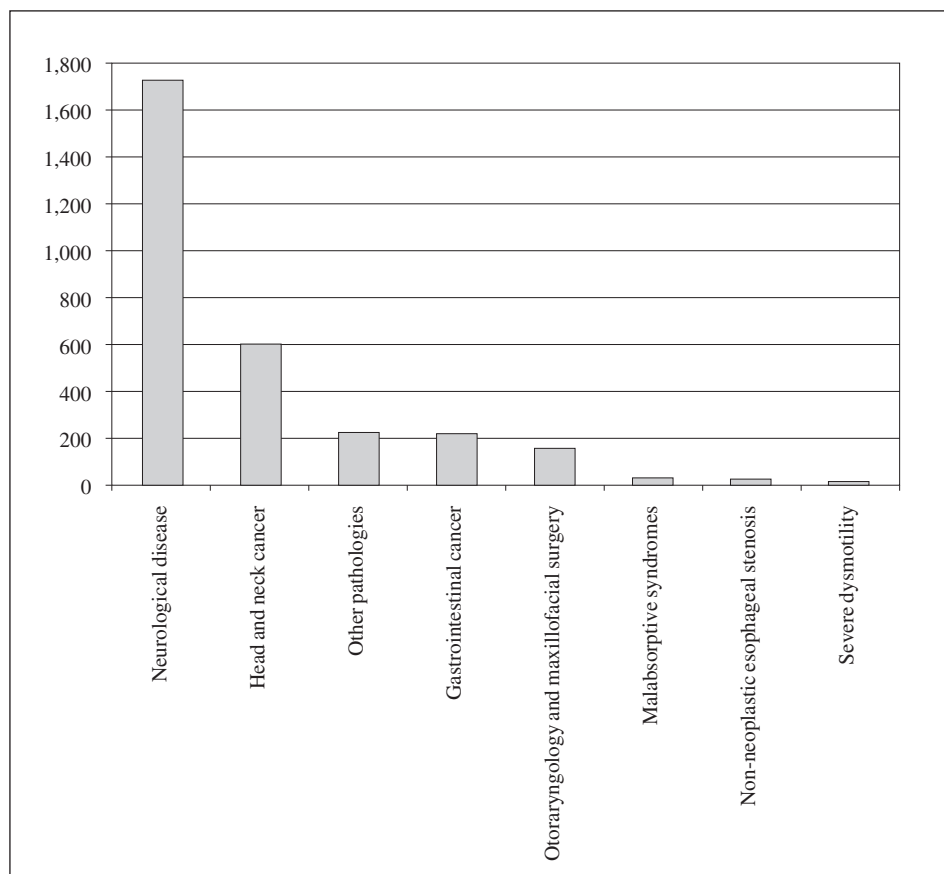


Fig. 2.—HEN associated diagnoses: 2011-2012 (n).

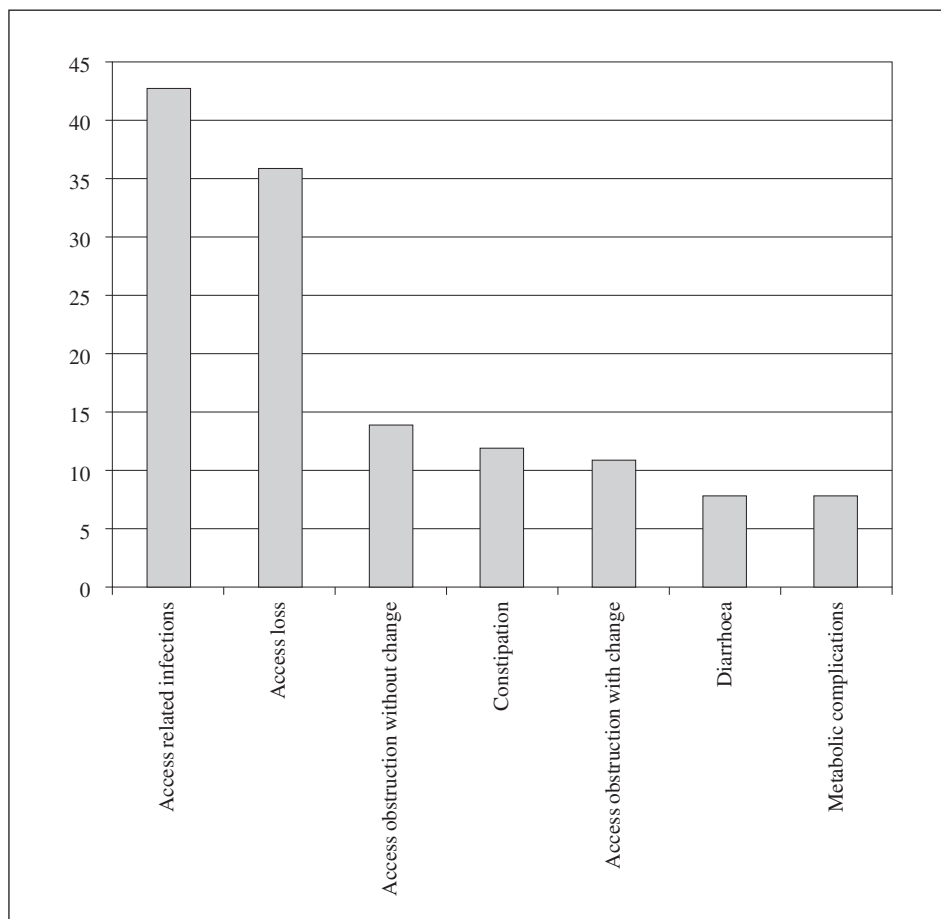


Fig. 3.—HEN registered complications: 2011-2012 (n).

scientific societies. Their aim is to give information and to create scientific knowledge in order to plan resources, compare and evaluate results in a specific situation²³. NADYA-SENPE has contributed regularly to the communications of data in its registry since its beginning in 1992. In this study, we have chosen to report simultaneously two consecutive years. The analysis of any single year has not showed significant changes in tendency (data not shown).

Although total number of registries was above 3000 patients, it decreased since 2010 (over 6000 patients that year). The number of hospitals participating on the registry also decreased from 32 to 29 in these two years¹. It is possible that the change and update of the database have contributed to these decreases. Although previous variables have been preserved, it was necessary a migration of previous data to the new database, but without including patients without recent update or with finished HEN. A similar effect was observed in 2004 by an operating change in the registry²². Furthermore, though in the database is already accessible oral HEN (over 1000 kcal of formula daily by this route), in practice only events which require a tube are registered. In the previous database, oral HEN was the route used by a relevant number of patients²². Anyway, the process of

updating the database improves the validity of data in these two years.

The frequency of HEN in Spain (over 60 per million people) must be taken cautiously, because it comes from a voluntary registry which does not include the real prevalence. Nevertheless, in 2007, the frequency of patients with HEN by tube was 41 per million people and we may conclude from this that the prescription of this kind of nutritional support seems to have been increased²². In Spain, several regional studies concerning the tendency in HEN, which agree to show an increase in the prescription of this nutritional support technique over the first decade of 21st century, have been communicated²⁴, although some of these reports have concluded that this increase may have been due to oral HEN, while tube HEN has been constant²⁵.

Our database scarcely includes a 2% of patients ages 14 or younger. The registry concerning enteral nutrition in Paediatrics (NEPAD), operating since 2003, includes more exhaustive information of children with HEN in Spain²⁶.

The discrepancy in the frequency of reporting HEN among regions in Spain is observed repeatedly from the beginning of NADYA registry²² and is maintained in the two years of the study.

The median age of the adults included in the registry was over 70 and, in fact, half of them were over 72. The evolution towards an increase in the age of subjects in the registry was already observed when the tendencies among the years 1992 and 2007 were analyzed (from 26% to 42% aged over 74, respectively)²². These data could be in line with the increase in life expectancy in our country²⁷ and, perhaps, with a delayed dependency during the course of life through the years, though it is also possible that the development of knowledge has made easier that this nutritional intervention could be prescribed in later stages of life when they were rejected previously (neurodegenerative diseases)²⁸. The mean age described in 2010 was 69.9¹ and it could have been probably similar to the one we are reporting if it had been expressed as median because mean age in the period 2011-2012 was 67.6.

Median age in children registered was below 1 year, lower than the mean in 2010¹ and in the description of tendencies among 1992 and 1997 (means between 4 and 6 years)²².

Fifty percent of patients had HEN during almost one year. This observation disagrees once more with the data in 2010, when 76% of patients had HEN over 2 years¹. The update of the registry seems to have provoked the erasure of patients who remained in the database though they did not have HEN any longer but the event was not closed. Nevertheless, the evolution towards an increase in the time of treatment is clear if we compare it to the data previously reported (6.3 months in 1994 and 9.4 months in 2007)²².

More than 95% of the patients had a single event with HEN, but it was reported more than one event in several patients, being sequentially less frequent up to five events with HEN in one patient.

The most common disease leading to the need of HEN was neurological disease, in adults as well as children (over 45% in both groups). The same situation showed the report of 2010¹, with an increasing tendency since 1992 among adults (32%, 37%, 42% and 58% in 1992, 2007, 2010 and 2011-2012, respectively)²². Among children, the present data do not differ much from the data in NEPAD registry²⁶.

Cancer was the second most common diagnosis linked to HEN. In this case, the evolution has been the opposite, with a tendency to decrease²², probably because there have been a lower report of oral HEN and higher of tube HEN. And so, in local reports in which oral HEN is more common, cancer is the diagnosis more linked to this kind of artificial nutritional support²⁴. In other registries of HEN, neurological as well as neoplastic diseases were the most prevalent causes²³.

Among children and the first events with HEN, nasogastric tube was the most common access route (more than 40% in both). Higher prevalence is shown in NEPAD registry²⁶ as well as NADYA-SENPE report of 2010¹ (over 50% in both). The results shown in the tendency of NADYA-SENPE registry in the period 1992-2007, regarding nasogastric tube prescription,

must be explained taking into account that the decrease in the proportion was achieved by an increase in the patients with oral HEN in the registry in those years²², which has now disappeared from the registry.

Among adults, from the second event with HEN on, gastrostomy was the most common access route employed (over 60% and 70% in second and third event and 100% in the fourth), fact that is a reflection of the usual practice of prescribing this route when HEN is extended in time²⁹. Jejunostomy was little reported as access route in HEN in our registry.

Reported complications, only in adults, have been scarce. The most common one was the infection of the access, followed by the loss of the tube. Between 1992 and 2007, the most reported event was the change of the tube and digestive disturbances²². According to usual clinical experience and recent related studies, it can be stated that most of the complications of these patients have not been probably registered³⁰.

Regarding physical activity, 50% of the patients were in a chair to bed life, proportion which has increased respecting previous reports of the registry^{1,22}, in accordance with the increasing age of patients and a higher prevalence of neurological disease. In the same way, and in relationship with the autonomy level, most of the subjects in the registry needed whole help over 50%, in contrast with previous reports of 39%²² and 42%¹.

Over 70% of the patients included received nutritional formula from their chemist's office and supply of disposables was made, mostly, from hospitals. In 2010 this situation was different, with a 63% of formulae provided from hospitals and, although disposables were also provided from hospitals above all, Primary Care function in this was minimal (only 16%)¹. Nevertheless, there is a great disparity among geographical areas, depending on the organization of their health systems.

During this period (2011-2012), a 34% of episodes were finished, most of them due to deceases, with a frequency repeated in previous reports^{1,22}. Oral intake recovery was lower than 30%, so among children as among adults. This proportion was higher before 2007²². Again, aging population, predominance of tube HEN and neurological disease may explain these changes.

And so, NADYA-SENPE registry keeps on being a useful tool to estimate globally the tendency in the prescription of HEN in Spanish National Health System. Its limitations are: non-compulsory report, simplification of data to make it more accessible, the low report of complications, and the non-negligible proportion of loss of follow-up, apparent from previous years' reports.

References

1. Frías L, Puiggròs C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Camarero E; Grupo NADYA. Nutrición enteral domiciliaria en España: registro NADYA del año 2010. *Nutr Hosp* 2012; 27 (1): 266-9.

2. Wanden-Berghe C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Rabassa-Soler A; Grupo NADYA. Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 959-63.
3. Grupo de Nutrición de la FEHAD; Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J, Jimenez M, Hernández M. Desnutrición en los enfermos de Hospitalización a Domicilio. *Nutr Hosp* 2006; 21 (1): 22-5.
4. Ocon Breton J, Benito Ruesca P, Gimeno Laborda S, Faure Noguera E. Evaluación de un programa de nutrición enteral domiciliaria. *Endocrinol Nut* 2002; 49 (6): 179-84.
5. Moreno Villares JM. La práctica de la nutrición artificial domiciliaria en Europa. *Nutr Hosp* (2004) XIX (2): 59-67.
6. Gómez Candela C, De Cos AI, Vázquez C, Celaya S, García Luna PP, Pérez de la Cruz A et al. Grupo de trabajo nacional en nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. NADYA. *Nutr Hosp* 1995; 10 (5): 258-63.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
8. NADYA-SENPE. Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria Y Ambulatoria. [sede Web] Madrid, España: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral; 1995, [actualizada 2010, citada 5 diciembre 2013]. <https://nadya-senpees.sserver.es/index.php/site/page?view=elementos-educativos&language=es>
9. Gómez Candela C, De Cos AI y grupo NADYA. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1994. Grupo NADYA. *Nutr Hosp* 1997; 12 (1): 20-7.
10. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Celador A et al. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1995. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1998; 13 (3): 144-52.
11. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Carrera JA et al. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1996. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1999; 14 (4): 145-52.
12. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C, Planas M, Castilla M, García Luna PP et al. Nutrición enteral domiciliaria. Informe anual 1999. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2002; 17 (1): 28-33.
13. Planas M, Castilla M, García Luna PP, Chamorro J, Gómez Candela C, Carbonell MD, et al. Nutrición enteral domiciliaria (NED): Registro nacional del año 2000. *Nutr Hosp* 2003; 18 (1): 34-8.
14. Planas M, Castilla M, García Luna PP, Parés RM, Chamorro J, Camarero E et al. Nutrición enteral domiciliaria (NED): registro nacional 2001. *Nutr Hosp* 2004; 19 (3): 145-9.
15. Planas M, Lecha M, García Luna PP, Chamorro J, Zamarrón I, Parés RM et al. Grupo de Trabajo NADYA-SENPE Registro Nacional de la nutrición enteral domiciliaria del año 2002. *Nutr Hosp* 2005; 20 (4): 254-8.
16. Planas M, Lecha M, García Luna PP, Parés RM, Chamorro J, Martí E et al. Grupo de trabajo NADYA-SENPE. Registro nacional de la nutrición enteral domiciliaria del año 2003. *Nutr Hosp* 2006; 21 (1): 71-4.
17. Cuerda C, Chicharro ML, Frías L, García Luna PP, Cardona D, Camarero E et al. Registro de la nutrición enteral domiciliaria en España en el año 2006 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2008; 23 (2): 95-9.
18. Luengo LM, Chicharro ML, Cuerda C, García Luna PP, Rabassa A, Romero A et al. Registro de nutrición enteral domiciliaria en España en el año 2007. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 655-60.
19. Pedrón-Giner C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Irlés JA et al. Registro del grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008. *Nutr Hosp* 2010; 25 (5): 725-9.
20. Wanden-Berghe C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Rabassa-Soler A et al. Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 959-63.
21. Moreno Villares JM, Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, León-Sanz M, de Cos A, Pedrón C; NADYA-SENPE. Trends in adult home parenteral nutrition in Spain. 1992-2003. *Nutr Hosp* 2006; 21 (5): 617-21.
22. Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, Luengo LM; NADYA-SENPE group. Trends in home enteral nutrition in Spain: analysis of the NADYA registry 1992-2007. *Nutr Hosp* 2009; 24 (3): 347-53.
23. Castelló-Botía I, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Artificial Nutritional Support Registries: systematic review. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 711-6.
24. De Luis DA, Izaola O, Cuellar LA, Terroba MC, Cabezas G, De La Fuente B. Experience over 12 years with home enteral nutrition in a healthcare area of Spain. *J Hum Nutr Diet* 2013 Jul; 26 (Supl. 1): 39-44.
25. Olveira G, Tapia MJ, Colomo N, Muñoz A, Gonzalo M, C-Soriguer F. Usefulness of the daily defined dose method to estimate trends in the consumption, costs and prevalence of the use of home enteral nutrition. *Clin Nutr* 2009; 28 (3): 285-90.
26. Pedrón-Giner C, Navas-López VM, Martínez-Zazo AB, Martínez-Costa C, Sánchez-Valverde F, Blasco-Alonso J et al. Analysis of the Spanish national registry for pediatric home enteral nutrition (NEPAD): implementation rates and observed trends during the past 8 years. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67 (4): 318-23.
27. Sistema Nacional de Salud (SNS) España 2012. Accesible en <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/librosns.htm>
28. Monod S, Chiolero R, Büla C, Benaroyo L. Ethical issues in nutrition support of severely disabled elderly persons: a guide for health professionals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35 (3): 295-302.
29. Kurien M, McAlindon ME, Westaby D, Sanders DS. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding. *BMJ* 2010; 340: c2414.
30. Barone M, Viggiani MT, Amoruso A, Licinio R, Iannone A, Montenegro L et al. Influence of Age and Type of Underlying Disease on Complications Related to Home Enteral Nutrition: A Single Italian Center Experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013 Aug 9. PMID: 23934935.



Original / *Nutrición enteral*

Efecto de la metoclopramida sobre la tolerancia enteral y la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes neurocríticos

Jose Acosta-Escribano¹, Susana Almanza López¹, Lidia Plumed Martín¹, Miguel Angel García Martínez² y Nuria Tajadura Manjarín¹

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Alicante. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Torrevieja. España.

Resumen

Introducción: El uso de procinéticos en el paciente crítico con nutrición enteral, tienen como objetivo el reducir el aumento del residuo gástrico (RG). Analizamos su eficacia en la mejoría del aporte enteral y sobre la reducción en la incidencia complicaciones gastrointestinales (CGI) y neumonía, en pacientes críticos, con lesión neurológica

Objetivos: Medir los efectos en la administración metoclopramida (MCG) durante los primeros cinco días con nutrición enteral, versus control (GC), sobre el volumen de dieta enteral administrada, el número de complicaciones gastrointestinales y la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV); en enfermos neurocríticos de etiología traumática y vascular.

Métodos: De los 150 pacientes NC ingresados de forma consecutiva, 109 fueron aleatorizados en dos grupos: 58 MCG y 51 GC. Los objetivos primarios fueron: nutricionales: el volumen de dieta administrada (VDA), el volumen eficaz (VEM), el número de complicaciones gastrointestinales (CGI) y la tasa de suspensión temporal y definitiva de la dieta. Infecciosos: incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). Fueron objetivos secundarios: la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCI y hospitalaria, la secuela neurológica grave al alta y la mortalidad a los 30 días.

Resultados: No se observaron diferencias en los parámetros de gravedad entre grupos al ingreso. Un incremento significativo fue observado en el análisis global y a los cinco días ($p < 0,03$) del VEM en el grupo de MCG. Los valores del VDA global y durante las dos fases de estudio, el número de CGI y el número de suspensiones parciales y definitivas de la dieta o el número de NAVM fueron similares en ambos grupos, no significativos. Tampoco se observaron diferencias en los diferentes objetivos secundarios

Conclusión: El uso de metoclopramida en el enfermo neurocrítico, no es eficaz en la disminución de las CGI, en las dosis y tiempo de tratamiento reflejados en el estudio.

(Nutr Hosp. 2014;29:1345-1351)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7286

Palabras clave: *Complicaciones gastrointestinales. Metoclopramida. Neumonía.*

Correspondencia: José Acosta-Escribano.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, 2. 03010 Alicante.
E-mail: acostesc@gmail.com

Recibido: 20-I-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

THE METOCLOPRAMIDE EFFECT ON ENTERAL NUTRITION TOLERANCE AND MECHANICAL VENTILATION ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEURO CRITICALLY ILL PATIENTS

Abstract

Introduction: The use of prokinetics in the critical patient with nutrition enteral, they have as aim reduce the increase of the gastric residue (RG). We evaluate his efficiency in the improvement of the intake enteral and on the reduction in the incident gastrointestinal complications (CGI) and pneumonia, in critical patients, with neurological injury

Aims: To evaluate the effects in the administration metoclopramide (MCG), during the first five days with enteral nutrition, versus control (GC), on the volume of administered diet, gastrointestinal complications and the incidence of mechanical ventilation associated pneumonia (NAV), in neuro-critically patients (NC) of traumatic and vascular aetiology. Prospective, closed-label, randomized study performed in an intensive Care Unit.

Methods: 150 adult neuro-critical patients (NC) were admitted of consecutive form and 109 were randomly and two groups 58 MCG y 51 GC. The primary outcomes was the nutritional: the volume of administered diet (VAD); mean efficacious volume (MEV) measured in three consecutive periods of time; the gastrointestinal complications (GIC), and the rate of partial and definitive suspension of the diet. Infection: incidence of ventilator associated pneumonia NAVM; and of secondary outcomes were: the duration of mechanical ventilation, length of ICU and hospital stay, and incidence the serious sequelae, and 30 days mortality.

Results: Differences were not observed in the severity variables between groups on admission. A significant increase was observed in the global values and in the first five days of ($p < 0.03$) of the VEM in the group of MCG. The values of the global VDA and during three phases of study, the number CGI, the rate of partial and definitive suspensions of the diet, and number of NAVM, were similar in both not significant groups. Neither differences were observed in the overall analysis secondary variables.

Conclusions: The metoclopramide in the NC, it is not effective in the decrease of the CGI, in the doses and time of treatment reflected in the study.

(Nutr Hosp. 2014;29:1345-1351)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7286

Key words: *Gastrointestinal complications. Metoclopramide. Pneumonia.*

Abreviaturas

CGI: Complicaciones Gastrointestinales.

RG: Volumen de Residuo Gástrico.

VAD volumen de dieta administrado.

VEM volumen eficaz medio.

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

Introducción

Existe un amplio consenso, que la vía de administración preferente del aporte nutricional en el paciente NC, sea la enteral. Estudios comparativos entre la nutrición enteral y parenteral, no ha demostrado efecto sobre la mortalidad¹, pero si una disminución en la tasa de infección, cuando se administra en las primeras cuarenta y ocho horas² y en situación de estabilidad hemodinámica.

Sin embargo, la elevada incidencia de CGI³, que oscilan entre un 50-70% en el enfermo crítico y que se incrementa en el enfermo neurocrítico, ha sido observada, que inciden de forma significativa, en la reducción de la dieta enteral planificada y que favorecen e incrementa la malnutrición^{4,5}, debido a un déficit calórico acumulativo.

Los diferentes autores coinciden, que en los enfermos neurocríticos, el RG es la principal causa de CGI y que su alta incidencia se correlaciona en la fase aguda, con la disminución en la puntuación en la escala de Glasgow⁶, la edad y los episodios de hipertensión intracraneal^{7,8}. Entre las estrategias para mantener la vía gastrointestinal, como el principal aporte nutricional, se han propuesto el uso de los procinéticos: meclopramida⁹ y eritromicina¹⁰ o la combinación ambos¹¹, sus resultados en los diferentes estudios en pacientes críticos, no han demostrado, diferencias en relación al aumento en el volumen de dieta administrada, mortalidad, infección o días libres de ventilación mecánica¹². Otra alternativa, es el uso de nutrición transpilórica, donde nuestro grupo, demostró una mejoría en la eficacia nutricional y una sustancial reducción en la aparición de neumonía¹³.

Nuestro objetivo, es evaluar el efecto de la metoclopramida en pacientes neurocríticos de origen traumático y vascular (infarto y hemorragia) y verificar su efecto sobre el volumen de dieta administrada, las CGI, especialmente el RG y la incidencia de NAVM.

Métodos

Estudio prospectivo, ciego, randomizado realizado en una Unidad de Medicina Intensiva, en un Hospital General Universitario, con una tasa de ingreso anual de 1500 pacientes año y de referencia para enfermos NC. El estudio fue aprobado por el Comité ético, de acuerdo con las normas éticas. Todos los representantes de los pacientes, firmaron el consentimiento informado previo al inicio del estudio.

Fueron seleccionados todos los enfermos NC que presentaban los siguientes criterios de inclusión al ingreso: edad > de 18 años, una puntuación en la Glasgow Coma Score¹⁴ < a 9 puntos, con indicación de ventilación mecánica al ingreso y necesidad de nutrición artificial enteral, durante un mínimo de cinco días.

Los criterios de exclusión fueron: ausencia de infección y neumonía al ingreso, insuficiencia renal (creatinina mayor a 2 mg/dl), insuficiencia hepática (bilirrubina mayor a 3 mg/dl), lesión medular traumática, signos clínicos de muerte encefálica, contraindicación de nutrición enteral, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento con corticoides o inmunosupresores, esperanza de vida menor a 5 días, embarazo, antecedentes de cirugía abdominal en los dos meses anteriores a la inclusión, traumatismo facial, obesidad mórbida o desnutrición severa y renuncia a participar o por estar incluido en otro estudio clínico.

Partiendo que en uno de los grupos, la frecuencia esperada de CGI durante su permanencia en UCI fue de aproximadamente de un 40%, y en el otro, de un 15%, y teniendo en cuenta un error alfa del 5% y un error beta del 20%, habría que incluir 52 pacientes en cada grupo, lo que hace que el total de pacientes a incluir en el estudio sea de 104.

Todos los pacientes fueron reclutados en las primeras 24 horas de su ingreso. Se realizó un seguimiento durante días en las variables nutricionales y las CGI y al alta de UCI, para la incidencia de NAVM.

El primer objetivo principal fue nutricional: se midió el volumen de dieta administrada VDA y el volumen eficaz (VEM) (porcentaje entre el volumen de dieta administrada y la dieta programada), durante diez días, recogidos en dos periodos consecutivos y diferentes: los cinco primeros días con aporte de dieta (procinético/placebo) (fase 1) y del sexto al décimo primer día (fase 2). También fueron analizados, el número total y tipo de CGI y la tasa de suspensión temporal o definitiva de la nutrición enteral.

Las CGI¹⁵ fueron definidas como: distensión abdominal cambios en la exploración física abdominal con timpanismo y/o ausencia de ruidos intestinales. El RG¹⁶ fue definido por un volumen superior a 500 cc por sonda nasogástrica en dos episodios consecutivos. Si el paciente presentaba RG, la nutrición enteral fue interrumpida durante seis horas, con posterior reinicio al mismo ritmo. La aparición de un segundo episodio consecutivo, condicionaron la suspensión total de la dieta durante 24 horas o definitiva de la nutrición enteral y su sustitución por nutrición parenteral, nutrición mixta y nutrición transpilórica. c) Los vómitos: cuando existía expulsión por la boca de dieta enteral d) diarrea: cuando el número de deposiciones líquidas fue de cinco en 24 horas o un volumen estimado de al menos 2000 mL/day, e) Aspiración la presencia de dieta de aspiración en la vía aérea o vías respiratorias, con o sin exteriorización.

El segundo objetivo principal fue el infeccioso: Se compararon entre grupos la incidencia de neumonía,

cuyo diagnóstico fue realizado según protocolo¹⁷, siguiendo los criterios CPIS^{18,19}, aplicando un valor mayor de 6 para su diagnóstico de certeza. La neumonía fue clasificada según el tiempo de aparición en: precoz en aquellos casos que se desarrolló dentro de las 48 horas tras la admisión y la asociada a ventilación mecánica NAVM, las que se desarrollaron en un periodo más tardío.

Como objetivos secundarios se analizaron las variables pronósticas: tiempo de ventilación mecánica, estancia en UCI y Hospitalaria, mortalidad y grado de secuela neurológica grave, definidas para un valor de 2 o 3, en la Glasgow Outcome Scale.

Las variables al ingreso fueron: las antropométricas, gravedad como los índices de Apache II y SAPS II, el tiempo con medicación vasoactiva, el volumen de hemoderivados administrados en las primeras 24 horas. Como variable específica neurológica la escala de Glasgow.

Una radiografía de abdomen fue realizada, antes de iniciar la dieta, para verificar la localización gástrica de la sonda. Los enfermos mantuvieron una posición semiincorporada de la cabeza a (30°-45°) durante el tiempo de administración de la dieta. La nutrición se perfundió en infusión continua en bomba.

Todos los enfermos recibieron una dieta enteral hiperproteica, normocalórica enriquecida con fibra (Iso-source Protein Fibra, Nestle®), con un aporte calórico de 20 kcal/kg/día. El aporte nitrogenado fue de 0,2 gN/kg/día. El primer día se aportó el 50% de los requerimientos calculados y el total calculado el segundo día. El RG fue medido cada 6 horas el primer día y cada 12 horas en los días sucesivos. La administración de insulina, fue iniciada cuando los niveles de glucemia excedieron de 150 mg/dl en dos determinaciones consecutivas, según protocolo previamente establecido. Todos los pacientes fueron monitorizados con catéter de presión intracraneal o derivación ventricular y se mantuvieron sedados con midazolán entre 0,3-0,5 mg/kg/h, para obtener valores óptimos en el análisis bioespectral (BIS), y para el adecuado control de la presión intracraneal. Recibieron 2 mg/h iv de morfina y la relajación muscular fue requerida como primera medida de control de la HIC.

Tras comprobar que los enfermos reunían los criterios de inclusión y exclusión y una vez obtenido el consentimiento informado, se realizó la secuencia de randomización. Se desarrolló un programa informático, con secuencias aleatorias con dos variables en bloques de 25 pacientes con una relación (1/1) al final del bloque, asignando un número de randomización y un grupo (A/B), ciego para los investigadores. Una jeringa precargada con 10 cc de suero fisiológico fue administrada al grupo GC y 10 mg metoclopramida al grupo MCG, que fue dispensada por el Servicio de Farmacia, en el momento de su administración, por vía intravenosa y durante los cinco primeros días con nutrición enteral. Se realizó un estudio preliminar al final del primer bloque.

A las variables de gravedad al ingreso, se les aplicó la t-Students si presentaban una distribución normal, y la U de Mann-Whitney para los casos de anomalía en la distribución. El análisis de las principales variables cualitativas, fue por intención de tratar. La incidencia de NAVM y las CGI, se les aplicó el test de Fisher y la Chi-cuadrado. Se calculó un riesgo relativo con intervalo de confianza relativo del 95%. El análisis de las variables cuantitativas como (VDA) y el volumen eficaz (VEM), se les aplicó la media y la desviación típica, comparando su significación en un análisis global, en las dos fases del estudio. Un análisis al final del estudio fue realizado para los diferentes pacientes (traumáticos y vasculares), aplicando el test comparación de dos muestras independientes, con un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significación clínica de $p < 0,05$.

Resultados

Entre septiembre del 2010 y octubre del 2012; 150 pacientes NC, fueron ingresados de forma consecutiva. 41 fueron excluidos; 15 por éxitos en las primeras 24 horas y 26 por no cumplir los criterios de inclusión. 109 pacientes fueron aleatorizados, 58 pacientes fueron asignados al grupo de MCG y 51 GC. 3 pacientes fallecieron en los primeros cinco días, 1 en el grupo MCG y 2 en el GC (fig. 1). La distribución de las diferentes variables de gravedad al ingreso presentaron una distribución normal (tabla I).

Variables nutricionales: Sin diferencias el volumen administrado VDA en el análisis global entre grupos ($5,041 \pm 1,683$ en el MCG vs $5,204 \pm 1,528$ en el GC) y en las dos fases del estudio.

Un aumento significativo fue observado en el VEM ($0,86 \pm 0,2$ en el MCG vs $0,81 \pm 0,2$ en el GC) ($p < 0,03$) en el análisis global y en el primer periodo VEM₃, $p < 0,03$ (tablas II y III).

La comparación de las CGI entre grupos: total de episodios de RG, RG a los cinco días, diarrea y tasa de suspensión temporal y total de la dieta no se observaron diferencias. 2 pacientes recibieron nutrición transpilórica (1/1), 6 nutrición parenteral (4/2) y 16 nutrición mixta (6/10). Las CGI fueron similares en ambas patologías (traumática y vascular).

Complicaciones infecciosas. 29 pacientes (26,5%) desarrollaron neumonía. 15 en el grupo MCG (26%) y 14 GC (27%). 4 pacientes (4%) presentaron neumonía precoz, 1 en el MCG (2%) y 3 en GC (6%). La neumonía tardía NAVM estuvo presente en 25 pacientes (23%), 14 (24%) en el MCG y 11 (22%) en el GC.

Por patologías, la incidencia de NAVM, para el grupo traumático, fue de 11 enfermos (23%), 5 (24%) en el MCG y 6 (23%) y en el GC. En el grupo de vascular 14 (22,5%) 9 (24%) para MCG y 5 (20%), para GC. El tiempo medio de aparición de la neumonía fue de 7 ± 5 días (tabla IV).

Variables pronósticas: No se observaron diferencias significativas en el análisis global entre grupos y por

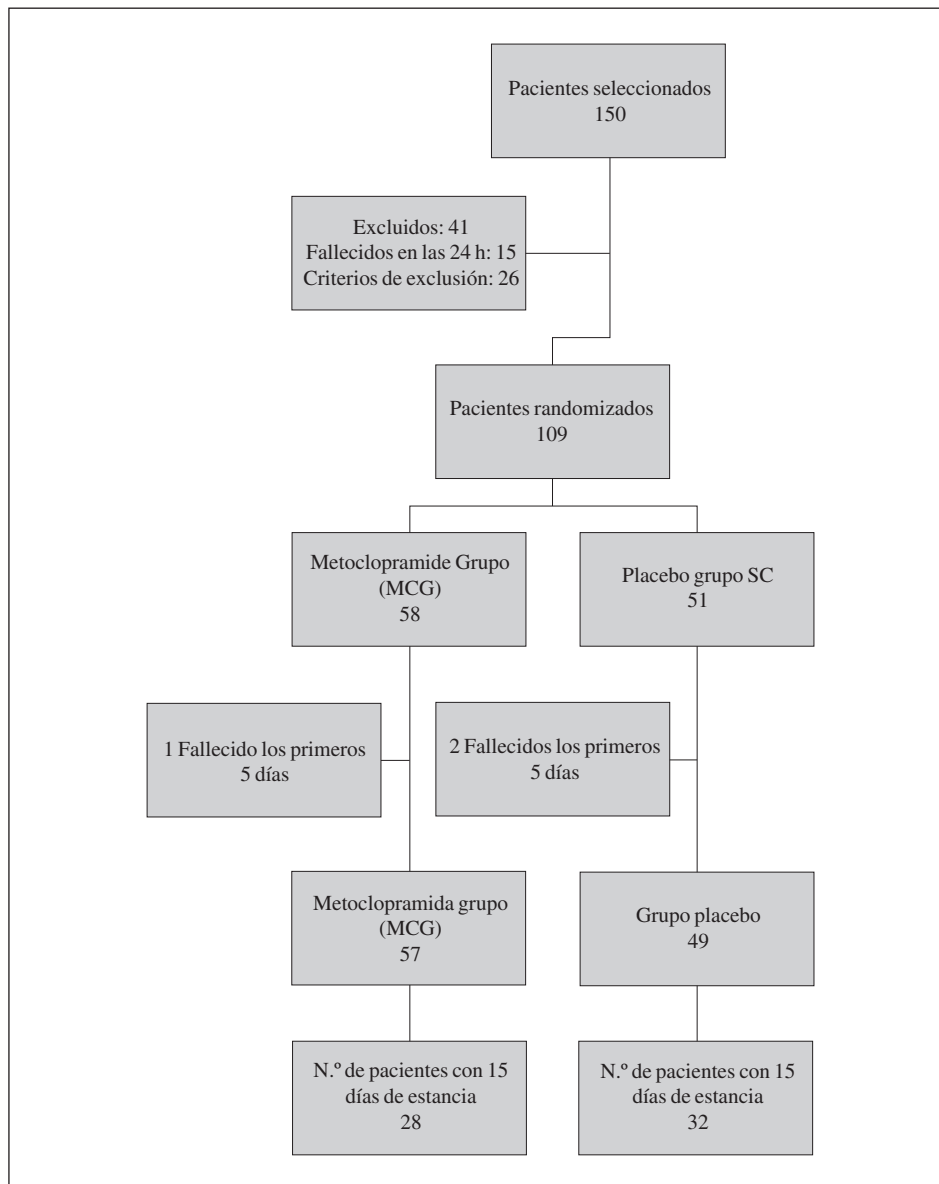


Fig. 1.—Flujo de pacientes a estudio.

patologías: en los días de ventilación mecánica, estancia en UCI y hospitalaria, aunque la tasa de secuela neurológica y mortalidad fue superior en los pacientes de etiología vascular, sus valores no fueron significativos (tabla V).

Discusión

Dentro de las CGI, el RG es la causa más frecuente en el NC. Su fisiopatología²⁰, responde a una, reducción en la motilidad global del tracto gastrointestinal, especialmente en la porción gástrica²¹. Su intensidad²², difiere según las regiones, así, una inhibición del antro pilórico con una reducción en la frecuencia y amplitud

de la contracción antral y de la fase 3 de la actividad gástrica. A ello se le añade una reducción en la contractibilidad y aclaramiento de dieta duodenal, del peristaltismo del intestino delgado, colon y capacidad de evacuación fecal de sigma y recto²³.

Elegimos la metoclopramida por sus propiedades específicas en el tramo alto gastrointestinal, especialmente sobre el movimiento antral y las contracciones de la primera porción del duodeno, mejorando la coordinación antropilórica/duodenal sin efecto sobre la motilidad intestinal distal. La duración del tratamiento durante cinco días, tuvo como objetivo, obtener una máxima eficacia de la metoclopramida y evitar el efecto rebote que supone una administración más prolongada²⁴. Descartamos el uso continuado de eritromicina,

Tabla I
Variables de gravedad al ingreso

	MCG	CG	Media ± DT	p > 0,05
Número de pacientes	58	51	109	
Vascular	37	25	62	
Traumáticos	21	26	47	
Hombres (%)	35 (60%)	36 (71%)	71 (66%)	0,9
Edad	55 ± 15	54 ± 18	55 ± 17	0,06
APACHE II	19 ± 4	18 ± 6	18 ± 5	0,1
SAPS II	41 ± 14	43 ± 12	42 ± 13	0,4
GCS	7 ± 2	7 ± 2	7 ± 2	0,5
Volumen de hemoderivados (ml/24 hrs)	712 ± 375	637 ± 75	675 ± 253	0,1
Medicación Vasoactiva (hrs)	27 ± 29	32 ± 32	27 ± 30	0,6
Diabetes (%)	4 (7%)	7 (14%)	11 (10%)	0,1
Aporte calórico (kcal.kg-1.day-1)	21 ± 3	20 ± 3	20 ± 3	0,7
Días con nutrición enteral	12 ± 8	13 ± 8	12 ± 8	0,9
Inicio de la nutrición enteral (hrs)	20 ± 8	23 ± 10	24 ± 4	0,5

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) SAPS II: Simplified Acute Physiology Score GCS: Glasgow Coma Score.

Tabla II
Complicaciones gastrointestinales

	MCG	GC grupo	Total	RR (CI 95%)	p
Número de pacientes	58	51	109	—	—
VEM (%)	0,86 ± 0,1	0,81 ± 0,2	0,85 ± 0,2	—	0,03
VAD (ml)	5041 ± 1680	5204 ± 1,632	5115 ± 1607	—	0,48
Complicaciones GI Totales					
CGI (total)	29 (50%)	22 (45%)	51 (47%)	1,1 (0,8-1,6)	0,3
RG al 5º día	16 (28%)	11 (22%)	27 (25%)	1,1 (0,8-1,7)	0,3
RG a lo largo del estudio	20 (34%)	16 (31%)	36 (33%)	1,1 (0,7-1,5)	0,4
Diarrea	12 (21%)	9 (18%)	21 (19%)	0,4 (0,1-1,5)	0,5
Sus. Parcial de la dieta	14 (24%)	10(19,5)	24(22%)	1,2 (0,6-2,5)	0,5
Sus. Definitiva de la dieta	5 (8,5%)	6(12%)	11(10%)	0,7(0,2-2,2)	0,6
Etiología Vascular	37 (60%)	25(40%)	62(57%)		
CGI (total)	20 (54%)	10 (40%)	30 (48%)	1,3 (0,8-2,3)	0,2
RG al 5º día	11 (30%)	8 (32%)	17 (27%)	1,4 (0,6-3,7)	0,2
RG a lo largo del estudio	13 (35%)	8 (32%)	21 (34%)	1 (0,5-2,2)	0,5
Diarrea	9 (24%)	3 (12%)	12 (19%)	2 (0,6- 6,7)	0,2
Etiología: trauma	21 (45%)	26 (55%)	47(43%)		
CGI (total)	9 (43%)	12(46%)	21 (44%)	0,9 (0,5- 2)	0,5
RG al quinto día	4(19%)	5 (19%)	9 (19%)	1 (0,3- 3,2)	0,6
RG a lo largo del estudio	6 (28%)	7(27%)	13(28%)	1,1 (0,4-2,7)	0,6
Diarrea	3 (14%)	6(23%)	9(19%)	0,6 (0,2-2,2)	0,4

CGI: Complicaciones Gastrointestinales; RG: Residuo Gástrico; volumen de dieta administrado (VAD); volumen eficaz medio (VEM).

por efectos adversos, como la resistencia antibiótica, el aumento en la incidencia de clostridium, difficile²⁵, o la aparición de arritmias ventriculares.

En nuestro estudio, el VDA fue un parámetro de escasa sensibilidad porque tan solo mide el volumen global de dieta administrada, sin tener en cuenta el volu-

men programado. Sus valores fueron similares en ambos grupos y en las dos fases del estudio.

El VEM, sin embargo, fue el parámetro más sensible para la monitorización del volumen administrado, un incremento en el análisis global, y en las dos fases del estudio, fue observado en el grupo de interven-

Tabla III
Volumen medio administrado en ml (VDA) y el Volumen eficaz medio (VEM), en las dos fases del estudio

Grupo VDA ml	PTES	MGC	GC	P < 0,05
FASE 1	58/51	5322 ± 1636	4928 ± 1752	0,3
FASE 2	45/38	5623 ± 2043	5312 ± 2190	0,3
Media ± DT(ml)	58/51	5041 ± 1683	5204 ± 1528	0,5
GRUPO VEM%	PTES	MGC	GC	P < 0,05
FASE 1	58/51	0,86 ± 0,17	0,81 ± 0,24	0,03
FASE 2	45/38	0,86 ± 0,21	0,76 ± 0,27	0,1
Media ± DT(ml)	58/51	0,86 ± 0,16	0,81 ± 0,21	0,03

Tabla IV
Complicaciones infecciosas a los 30 días

Intención de tratar	MCG	PG	Total	RR (CI 95%)	P < 0,05
Número de pacientes	58	51	109		
Total neumonía (%)	15 (26%)	14 (27%)	29 (26,5%)	0,9 (0,6- 1,4)	0,5
Neumonía precoz (%)	1 (2%)	3 (6%)	4 (4%)	0,31 (0,03-2,7)	0,3
NAVМ (%)	14 (24%)	11 (22%)	25 (23%)	1 (0,7-1,6)	0,8
NAVМ (primeros 5 días) %	12 (86%)	8 (73%)	20 (80%)	1,3 (0,6-3)	0,6
Nº de neumonías × 1000 días	29	23	26		
Total de NAVМ					
Trauma (47 p) (21/26)	5 (24%)	6 (23%)	11 (23%)	1,1 (0,6- 2,3)	0,5
Vascular (62 p)	9 (24%)	5 (20%)	14 (22,5%)	1,1 (0,7- 1,7)	0,5

Tabla V
Comparación de las variables pronósticas

	MCG	GC	Total	RR (CI 95%)	P < 0,05
Número de pacientes	58	51	109		
Tiempo de V. Mecanica (días)	8 ± 6	9 ± 6	8,9 ± 6	0,8 (0,6-1,2)	0,4
Estancia en UCI	14 ± 8	15 ± 9	14,7 ± 9	1 (0,7-1,5)	1
Estancia Hospitalaria	36 ± 29	31 ± 21	32 ± 25	1 (0,7-1,5)	0,4
Secuela grave	12 (24%)	14 (28%)	26 (24%)	0,9 (0,6-1,3)	0,6
Mortalidad a 30 días	14 (24%)	12 (24%)	26 (24%)	0,8 (0,5-1,3)	0,5

ción. Nuestra hipótesis sobre este efecto, es que la administración de metoclopramida, mejora la disfunción gástrica moderada, aquella donde existe RG, pero con un volumen de RG irrelevante para suspender la dieta y que podríamos definir como disfunción leve. Por el contrario los episodios de disfunción grave, donde los el RG es elevado, con reiteradas suspensiones de la dieta, la metoclopramina fue ineficaz, como lo constata el hecho que el número de episodios de RG total, en los primeros cinco días y la tasa de suspensión parcial de la nutrición fue mayor en el grupo con metoclopramida. Cuando se analizaron los datos por patología, el número total de CGI fue mayor en el

vascular que el traumático, pero sin significación estadística.

El segundo objetivo primario fue determinar la tasa de NAVM. Supusimos que el grupo de intervención, tendrían un menor número de episodios de broncoaspiración, con la consecuente reducción de neumonías y de episodios de suspensión del aporte enteral por RG. Sin embargo, nuestros resultados no fueron concluyentes. Un similar número NAVM, fue observado en ambos grupos. Comprobamos la escasa influencia de la metoclopramida como fármaco protector de NAVM, pues el 80% de la NAVM se desarrollaron en los primeros cinco días de evolución, periodo donde la metoclopramida fue administrada.

La incidencia de NAVM, fue similar a los datos recogidos por el estudio SOAP²⁶, también en pacientes NC e inferior a otro estudio publicado por nuestro grupo, con pacientes traumáticos¹³.

Conclusiones

De los resultados obtenidos de nuestro estudio, concluimos: que la metoclopramida, no reduce el número de CGI, de RG, ni el número de episodios de suspensión parcial y definitiva de la dieta, ni la tasa de NAVM. Este efecto fue similar en los pacientes con lesión traumática o vascular. Tan solo en los episodios de disfunción moderada, donde existe un continuado RG, pero sin criterios para suspensión de la dieta, la metoclopramida administrada en un corto espacio de tiempo, menos de cinco días, puede mejorar el VEM. Por tanto La metoclopramida en el NC, no es eficaz en la disminución de las CGI, en las dosis y tiempo de tratamiento reflejados en el estudio.

Referencias

1. McClave SA, Martindale RG, Vincent W, Vanek VW y cols. American Society for Parenteral and Enteral. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316.
2. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P y cols. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1955-61.
3. Grau T, Bonet A. Estudio multicéntrico de las complicaciones de la nutrición enteral en el paciente grave: estudio ICOMEP. *Nutrición Hospitalaria* 2005; 20: 278-85.
4. Villet S, Chiolero R, Bollmann M, Revellery JP y cols. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1108-12.
5. Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen TC. Gastric emptying in head-injured patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1108-12.
6. Norton JA, Ott LG, McClain C, Adans I y cols. Intolerance to enteral feeding in the brain-injured patient. *J Neurosurg* 1988; 68: 62-6.
7. Power I, Easton JC, Todd JC, Mimmo WS y cols. Gastric emptying in the head-injury. *Anaesthesia* 1989; 44: 563-66.
8. Acosta JA, Carrasco R, Fernández M, Navarro JN y cols. Intolerancia enteral gástrica en pacientes con lesión cerebral de origen traumático, ventilados mecánicamente. *Nutr Hosp* 2001; 6: 262-7.
9. Marino LV, Kiratu EM, French S, Nathoo N. To determine the effect of metoclopramide on gastric emptying in severe head injuries: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Br J Neurosurg* 2003; 17: 24-8.
10. Nguyen NQ, Grgurinovich N, Bryant LK, Burgstad C y cols. Plasma erythromycin concentrations predict feeding outcomes in critically ill patients with feed intolerance. *Crit Care Med* 2011; 39: 868-71.
11. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, Bryant LK y cols. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? *Critical care Medicine* 2007; 35: 2561-7.
12. Yavagal DR, Karnad DR, Oak JL. Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2000; 28: 1408-11.
13. Acosta J, Fernández-Vivas M, Grau T, Caturla JM y cols. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1532-9.
14. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell FF y cols. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Supl. 1): S37-44.
15. Montejo JC, The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. *Crit Care Med* 1999; 27: 1447-53.
16. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A y cols. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 8: 1386-93.
17. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infections in Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1538-48.
18. Hubmayr RD. Statement of the in Critical Care on ICU-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1521-36.
19. Garner JS, Jarvis Wr, Emoli TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
20. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK y cols. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med* 2008; 34: 454-60.
21. Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. Current status and future options. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 25-41.
22. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, Vallina VL y cols. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. *J Trauma* 2002; 53: 422-5.
23. Ritz MA, Fraser R, Tam W, Dent J. Impact and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3044-52.
24. MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, Wischmeyer PE. Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 412-9.
25. Nguyen NQ, Ching K, Fraser RJ, Chapman MJ, Holloway RH. Risk of Clostridium difficile diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 2007; 34: 169-73.
26. Mascia L, Sakr Y, Pasero D, Payen D y cols. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP). *Intensive Care Med* 2008; 34: 720-7.



Original / *Alimentos funcionales*

Evaluation of the subchronic toxicity of kefir by oral administration in Wistar rats

Damiana Diniz Rosa^{1*}, Maria do Carmo Gouveia Peluzio¹, Tania Pérez Bueno², Ernesto Vega Cañizares², Lilian Sánchez Miranda², Betty Mancebo Dorbignyi², Dainé Chong Dubí², Ivette Espinosa Castaño², Łukasz Marcin Grześkowiak¹ and Célia Lucia de Luces Fortes Ferreira³

¹Department of Nutrition and Health. Federal University of Viçosa. University Campus. Viçosa. Minas Gerais. Brazil. ²National Center for Animal and Plant Health (CENSA). Apdo. 10. San José de las Lajas. Mayabeque. Cuba. ³Department of Food Technology. Federal University of Viçosa. University Campus. Viçosa. Minas Gerais. Brazil.

Abstract

Introduction: Kefir is obtained by fermentation of milk with complex microbial populations present in kefir grains. Several health-promoting benefits have been attributed to kefir consumption.

Objective: The objective of this work was to conduct a subchronic toxicity study, offering the rats normal or high-doses of kefir and evaluating growth, hematology and blood chemistry, as well as assessing bacterial translocation and the integrity of the intestinal mucosa of animals.

Methods: Wistar rats were randomly divided into three groups (n = 6/group): control group received 0.7 mL of water, kefir group received 0.7 mL/day of kefir, (normodose), and Hkefir group received 3.5 mL/day of kefir (fivefold higher dose). Feeding was carried out by gavage. The animals were housed in individual cages and maintained under standard conditions for 4 weeks.

Results: The normodose and high-dose of kefir supplementation did not harm the animals since growth, hematology and blood chemistry in rats, as well as the potential pathogenicity in tissues were within normal limits, demonstrating that consumption of normodose and high-dose of kefir are safe. In addition, administration of the normodose of kefir reduced cholesterol levels and improved the intestinal mucosa of the rats.

Conclusion: These results demonstrate that the consumption of kefir is safe. Importantly, while damages are not seen for the high-dose, the normodose consumption is recommended due to the pronounced beneficial effects, as safety is concerned.

(Nutr Hosp. 2014;29:1352-1359)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7390

Key words: *Kefir. Toxicity. Safety. Histological analysis. Bacterial translocation.*

Correspondence: Damiana Diniz Rosa.
Departamento de Nutrição e Saúde.
Av. Ph. Rolfs, s/n.
Campus Universitário. Viçosa.
36570-900 Minas Gerais. Brazil.
E-mail: drosa_ufv@yahoo.com.br

Recibido: 1-III-2014.
Aceptado: 21-III-2014.

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD SUBCRÓNICA DEL KÉFIR POR ADMINISTRACIÓN ORAL EN RATAS WISTAR

Resumen

Introducción: El kéfir es obtenido por fermentación de la leche con una población microbiana compleja presente en sus granos. Al consumo de kéfir se le atribuyen múltiples efectos beneficiosos sobre la salud.

Objetivo: Evaluar la toxicidad subcrónica del kéfir en ratas Wistar, administrado por vía oral en dosis normal (normodosis) y sobredosis. Se evaluaron además, los parámetros de peso corporal, hematología, química sanguínea, translocación bacteriana e integridad de la mucosa intestinal.

Métodos: Se conformaron tres grupos de seis animales de manera aleatoria: grupo control, recibió 0,7 mL de agua; grupo kéfir recibió 0,7 mL/día de kéfir (normodosis) y grupo Hkéfir recibió 3,5 mL/día de kéfir (dosis cinco veces superior). La administración se llevó a cabo mediante sonda. Los animales se alojaron individualmente, y se mantuvieron bajo las mismas condiciones de manejo y alimentación durante 4 semanas.

Resultados: La administración de kéfir en dosis normal y sobredosis no afectó los parámetros evaluados en los animales, el peso corporal, indicadores hematológicos, de química sanguínea, y la patogenicidad potencial en los tejidos se encontraron dentro de límites normales, lo que demostró que el consumo de kéfir en dosis normal y sobredosis es seguro. Además, se evidenció que la administración de normodosis de kéfir redujo los niveles de colesterol y mejoró la mucosa intestinal de las ratas.

Conclusión: Se demostró que el consumo de kéfir es seguro. Destacar que, la administración de sobredosis no evidenció daños, no obstante, se recomienda el consumo de normodosis, debido a los marcados efectos beneficiosos y de seguridad.

(Nutr Hosp. 2014;29:1352-1359)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7390

Palabras clave: *Kéfir. Toxicidad. Seguridad. Análisis histológico. Translocación bacteriana.*

Introduction

Fermented dairy products have been consumed by humans for thousands of years. Kefir is a drink obtained by fermenting milk with kefir grains, which contain bacteria and fungi that coexist in a complex symbiotic association¹. When inoculated into a milk matrix, kefir grains produce an acidified fermented beverage that is self-carbonated, which contains mainly lactic acid and small amounts of alcohol and exopolysaccharides. Furthermore, bioactive peptides³, antibiotic components⁴, and numerous bacteriocins are produced⁵.

Microorganisms including probiotics present in fermented milks, are associated with human health benefits. This functional food is considered a probiotic because it contains live microorganisms that confer health benefits when administered in appropriate amounts⁶. The microbial strains present in kefir beverage often belong to species from the genera *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Saccharomyces*, acetic acid bacteria, and several genera of yeasts, whose health benefits have been well characterized⁷.

Kefir consumption has been associated with several health-promoting properties, such as antimicrobial⁸, anti-inflammatory⁹, reduction of cholesterol and triglycerides plasma levels¹⁰ and has also been shown to exert beneficial effect on gut health¹¹. Kefir for centuries has been empirically used in many eastern European regions to treat different gastrointestinal diseases. Kefir has gained interest in the scientific community due to its health benefits against numerous diseases and infections¹².

Among probiotic functional foods, kefir stands out because of its low cost; it can be produced at home and can easily be incorporated into the diet. However, little attention has been paid to the safety concern with the use of kefir. The information on the safe levels of kefir intake or the amount that needs to be consumed and the time required to exert beneficial health effects are sparse in the literature. Based on the widespread worldwide kefir consumption, which is increasing daily due to the globalization of food habits, such safety studies are urgently needed.

In general, probiotics have been considered as safe. There are however some theoretical adverse risks regarding the use of beneficial microbes in humans. They include the potential for translocation and negative impact on gastrointestinal physiology and function, including metabolic and physiologic effects. Finally, there is also the potential for antibiotic resistance transfer within the gastrointestinal tract from commensal or probiotic bacteria to other bacteria or pathogens^{6,13}.

Therefore, the objective of our study was to conduct a subchronic toxicity assay with kefir using rat-animal-model. We offered the animals different doses of kefir for 4 weeks and thereafter evaluated their growth, hematology, and blood chemistry. The potential infectivity and pathogenicity (translocation and mucosal histology) of kefir were also assessed.

Materials and methods

Kefir preparation

Kefir particles (grains of kefir, obtained from a private household in Viçosa, Minas Gerais, Brazil) were washed with distilled water and inoculated in whole cow's milk during incubation at room temperature. The kefir beverage was prepared by inoculation of 5% (wt/wt) kefir grains into pasteurized milk. After incubation at 25-28 °C for 24 hours, the grains were separated from the fermented milk by filtration through a plastic sieve, washed, and kept for next preparation¹¹. This process was repeated daily throughout the 4 weeks of the experimental period. Animals received fresh milk and kefir drink every day.

The fresh kefir offered to the animals presented the following physicochemical composition: pH 4.10 ± 0.10; high acidity, 0.461 ± 0.06 g/100 g of lactic acid; lipids 3.30 ± 0.16 g/100 g, proteins 3.00 ± 0.01 g/100 g. The lactic acid bacteria (LAB) were present in kefir at the levels of 2.78 × 10⁷ CFU/mL and yeasts at 2.94 × 10⁸ cell/mL, as determined by selective agar plating.

Animals

Eight-week-old male and female Wistar rats, which were supplied by the Experimental Animal Center, National Center for Animal and Plant Health, Mayabeque, Cuba, were used in this study. They received commercial standard chow (16.0% protein, 56.0% carbohydrate, 2.0% fat, 5.3% cellulose, and 5.0% vitamins and minerals) and tap water *ad libitum* for 1 week to allow adaptation of the animals. They were housed three to four rats per polycarbonate cage with softwood chips as bedding, in a barrier-sustained animal room, air-conditioned at 23-25 °C and 50-60% humidity, on a 12 h light/dark cycle.

Experimental Design

Eighteen animals were randomly divided into three groups. Each group consisted of three male (body weight: 210.0 ± 0.35 g) and three female (body weight: 180 ± 0.50 g) rats. The animals were placed in individual cages under controlled conditions. The experimental design is included (fig. 1):

- Control group (Control): standard diet plus oral administration of distilled water at a dose of 0.7 ml/animal/day by gavage;
- Normal dose of kefir group (kefir): standard diet plus oral administration of kefir at a dose of 0.7 ml/animal/day (9.8 × 10⁶ CFU/mL or 4.29 × 10⁷ CFU/kg body weight/day) by gavage;
- High dose of kefir group (Hkefir): standard diet plus oral administration of kefir at the dose of 3.5 ml/animal/day (4.9 × 10⁷ CFU/mL or 2.1 × 10⁸

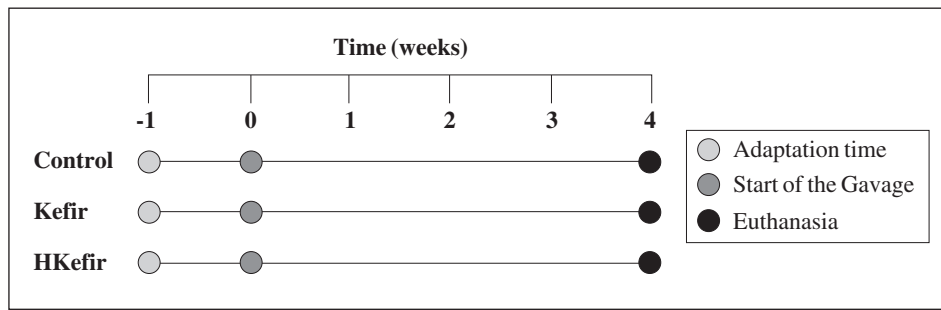


Fig. 1.—Experimental design of the study.

CFU/kg body weight/day) by gavage. This group received a fivefold higher dose of kefir.

Body weight was measured weekly. At the end of week 4, all of the animals were anesthetized with ethyl ether according to the Guidelines for Ethical Conduct in the Care and Use of Nonhuman Animals in Research Ethical¹⁴. At the end of the experiment, the organs (spleen, liver, and mesenteric lymph nodes) were collected and weighed under aseptic conditions and inserted into a sterile falcon tube for further analysis of bacterial translocation. Blood was collected by cardiac puncture for hematologic and biochemical analysis. For histological evaluation, samples of the liver, small intestine, cecum and colon were collected and fixed in 10% buffered formalin.

General health status

Throughout the experimental period, changes in behavior and activity, treatment-related illness or death, and differences in hair luster between the treatments and control groups were monitored.

Internal organ indices

Liver, heart, kidney and spleen were collected and weighted immediately after euthanasia. The organ index values were derived from the ratio between weights of the internal organs (mg) of each animal over its final body weight (g).

Hematology and blood biochemistry

The blood was collected by cardiac puncture from anesthetized animals. Blood samples were centrifuged at $700 \times g$ for 10 minutes to obtain serum and thereafter were frozen at -20°C . Total cholesterol and triacylglycerol were determined using commercial diagnostic test kits (Bioclin[®], Diagnostics[®], Belo Horizonte, Brazil). The blood samples were collected and transferred to lead-free polyethylene tubes containing EDTA. A cell counter was applied for hematocrit, by the microhematocrit method using heparinized capillary tubes; total leukocyte counts using a Neubauer

chamber and Giemsa staining blood smears for differential cell counting by optical microscopy.

Bacterial translocation

Liver, spleen and mesenteric lymph nodes were collected and weighted under strict aseptic conditions to avoid any cross-contamination. The tissues were separately plated in three media. Blood agar based medium (Oxoid, Unipath Ltd., Basingstoke, Hampshire, UK) was prepared according to the manufacturer's instructions. The plates were incubated at 37°C aerobically for 24 h to evaluate the presence of bacteria and yeasts. Sabouraud Maltose Agar (BioCen, Havana, Cuba), plates were incubated at 30°C aerobically for 48 h to assess the presence of yeasts. The MRS agar (Himedia[®], Mumbai, India) plates were incubated at 37°C anaerobically for 48 h to control the presence of bacterial colonies.

Histological analysis

Immediately after euthanasia, liver, ileum, caecum and proximal colon samples were excised and rinsed with ice-cold physiological saline for histological evaluation. Tissue samples of approximately 0.5 cm in length were excised from the ileum (2 cm proximal to the caecum), caecum (middle portion), and colon (2 cm distal to the caecum), and fixed in 10% buffered formalin¹⁵. After dehydration in an increasing gradient of ethanol, tissue was embedded in paraffin and stained with routine histological hematoxylin and eosin for the histological analysis. Ten images per animal (60 images for each group) were captured and morphometric digital analysis for determining villous height, villous width and crypt depth in ileum tissue were performed according to the procedure described by Rosa et al. (2010)¹⁶. Crypt depth, mucosa thickness of the caecum and proximal colon samples were measured as described by Kabeir et al. (2008)¹⁷. The measurements were taken using the Image Pro-Plus[®] software system, version 4.5 (Media Cybernetics). In liver, hepatic parenchyma was classified as one of the following: hepatocyte cytoplasm or nucleus, hepatic sinusoids, degenerative hepatocytes, central vein, portal space, fatty deposition, and inflammatory infiltrate, according to Predes et al. (2009)¹⁸.

Ethical aspects

This project was approved by the Commission of Ethics in Animal Experimentation of the National Center for Animal and Plant Health, Mayabeque, Cuba.

Statistical Analysis

Results are presented as mean values with their standard deviation (SD). Statistical significance of the difference between groups was assessed by one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc multiple comparison test and chi-square analysis using GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA); for statistical analysis $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

General health status and growth of the animals

During the experimental period, there was no noticeable change in activity, behavior or hair luster in any of

the experimental groups. No diarrhea or other treatment-related sickness or death was recorded. At the end of the experimental period, all animals were alive and healthy. The consumption of the different doses of kefir by the animals did not affect weight gain of the animals during the experimental period (fig. 2).

Table I shows the internal organ indices of the different animals groups. The indices of the liver, heart, kidney and spleen revealed no significant differences in the ratio of organ weight/live weight between the groups fed normal dose or high dose of kefir or the control group at the different time points ($p > 0.05$).

Hematology / blood biochemistry

The effects of supplementation with different doses of kefir for 4 weeks on hematological and biochemical parameters were investigated in this study (table II). After 4 weeks of treatment, kefir group showed a reduction in total cholesterol plasma levels when compared to control and HKefir groups ($p = 0.017$). In this period, the levels of triacylglycerol, hematocrit, total leukocytes, and leukocytes fractions remained unchanged ($p > 0.05$).

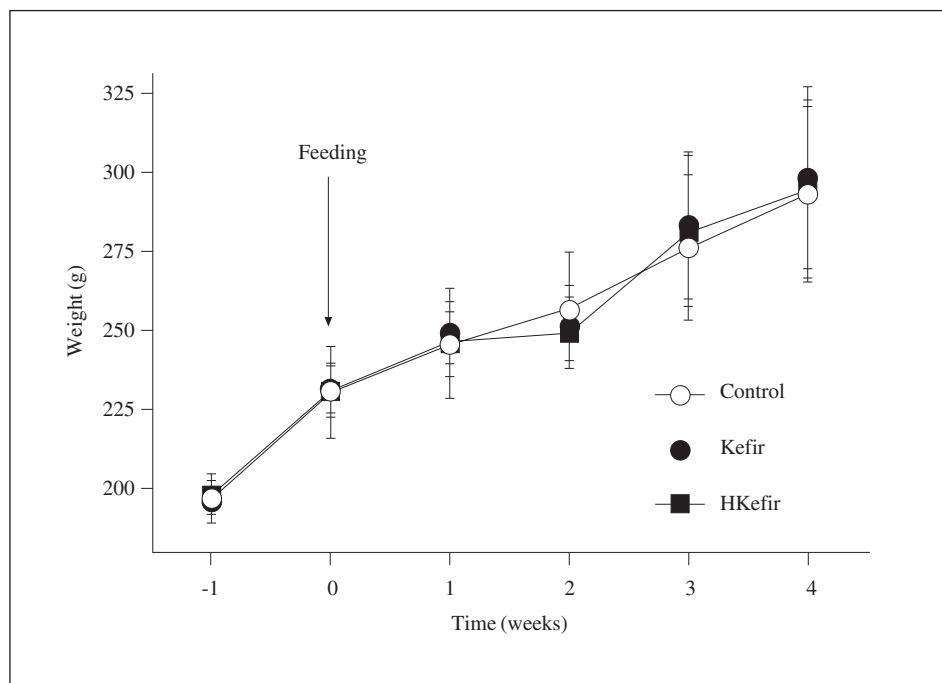


Fig. 2.—Effect of kefir consumption on the weight change during the experimental period. There were no significant differences in weekly weight gain among control group and the groups fed with normal dose and high dose kefir ($p > 0.05$; Tukey's post hoc ANOVA statistical analysis).

Table I

Effect on internal organ (liver, heart, kidney and spleen) indices of Wistar rats fed with normal dose and high dose of kefir

Organs	Control	Kefir	HKefir	p^*
Liver	31.66 ± 7.36	29.84 ± 3.02	29.70 ± 3.02	0.560
Heart	3.44 ± 0.55	3.62 ± 0.44	3.62 ± 0.44	0.635
Kidney	7.32 ± 0.93	7.32 ± 0.68	7.32 ± 0.68	0.957
Spleen	2.43 ± 0.29	2.34 ± 0.29	2.31 ± 0.27	0.628

*There were no significant differences in the organ indices (means \pm SD, $n = 6$) between the control group and the groups fed with normal dose and high dose of kefir ($p > 0.05$; Tukey's post hoc ANOVA statistical analysis).

Tabla II
Hematology and blood biochemistry measurements of rats orally administrated with normal dose and high dose of kefir for 4 weeks

Parameter	Control	Kefir	HKefir	p
Total cholesterol (mmol/L)	1.82 ± 0.07 ^a	1.47 ± 0.14 ^b	2.01 ± 0.20 ^a	0.017
Triacylglycerol (mmol/L)	0.86 ± 0.09	0.93 ± 0.12	0.74 ± 0.06	0.437
Hematocrit (L/L)	37.00 ± 1.58	39.00 ± 4.18	36.50 ± 1.09	0.602
Total leukocytes (× 10 ⁹ /L)	10.18 ± 2.54	8.51 ± 2.44	8.23 ± 2.05	0.494
Neutrophils (× 10 ⁹ /L)	1.75 ± 0.44	1.87 ± 0.65	1.37 ± 0.35	0.639
Lymphocytes (× 10 ⁹ /L)	8.30 ± 2.07	6.47 ± 1.95	6.69 ± 1.32	0.368
Monocytes (× 10 ⁹ /L)	0.07 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.524
Eosinophils (× 10 ⁹ /L)	0.14 ± 0.07	0.13 ± 0.03	0.13 ± 0.05	0.971

Values are expressed as means ± SD, n = 6. ^{ab}Mean values within a row with unlike superscript letters were significantly different (p < 0.05; Tukey's post hoc ANOVA statistical analysis).

Bacterial translocation

The incidence of bacterial translocation in rats which received orally different doses of kefir is assessment in liver, spleen and mesenteric lymph nodes. For this analysis, positive animal translocation was defined as an animal that had at least one tissue sample containing one or more viable bacterial cells. None of the animals were positive for the translocation (p > 0.05, data not shown).

Histological measurements

Macroscopic evaluation revealed that the animals did not show significant alterations in the liver, spleen, heart, kidney, ileum, cecum, and colon. The morphological analysis did not reveal any histopathological alterations in the liver, as well as in lipid deposition among animals from different treatment groups (data not shown).

Histological evaluations were performed with the three parts of the intestine: ileum, cecum and colon. Four weeks of kefir administration resulted in modulation of the distal small intestine (fig. 3). During this period, the kefir group showed greater villous height and villous width when compared to the control and HKefir groups (p < 0.0001; figs. 3A and 3B). On the other hand, kefir group showed lower crypt depth (p < 0.0001; fig. 3C).

The influence of kefir supplementation on the cecum and colon of animals are shown in figure 4. After 4 weeks, kefir group had the highest crypt depth (p < 0.0001; fig. 4A). The animals treated with kefir (kefir and HKefir groups) had higher mucosal thickness in cecum when compared to the control group (p < 0.0001; fig. 4B). In the initial portion of the colon, the animals that consumed normal dose of kefir showed lower crypt depth (p < 0.0001; fig. 4C) and colon mucosal thickness (p = 0.0018; fig. 4D).

Discussion

Fermented products including functional foods, are consumed by humans widely. They often represent an

important dietary component in different geographical regions. Kefir is considered a functional food with probiotic properties that provides health benefits to the host. Indeed, the consumption of kefir has been increasing worldwide. However, there is a dearth of information on the safety of kefir consumption, especially the amount and length of consumption. Our study is the first to assess the *in vivo* safety of kefir supplementation in animal model. We conducted a study to evaluate the effect of two different doses of kefir in a subchronic toxicity assay. General health, organ weight index, hematology and blood biochemistry, and traditional histology were assessed.

After 4 weeks of consumption of different doses of probiotic kefir, the animals did not show differences in bodyweight or internal organ indices. The administration of the normal dose or high dose of kefir did not adversely affect the general health of the animals. In probiotic toxicity studies, behavioral, as well as activity, increasing organs size, especially splenomegaly and hepatomegaly, are the first indicators of undesirable effects. Particularly, the ratio of the spleen weight to body weight is considered to be an indicator of spleen inflammation by enteropathogenic bacteria¹⁹. However, in our study, we did not detect any toxicity signs related to kefir consumption.

The consumption of fermented dairy products including kefir has been proposed as a strategy to reduce levels of circulating cholesterol and to improve lipid profile in humans and animals²⁰. In this study, the consumption of kefir at the normal dose was able to reduce the total cholesterol levels. According to Hosono et al.²¹, a high count of LAB in kefir ensures binding of cholesterol by up to 33%, probably due to the direct action of microbiota through their metabolic products on total cholesterol. Such beneficial effects of kefir on cholesterol metabolism may be due to the production of short chain fatty acids²² and by the deconjugation of bile acids¹² by microorganisms. Similarly, significant reductions in cholesterol level in the plasma and liver were observed in hypercholesterolemic rats treated with *Lactobacillus plantarum* strains Lp09 and Lp45¹⁰ and *Lactobacillus acidophilus* LA15, *Lactobacillus plantarum* B23, and *Lactobacillus kefir* D17²³ isolated from

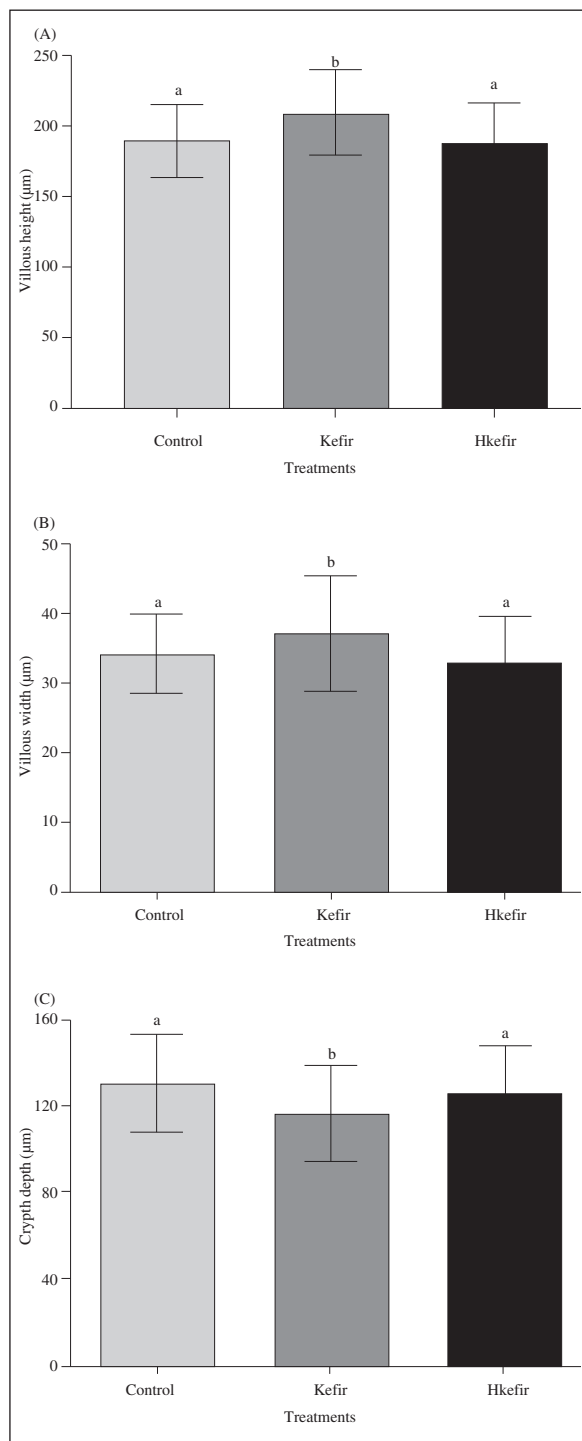


Fig. 3.—Morphometric analysis of small intestine of the animal groups studied. Ileum segments were collected and processed for optical microscopy analysis at the end of the experiment. A) Villous height; B) Villous width; C) Crypt depth; Values are the means \pm SD ($n = 6$). ^{a,b,c}Differences among treatments were indicated by different letters and were considered statistically significant when $p < 0.05$; Tukey's post hoc ANOVA statistical analysis.

kefir grains. Thus, there is strong evidence supporting the functionality of kefir in the control of cholesterol level.

According to Kabeir and coworkers¹⁷, infectivity and pathogenicity are two important components in

safety studies on probiotic bacteria and are expressed as the degree of bacterial translocation. In our study, supplementation of rodents with normal or high doses of kefir did not cause bacterial translocation. Bacterial translocation is defined as the passage of viable bacteria from the gastrointestinal tract through the mucosal epithelium to other tissues. It can occur in cases of physical disruption of the mucosal barrier, thus initiating the first step of infectivity, and in the pathogenesis process of many opportunistic indigenous microbes. If physical disruption of the mucosal barrier occurs, the liver is the first organ to be compromised because of its direct connection through the portal blood. The morphological analyses did not reveal any histopathological alterations in the liver tissue of the study animals.

Some beneficial mechanisms of kefir include competition with pathogenic bacteria for the adhesion sites and strengthening of the physical and immunological barrier function of the intestine. In the present study we performed the histological analyses on the ileum, caecum, and colon. We found that the mucosa, villous and the intestinal crypts were well defined and healthy since the supplementation with different doses of kefir did not result in damage to the intestinal mucosa. Histological evaluation was carried out to corroborate the activity of kefir on the preservation of the structure of the intestinal mucosa in the ileum. Here, the consumption of 0.7 mL/day kefir increased villous weight and width. Our results indicate that a strong hyperplasia process occurred in these groups. This would guarantee the cell turnover rate in order to compensate for the cell loss in the apical region of the villous. In the literature some studies show that in the small intestine, enterocytes generated from stem cells in the crypt base differentiate into absorptive cells and are finally lost from the tips of the villus, resulting in the replacement of lining cells every 2-3 days¹⁶. On the other hand, the high dose of kefir in our study did not conferred damage to the intestinal mucosa.

Similarly, the normal dose of kefir resulted in better results in the caecum since it increased crypt depth after 4 weeks of consumption. On the other hand, in kefir group we observed a decreased mucosal colon crypt depth and thickness when compared with the other treatments. Our histological analyses of the intestinal mucosa of the animals corroborate the results of the bacterial translocation. The probiotics could prevent the attachment of pathogens and stimulate their removal from the infected intestinal tract. The mechanisms of these beneficial effects are related to the exclusion of pathogenic bacteria by direct antagonism, competition for nutrients, adhesion receptors, and stimulation of host immunity²⁴.

In the present study, the animals received 0.7 mL of kefir as the normal dose and a dose 5 times higher (3.5 mL) which was considered a high dose. By extrapolating to the human diet and considering an adult man of approximately 70 kg bodyweight, 0.7 mL/day/

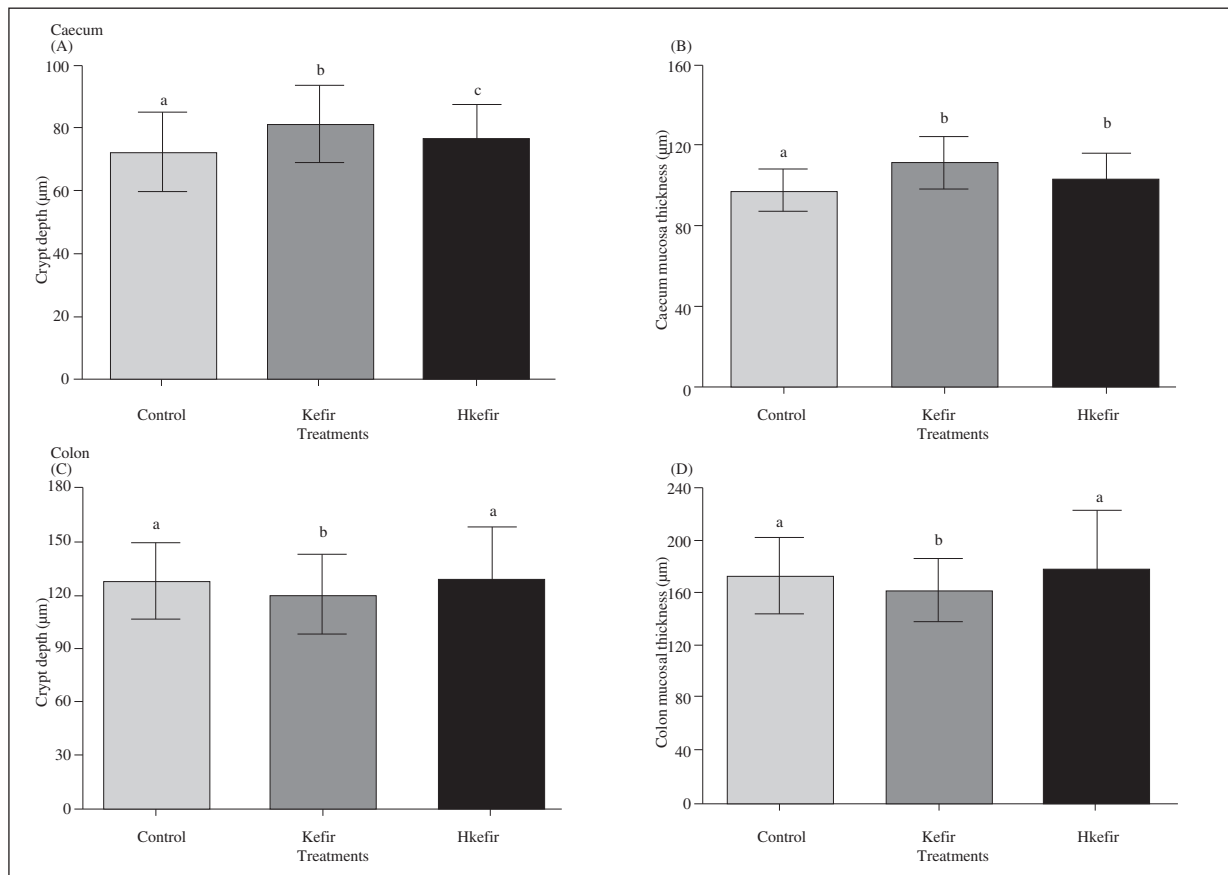


Fig. 4.—Morphometric analysis of large intestine of the animal groups studied. Caecum and proximal colon segments were collected and processed for optical microscopy analysis at the end of the experiment. A) Crypt depth in the caecum; B) caecum mucosal thickness; C) crypt depth in proximal colon; D) colon mucosal thickness. Values are means \pm SD ($n = 6$). ^{a,b,c}Differences among treatments were indicated by different letters and were considered statistically significant when $p < 0.05$; Tukey's post hoc ANOVA statistical analysis.

animal of this probiotic represents a daily dose of 200 mL of kefir/human/day, a quantity that is easily incorporated into a diet. Likewise, the high-dose kefir for human consumption represents a daily consumption of 1 000 mL of kefir, which is unlikely to be incorporated into the human diet.

Taken together, we conclude that kefir supplementation with normal dose and high dose for 4 weeks in Wistar rats did not demonstrate harmful effects on the animals, as determined by growth, hematology, and blood chemistry in rats, as well as the potential pathogenicity in tissues. These findings clearly demonstrate that consumption of both the normal dose and high dose of kefir are safe. The results emphasize that, although no damages in the mucosa were seen at the high-dose-consumption of kefir, the normal dose is recommended due to the most pronounced beneficial effects, as safety is concerned.

Acknowledgements

We are grateful to the Foundation of Research Support of the Brazilian Federal Agency for Support

and Evaluation of Graduate Education (CAPES/MESCUBA PROJETOS 152/12, Brazil) for financial support of this study and the National Center for Animal and Plant Health (CENSA) for experimental study support. DDR obtained a scientific grant from the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq-Brazil). LMG was supported by the Coordination for Enhancement of Higher Education Personnel (CAPES-Brazil).

References

1. Franco MC, Golowczyc MA, De Antoni GL, Pérez PF, Humen M, Serradell MdIA. Administration of kefir-fermented milk protects mice against *Giardia intestinalis* infection. *J Med Microbiol* 2013; 62 (Pt 12): 1815-22.
2. AppetiteAl-Awwaly K, Manab A. Seleksi bakteri asam laktat penghasil eksopolisakarida. *J Ternak Tropika* 2007; 6 (2): 79-87.
3. Korhonen H. Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. *J Funct Foods* 2009; 1 (2): 177-87.
4. Sarkar S. Biotechnological innovations in kefir production: a review. *Brit Food J* 2008; 110: 283-95.
5. Powell JE. Bacteriocins and bacteriocin producers present in kefir and kefir grains. Department of Food Science. 2006.
6. FAO/WHO. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Health and nutritional

- properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Bethesda, MD World Health Organization. 2002.
7. Grzeskowiak L, Endo A, Collado MC, Pelliniemi LJ, Beasley S, Salminen S. The effect of growth media and physical treatments on the adhesion properties of canine probiotics. *J Appl Microbiol* 2013; 115 (2): 539-45.
 8. Rodrigues KL, Caputo LRG, Carvalho JCT, Evangelista J, Schneedorf JM. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefir extract. *Int J Antim Agents* 2005; 25 (5): 404-8.
 9. Lee M, Ahn K, Kwon O, Kim M, Kim M, Lee Y, Oh S, Lee H. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of kefir in a mouse asthma model. *Immunobiology* 2007; 212: 647-54.
 10. Huang Y, Wang X, Wang J, Wu F, Sui Y, Yang L, Wang Z. Lactobacillus plantarum strains as potential probiotic cultures with cholesterol-lowering activity. *J Dairy Sci* 2013; 96 (5): 2746-53.
 11. Urdaneta E, Barrenetxe J, Aranguren P, Irigoyen A, Marzo F, Ibáñez FC. Intestinal beneficial effects of kefir-supplemented diet in rats. *Nutr Res* 2007; 27 (10): 653-8.
 12. Farnworth E. Kefir-a complex probiotic. *Food Res Develop Centre* 2008; 2 (1): 1-17.
 13. Snyderman DR. The Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (Supl. 2): S104-S111.
 14. APA. Guidelines for Ethical Conduct in the Care and Use of Nonhuman Animals in Research. *Am Psychol Assoc* 2012.
 15. Zhou JS, Shu Q, Rutherford KJ, Prasad J, Birtles MJ, Gopal PK, Gill HS. Safety assessment of potential probiotic lactic acid bacterial strains Lactobacillus rhamnosus HN001, Lb. acidophilus HN017, and Bifidobacterium lactis HN019 in BALB/c mice. *International journal of food microbiology* 2000; 56 (1): 87-96.
 16. Rosa DD, Sales RLd, Moraes LFdS, Lourenço FC, Neves CA, Sabarense CM, Ribeiro SMR, Peluzio MdCG. Flaxseed, olive and fish oil influence plasmatic lipids, lymphocyte migration and morphometry of the intestinal of Wistar rats. *Acta Cir Bras* 2010; 25: 275-80.
 17. Kabeir BM, Yazid AM, Stephenie W, Hakim MN, Anas OM, Shuhaimi M. Safety evaluation of Bifidobacterium pseudocatenulatum G4 as assessed in BALB/c mice. *Letters in applied microbiology* 2008; 46 (1): 32-7.
 18. Predes F, Matta S, Monteiro J, Oliveira T. Investigation of liver tissue and biochemical parameters of adult wistar rats treated with *Arctium lappa* L. *Braz Arch Biol Technol* 2009; 52 (2): 335-40.
 19. Sellers RS, Morton D, Michael B, Roome N, Johnson JK, Yano BL, Perry R, Schafer K. Society of Toxicologic Pathology position paper: organ weight recommendations for toxicology studies. *Toxicol Pathol* 2007 Aug; 35 (5): 751-5.
 20. Wang Y, Xu N, Xi A, Ahmed Z, Zhang B, Bai X. Effects of Lactobacillus plantarum MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009; 84 (2): 341-7.
 21. Hosono A, Tanako T. Binding of cholesterol with lactic acid bacterial cells. *Milchwissenschaft* 1995; 50: 556-60.
 22. Arora T, Sharma R, Frost G. Propionate. Anti-obesity and satiety enhancing factor? *Appetite* 2011; 56: 511-5.
 23. Zheng Y, Lu Y, Wang J, Yang L, Pan C, Huang Y. Probiotic properties of lactobacillus strains isolated from tibetan kefir grains. *PLoS ONE* 2013; 8 (7).
 24. Kilic G, Kilic B, Kuleasan H, Karahan A. Effect of probiotics and α -tocopherol applications on microbial flora of rat gastrointestinal tract. *J Anim Vet Adv* 2010; 9 (14): 1972-7.



Original / *Nutrición parenteral*

Nutrición Parenteral Domiciliaria en España 2011 y 2012; informe del grupo de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria NADYA

Carmina Wanden-Berghe^{1,2}, J. M. Moreno Villarés³, C. Cuerda Compés⁴, C. Carrero⁵, R. Burgos⁶, C. Gómez Candela⁷, N. Virgili Casas⁸, C. Martínez Faedo⁹, J. Alvarez¹⁰, E. A. Sánchez Martos¹¹, P. Matía Martín¹², A. Zugasti¹³, G. Olveira¹⁴, L. M. Luengo¹⁵, C. Campos Martín¹⁶, T. Martín Folgueras¹⁷, M. A. Penacho Lázaro¹⁸, J. L. Pereira¹⁹, C. Garde Orbaiz²⁰, A. Pérez de la Cruz²¹, A. Apezetxea²², O. Sánchez-Vilar²³, M. C. Gil Martínez²⁴, C. Martínez Costa²⁵, D. De Luis²⁶, L. Laborda²⁷, C. Joaquín Ortiz²⁸, J. P. Suárez Llanos²⁹, P. Leyes García³⁰ y M. A. Ponce González³¹

¹Universidad CEU Cardenal Herrera. Elche. ²Hospital General de Alicante. ³Hospital 12 De Octubre. Madrid. ⁴Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ⁵Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ⁶Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. ⁷Hospital La Paz. Madrid. ⁸Hospital Bellvitge. Barcelona. ⁹Hospital Central de Asturias. ¹⁰Hospital Príncipe de Asturias. Madrid. ¹¹Hospital Parc Taulí. Barcelona. ¹²Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ¹³Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ¹⁴Hospital Carlos Haya. Málaga. ¹⁵Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ¹⁶Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ¹⁷Complejo Hospitalario de Canarias. Tenerife. ¹⁸Hospital El Bierzo. Ponferrada. ¹⁹Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ²⁰Hospital Donostia. San Sebastian. ²¹Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ²²Hospital Basurto. Bilbao. ²³Hospital Gómez Ulla. Madrid. ²⁴Hospital Clínico. Valencia. ²⁵Hospital Río Hortega. Valladolid. ²⁶Hospital Cruces. Bilbao. ²⁷Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona. ²⁸Hospital La Candelaria. Tenerife. ²⁹Hospital Clinic. Barcelona. ³⁰Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Resumen

Objetivo: Comunicar los datos del registro de Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) del grupo de trabajo NADYA-SENPE de los años 2011 y 2012.

Material y métodos: Recopilación de los datos del registro "on-line" introducidos por los colaboradores del grupo NADYA responsables del seguimiento de la NPD desde el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2012 dividido por años naturales.

Resultados: Año 2010: Se registraron 184 pacientes, procedentes de 29 hospitales, lo que representa una tasa de 3,98 pacientes/millón habitantes/año 2011, con 186 episodios de NPD. Durante el año 2012 se registraron 203 pacientes, procedentes de 29 hospitales, lo que representa una tasa de 4,39 pacientes/millón habitantes/año 2012, con un total de 211 episodios de NPD.

Conclusiones: Se observa un aumento progresivo de los pacientes registrados respecto a años anteriores. El principal grupo patológico sigue siendo oncológico ocupando el primer lugar desde 2003. Aunque el registro NADYA es un registro consolidado y ha sido y es fuente imprescindible de información relevante para el conocimiento de los avances de la Nutrición Artificial Domiciliaria en nuestro país, queda un amplio margen para la mejora. En especial lo que hace referencia al registro de pacientes pediátricos y al registro de las complicaciones.

(Nutr Hosp. 2014;29:1360-1365)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7372

Palabras clave: *Nutrición parenteral domiciliaria. Nutrición parenteral. Registros.*

Correspondencia: Carmina Wanden-Berghe.
Universidad CEU Cardenal Herrera. Elche.
Hospital Universitario General de Alicante.
E-mail: carminaw@telefonica.net - cwanden.el@uch.ceu.es

Recibido: 23-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

HOME PARENTERAL NUTRITION IN SPAIN 2011 AND 2012; A REPORT OF THE HOME AND AMBULATORY ARTIFICIAL NUTRITION GROUP NADYA

Abstract

Objective: To report the data of the Home Parenteral Nutrition (HPN) registry of the NADYA-SENPE working group for the years 2011 and 2012.

Methodology: We compiled the data from the on-line registry introduced by reviewers of NADYA group responsible for monitoring of NPD introduced by since January 1, 2011 to december 31, 2012. Included fields were: age, sex, diagnosis and reason for HPN, access path, complications, beginning and end dates, complementary oral or enteral nutrition, activity level, autonomy degree, product and fungible material supply, withdrawal reason and intestinal transplant indication.

Results: Year 2010: 184 patients from 29 hospitals, representing a rate of 3.98 patients/million inhabitants/ year 2011, with 186 episodes were recorded NPD. During 2012, 203 patients from 29 hospitals, representing a rate of 4.39 patients/million inhabitants/year 2012, a total of 211 episodes were recorded NPD.

Conclusions: We observe an increase in registered patients with respect to previous years. Neoplasia remains as the main pathology since 2003. Although NADYA is consolidated registry and has been indispensable source of information relevant to the understanding of the progress of Home Artificial Nutrition in our country, there is ample room for improvement. Especially that refers to the registration of pediatric patients and the registration of complications.

(Nutr Hosp. 2014;29:1360-1365)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7372

Key words: *Home parenteral nutrition. Parenteral nutrition. Registries.*

Introducción

Las técnicas de tratamiento complejas realizadas en el domicilio del paciente, como la nutrición parenteral domiciliaria (NPD), son sin lugar a dudas, uno de los grandes adelantos en las prácticas sanitarias de nuestro país desde la última década del siglo XX. Esta modalidad terapéutica surge de la necesidad de preservar la calidad de vida del paciente que de otra forma se vería obligado a permanecer ingresado en el hospital. Esto ha llevado a exportar fuera del ámbito hospitalario tratamientos se pueden realizar en el domicilio con seguridad, eficiencia y eficacia¹.

Desde el punto de vista de la gestión sanitaria, el hecho de administrar la nutrición parenteral en el domicilio en vez de hacerlo en el hospital, conlleva un ahorro de casi el 75% de los costes relacionados con el proceso².

Las primeras experiencias en España datan de 1985^{3,4}, pero a partir de 1992, con la creación del Grupo de trabajo de Nutrición Artificial Domiciliaria Y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) es cuando empieza a registrarse los pacientes tratados con NPD, mostrando desde entonces una trayectoria ascendente tanto en el número de pacientes como en el número de centros participantes^{5,6}. Desde entonces se publican periódicamente los datos del registro^{7,8}. Se trata de un registro voluntario, on-line, disponible a través de la página web del grupo (www.nadya-senpe.com)

En este artículo se describen los datos correspondientes al registro de NPD de los años 2011 y 2012.

Material y métodos

Análisis retrospectivo de los datos recogidos por el grupo NADYA-SENPE (www.nadya-senpe.com) en el registro español de NP de los años 2011 y 2012, (base de datos consultada el 18 de abril de 2013). Los criterios de consulta aplicados fueron; pacientes registrados por todos los centros colaboradores españoles con tratamiento nutricional parenteral en domicilio desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2011 y desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2012. Se analizaron los datos por anualidad por considerarlo de mayor interés informativo.

Para el análisis de los datos se consideró como población pediátrica "niños" hasta los 14 años incluidos, considerándose adultos al resto de edades. Se utilizaron técnicas descriptivas mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas de las variables y en el caso de las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar. Para el cálculo de las prevalencias se tomó como denominador la cifra poblacional anual publicada por el Instituto Nacional de Estadística a 1 de enero de cada año. El control de la calidad de la información se efectuó a través de tablas de doble entrada y los errores encontrados se corrigieron mediante la con-

sulta con la fuente de datos original. Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS® versión 21.0.

Resultados

Durante el año 2011 se han comunicado 184 pacientes, procedentes de 29 hospitales, lo que representa una tasa de 3,98 pacientes/millón habitantes/año 2011, con 186 episodios de NPD ya que dos pacientes registraron 2 episodios. Se registraron 103 (56,0%) mujeres y 8 (4,3%) niños. La edad media al inicio del episodio fue de 52,3±16,2 años en los adultos y de 29,4 ± 47,3 meses en los niños.

El diagnóstico más frecuente en los niños fueron las alteraciones gastrointestinales congénitas en 5 casos (62,5%); mientras que en los adultos fue el cáncer en tratamiento paliativo 39 (22,5%). La principal indicación estuvo motivada por el síndrome de intestino corto 65 (35,3%) (fig.1).

Los pacientes recibieron NP Total en 79 (42,9%) ocasiones y NP complementaria en 105 (57,1%). La duración media de la NPD durante este año 2011 fue de 226,56 ± 143,93 días, la duración total de los episodios finalizados en ese año (n = 94) fue de 579,2 ± 1074,3 días.

La vía de acceso fue recogida en 153 ocasiones, siendo 96 (62,7%) catéteres tunelizados, 38 (24,8%) reservorios, 10 (6,5%) PICC y otras vías en 9 (5,9%).

El suministro de producto y fungible procedía fundamentalmente del hospital.

Las complicaciones registradas en estos pacientes desde que iniciaron la NP han sido; 66 complicaciones metabólicas, 46 complicaciones no sépticas relacionadas con el catéter y 185 sépticas. Finalizaron 94 episodios de NPD, la principal causa 42 (44,7%) fue el fallecimiento (fig. 2). Los niveles de actividad y autonomía de los pacientes se muestran en la figura 3. Los pacientes candidatos para trasplante intestinal fueron 39 (24,68%).

Durante 2012 Se han comunicado 203 pacientes, procedentes de 29 hospitales, lo que representa una tasa de 4,39 pacientes/millón habitantes/año 2012, con un total de 211 episodios de NPD ya que cinco pacientes registraron 2 episodios y uno 3. Fueron mujeres 114 (56,2%) y 8 (3,9%) fueron niños. Al inicio del episodio la edad media de los adultos fue 49,96 ± 15,2 años y en los niños de 29,1 ± 47,4 meses.

El diagnóstico más frecuente en 49 (25,1%) adultos fue cáncer en tratamiento paliativo, seguido del un grupo de miscelánea en 33 (16,9%). En los niños, las alteraciones gastrointestinales congénitas en 4 niños (50,0%) ocuparon el primer lugar.

La indicación de la NP estuvo motivada por el síndrome de intestino corto en 65 (32,1%) seguido del síndrome de malabsorción 64 (31,5%), siendo en los niños la malabsorción la causa más frecuente de indicación 4 (50%).

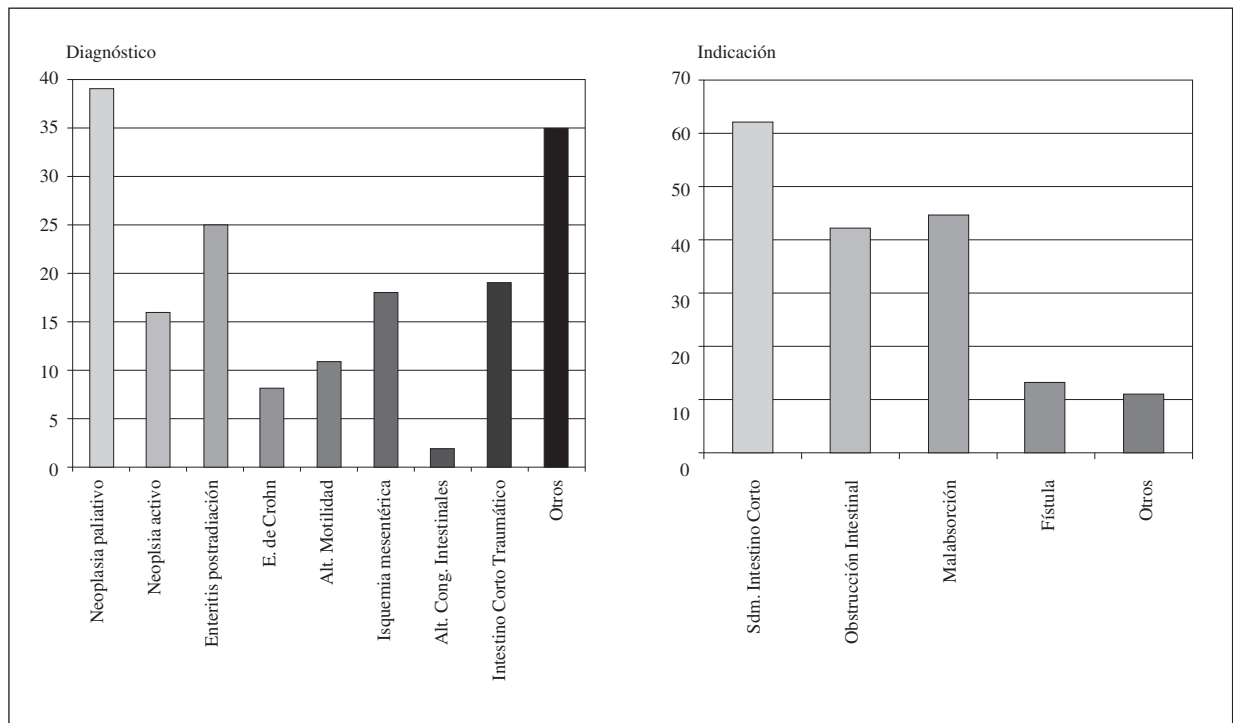


Fig. 1.—Diagnósticos e indicaciones de los pacientes con nutrición parenteral. Años 2011-2012.

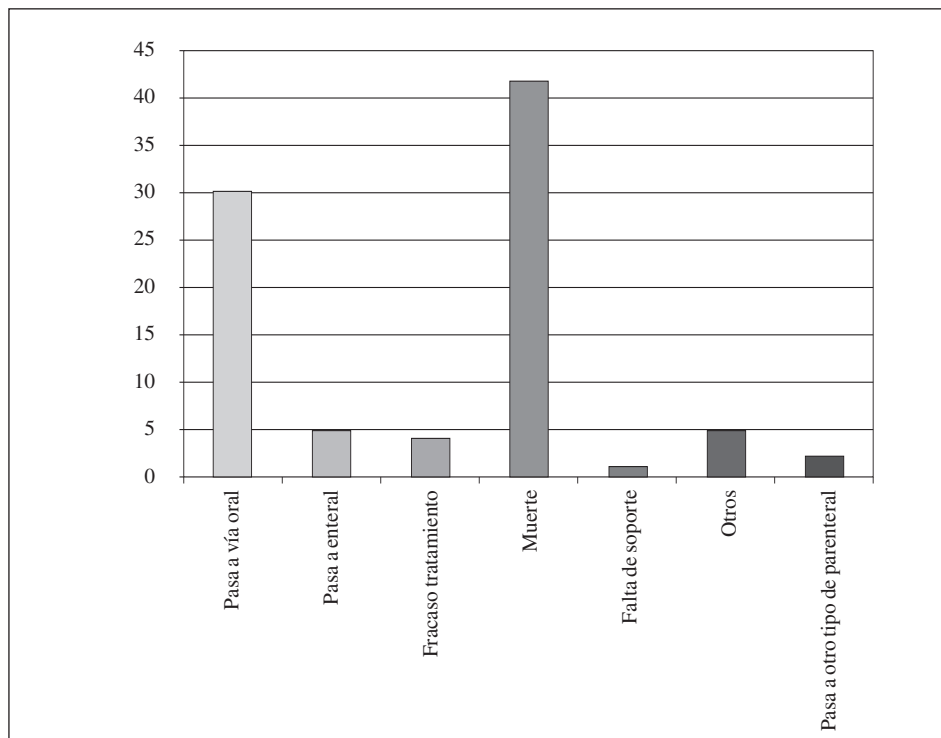


Fig. 2.—Causas de finalización de la nutrición parenteral. Años 2011-2012.

El tipo de nutrición fue NP Total en 102 (50,2%) ocasiones. Los pacientes recibieron durante este año $245,7 \pm 136,8$ días de NP. La duración media de la NPD en los episodios finalizados durante 2012 fue de $484,0 \pm 1054,5$ días/paciente.

La vía de acceso fue recogida en 169 ocasiones, siendo el catéter tunelizado usado en 89 (43,8%) ocasiones, el reservorio en 58 (28,6%), y el PICC en 22 (10,8%).

Sólo el 40% de los pacientes realizaban una actividad normal. Las complicaciones registradas en estos

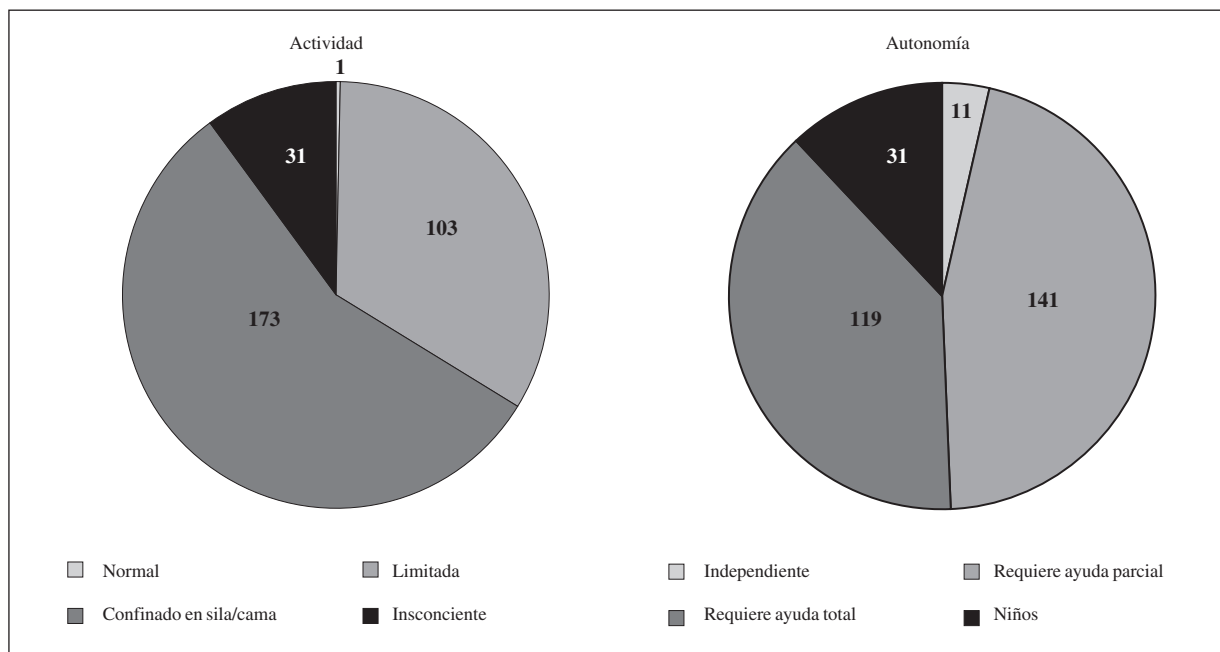


Fig. 3.—Situación funcional de los pacientes con nutrición parenteral. Años 2011-2012.

pacientes desde que iniciaron la Nutrición Parenteral han sido 63 complicaciones metabólicas, 42 complicaciones no sépticas relacionadas con el catéter y 173 sépticas.

Finalizaron 89 episodios de NPD a lo largo del año 2012 (44,5%), continuando con NPD a 31 de diciembre 120 pacientes. La principal causa de finalización fue el fallecimiento en 46 (51,7%) de los episodios. El paciente era candidato para trasplante intestinal en 29 (14,8%) ocasiones, tan solo uno de los niños no se registró como candidato.

Discusión

El grupo NADYA-SENPE publica desde su constitución en 1992 un reporte anual de los pacientes que reciben soporte nutricional a domicilio. Es el principal registro en español y uno de los principales en todo el mundo, tanto por la constancia de sus informes como por la fidelidad de sus datos, constituyendo estos hechos sus principales fortalezas⁹.

Algunos aspectos del registro merecen una consideración, sobre todo cuando se compara con el de años anteriores o con otros registros de referencia, como el registro BAN de la Sociedad Británica de Nutrición Parenteral y Enteral (BAPEN)¹⁰.

Continúa creciendo el número de pacientes adultos incluidos en el registro, aun manteniéndose en los últimos años el número de centros, lo que probablemente indica que nos encontramos con una técnica bien establecida, con un número de centros estable en los últimos años, pero con número creciente de indicaciones. Llama la atención el número elevado de centros (29) si

se compara con los 25 del último informe de BAPEN (para 624 episodios en 2010), lo que implica que el número medio de pacientes atendidos en cada centro es inferior a 10 pacientes/año. Aunque no se dispone de datos sobre cuál es el número mínimo óptimo de pacientes por centro, está demostrado que la tasa de complicaciones relacionada con la técnica es menor cuanto mayor sea la experiencia del equipo^{11,12}. No ocurre lo mismo con los pacientes pediátricos, cuya cifra total y número de centros se mantiene estable. Es muy probable que la cifra de pacientes pediátricos registrados sea muy inferior a la real debido, al menos en parte, al bajo número de centros pediátricos incorporados al registro y la poca relación entre las unidades prescriptoras de pacientes adultos y las pediátricas. Esta dificultad parece estar presente en otros registros (en los últimos datos de BANS-BAPEN, el número de pacientes pediátricos está alrededor del 4% del total de pacientes). De forma notable, sin embargo, algo más de la mitad de trasplantes intestinales realizados en el mundo corresponden a pacientes pediátricos (Intestine Transplant Registry Report, 2011)¹³. Las cifras de prevalencia (4,39 pacientes/millón habitantes/año 2012) están lejos aún de las 10,02 por millón del Reino Unido¹⁴. Igual ocurre con los niños: 2,7 casos por millón de habitantes en 2010 en Escocia¹⁵.

La edad media de los pacientes está en un poco por encima de los cincuenta años, en el mismo rango de los datos obtenidos años anteriores. En los niños la edad media está un poco por encima de los dos años, aunque las etiología más frecuentes (malformaciones congénitas del aparato digestivo y síndrome de malabsorción) tienen generalmente una edad de presentación inferior, lo que nos hace considerar que el pequeño tamaño

muestral de esta subpoblación condiciona ese resultado o si los pacientes pediátricos permanecen ingresados largo tiempo antes de ser enviados a su domicilio.

El síndrome de intestino corto supone la principal indicación en alrededor de un tercio de los pacientes, porcentaje similar al de años anteriores e inferior a la de otros registros internacionales o series amplias. Esta diferencia puede explicarse, en gran medida, por el diagnóstico de la enfermedad de base. Mientras en España el principal diagnóstico es el adulto es el cáncer en tratamiento paliativo, esta indicación es excepcional en otros países europeos. La indicación en pacientes con cáncer es sobre todo la obstrucción intestinal, seguida del síndrome de malabsorción y menos frecuentemente el síndrome de intestino corto. Por el contrario, en los países con una indicación mayor por síndrome de intestino corto, los diagnósticos principales son enfermedad de Crohn, isquemia intestinal y pseudo-obstrucción intestinal¹⁶. Sólo Italia tiene una frecuencia de empleo de NPD en pacientes con cáncer similar a la de España y fundamentada en los mismos criterios (evitar la muerte por caquexia, mantener y mejorar su rendimiento basal –medido, por ejemplo, por el índice de Karnofsky–)¹⁷.

Los catéteres venosos centrales de inserción periférica (PICC) parecen usarse de forma excepcional, al constituir alrededor de un 5% en el año 2011 y el doble en 2012. Probablemente su empleo en pacientes que requirieron NPD por periodos cortos explicaría estos resultados, en especial pacientes oncológicos con tratamiento paliativo. El paciente oncológico en tratamiento paliativo requiere una consideración especial, pues exige la implicación de varios equipos en sus cuidados y tener claro un plan de actuación a la vista del previsible deterioro clínico con el tiempo. La improvisación es mala consejera como bien refleja un reciente artículo sobre la experiencia de las enfermeras suecas de atención domiciliaria en el cuidado de estos pacientes¹⁸. Probablemente el tipo de paciente más prevalente explique por qué sólo alrededor de un 40% de los pacientes con NPD son completamente autónomos (60% en la experiencia de BANS-BAPEN¹⁰).

Mientras que el material fungible y el soporte es facilitado preferentemente desde el hospital, cada vez es más frecuente recibir las bolsas de NP de una compañía farmacéutica, bien mediante un sistema de catering, bien mediante el uso de bolsas tricamerales listas para usar, de la que hay alguna experiencia en España¹⁹.

No es sencillo obtener datos de la prevalencia de complicaciones en un registro como el de NADYA, pues es posible que no se registren todas las que ocurren en pacientes incluidos en el registro. En todo caso la frecuencia observada puede explicarse, en parte, por el tipo de pacientes que reciben NPD. Algunas series muestran mayor incidencia de bacteriemia asociada a catéter en el paciente oncológico^{20,21}.

La tasa de complicaciones es uno de los marcadores de calidad de los programas de NPD, tanto en la valoración que realizan los profesionales como en la de los propios pacientes²².

Como hemos señalado anteriormente que el grupo principal de pacientes con NPD sean pacientes oncológicos probablemente explica que al finalizar el año, sólo el 55% de los pacientes continúen con NPD y que la causa más frecuente de retirada sea el fallecimiento. Indudablemente la consideración del manejo del fracaso intestinal es muy diferente en aquellos enfermos con procesos benignos (isquemia mesenterica, Crohn, etc.) que en los pacientes oncológicos. En el primer grupo, aunque otras alternativas terapéuticas se han abierto camino (teduglutide, trasplante intestinal), la NPD continúa siendo la piedra angular del tratamiento²³.

Aunque el registro NADYA es un registro consolidado y ha sido y es fuente imprescindible de información relevante para el conocimiento de los avances de la Nutrición Artificial Domiciliaria en nuestro país, queda un amplio margen para la mejora. En especial lo que hace referencia al registro de pacientes pediátricos y al registro de las complicaciones. Y para los grupos clínicos la necesaria reflexión sobre la calidad de los programas y la necesidad de implementación.

Referencias

1. Gómez Candela C, Cos Blanco AI, Iglesias Rosado C, Planas Vilá M, Castellá M, García Luna PP y cols. Nutrición enteral domiciliaria. Informe anual 1999. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2002; 17 (1): 28-33.
2. Marshall JK, Gadowsky SL, Childs A, Armstrong D. Economic analysis of home vs hospital-based parenteral nutrition in Ontario, Canada. *JPEN* 2005; 29: 266-9.
3. Cuerda C, Cambor M, Bretón I, García Peris P. Seguimiento a largo plazo de la nutrición parenteral domiciliaria en un hospital general: complicaciones y calidad de vida. *Nutr Hosp* 2002; 17 (1): 15-21.
4. Llop J, Juvany R, Tubau M, Virgili N, Pita A, Jodar R. Calidad del programa de nutrición parenteral a domicilio: 14 años de experiencia en un hospital general universitario. *Nutr Hosp* 2000; 15: 64-70.
5. Moreno JM, Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, León-Sanz M, de Cos A, Pedrón C. Trends in adult home parenteral nutrition in Spain. 1992-2003. *Nutr Hosp* 2006; 2: 617-61.
6. Puiggrós C, Gómez-Candela C, Chicharro L, Cuerda C, Virgili N, Martínez N, et al. Registro de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España de los años 2007, 2008 y 2009 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2011; 26: 220-7.
7. Wanden Berghe C, Gómez Candela C, Chicharro L, Cuerda C, Martínez Faedo C, Virgili N y cols. Registro del año 2010 de Nutrición Parenteral Domiciliaria en España: Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2011; 26 (6): 1277-82.
8. NADYA-SENPE. Registro Nacional Nutrición Artificial Domiciliaria Y Ambulatoria. [base de datos en internet] Madrid, España: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral; 1995, [actualizada 2010, citada noviembre 2013]. <https://nadya-senpees.sserver.es/index.php/login?language=es>.
9. Wanden-Berghe C, Pérez de la Cruz A, Lobo Tamer G, Calleja Fernández A, Gómez Candela C, Zugasti Murillo A, Apeztexea Celaya A, Torres Corts A, Moreno Villarés JM, de Luis D, Penacho MÁ, Laborda L, Burgos R, Irlés JA, Cuerda Compes C, Virgili Casas MN, Martínez Olmos MA, García Luna PP; Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA-SENPE. El registro de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral; análisis DAFO. *Nutr Hosp* 2012; 27 (4): 1357-60.

10. British Association for Parenteral & Enteral Nutrition [sede Web]. Redditch, United Kingdom: BAPEN [citado 3-12-2013]. British Artificial Nutrition Survey. Disponible en: <http://www.bapen.org.uk/professionals/bans/bans-reports>
11. Johnston DA, Richards J, Pennington CR. Auditing the effect of experience and change on home parenteral nutrition related complications. *Clin Nutr* 1994 Dec; 13 (6): 341-4.
12. Green CJ, Mountford V, Hamilton H, Kettlewell MGW, Travis SPL. A 15-year audit of home parenteral nutrition provision at the John Radcliffe Hospital, Oxford). *Q J Med* 2008; 101: 365-9.
13. Intestinal Trasplant Association. Intestinal Transplant Registry 2011. [base de datos en internet] Toronto, Canada: Intestinal Trasplant Association. 2013 [actualizada 2013, citada noviembre 2013]. <http://www.intestinaltransplant.org/itr/>
14. British Association for Parenteral & Enteral Nutrition. British Artificial Nutrition Survey (Annual BANS Report, 2011) [monografía en internet]. Redditch, United Kingdom: BAPEN;2011. [citado 3-12-2013]. Disponible en: <http://www.bapen.org.uk/professionals/bans/bans-reports>
15. Barclay AR, Baxter J, Wilson DC. Incidence and prevalence of pediatric home parenteral nutrition (HPN): a nationwide study from the Scottish HPN managed clinical network. *Gut* 2011; 60: A99.
16. Paine P, McLaughlin J, Lal S. Review article: the assessment and management of chronic severe gastrointestinal dysmotility in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (10): 1209-29.
17. Ruggeri E, Agostini F, Fettucciari L, Giannantonio M, Pironi L, Pannuti F. Home artificial nutrition in advanced cancer patients. *Tumori* 2013; 99 (2): 218-24.
18. Holmdahl S, Sävenstedt S, Imoni R. Parenteral nutrition in home-based palliative care: Swedish district nurses experiences. *Scand J Caring Sci*. 2013. [Epub ahead of print]. Doi: 10.1111/scs.12038.
19. Planas M, Puiggrós C, Sánchez JR, Cots I, Tutusaús M, Rodríguez T, Pérez-Portabella C, Gómez R. [Use of ready-to-use (RTU) products in home-based parenteral nutrition]. *Nutr Hosp* 2006; 21 (1): 64-70.
20. Elfassy S, Kassam Z, Amin F, Khan KJ, Haider S, Armstrong D. Epidemiology and Risk Factors for Bloodstream Infections in a Home Parenteral Nutrition Program. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013. [Epub ahead of print]. Doi: 10.1177/0148607113502361.
21. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Rizzi M, Fregnan S, Leogrande G, Addante I, Guglielmi A. Catheter-related complications in long-term home parenteral nutrition patients with chronic intestinal failure. *J Vasc Access* 2012; 13 (4): 490-7.
22. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, Pourcq LD, Hiele M, Willems L. Identifying Patient-Centered Quality Indicators for the Care of Adult Home Parenteral Nutrition (HPN) Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013. [Epub ahead of print]. Doi: 10.1177/0148607113495891.
23. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37 (6): 587-603.



Original / *Nutrición parenteral*

Betaine; a potential agent for the treatment of hepatopathy associated with short bowel syndrome

Guilherme Teixeira Araújo¹, Fernanda Domenici², Jorge Elias Jr.² and Hélio Vannucchi²

¹Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Brazil. ²Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de Sao Paulo, Brazil.

Abstract

Background: The hepatopathy associated with short bowel syndrome (SBS) is a multifactorial disease associated with poor prognosis. Besides intestinal transplantation, no other treatment has been shown effective. The current study evaluated the efficacy of betaine for the treatment of hepatopathy associated with SBS.

Methods: A prospective, unicentric, non-placebo controlled trial was carried out. After initial evaluation, 10g of betaine anhydrous was administered to SBS patients in two divided doses for three months. The hepatic steatosis was assessed through nuclear magnetic resonance (NMR), the inflammatory response by interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and ferritin, besides the hepatic lesion through hepatic enzymes and bilirubin. Furthermore, the effect of betaine on homocysteine was evaluated as well as its safety and tolerability in this group of patients.

Results: After three months supplementation, patients showed decreased percentage of hepatic fat ($p = 0.03$) through triphasic NMR examination. There was no significant reduction of serum levels for inflammatory proteins and hepatic lesion markers. Homocysteinemia also did not present significant decrease. The most prevalent side effects were diarrhea and nausea, reported in 62% of the participants; however, these symptoms were transient and not severe enough to justify the treatment interruption. Parenteral nutrition-dependent patients did not present different hepatic lesion degree compared to patients who do not need the prolonged use of it.

Conclusions: Betaine was shown to be a potential agent for the treatment of hepatopathy associated with SBS, which was evidenced by NMR, although the markers for hepatic lesion have not presented significant decrease.

(Nutr Hosp. 2014;29:1366-1371)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7378

Key words: *Short bowel syndrome. Hepatic steatosis. Betaine. Magnetic resonance. Homocysteine.*

Correspondence: Guilherme Teixeira de Araújo.
University of São Paulo.
Avenida dos Bandeirantes, n.º 3900.
Campus Universitario, Monte Alegre.
14048-900 Ribeirão Preto
E-mail: araujo_GT@yahoo.com.br

Recibido: 24-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

BETAÍNA; UN AGENTE POTENCIAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATOPATÍA ASOCIADA CON EL SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO

Resumen

Introducción: La hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto (SIC) es una enfermedad multifactorial asociada con un mal pronóstico. Además de trasplante intestinal, ningún otro tratamiento ha demostrado ser eficaz. El actual estudio evaluó la eficacia de la betaína para el tratamiento de la hepatopatía asociada a la SIC.

Métodos: Fue realizado un estudio prospectivo, unicéntrico, no controlado con placebo. Después de la evaluación inicial, 10 g de betaína anhidra fue administrado a pacientes con SIC en dos dosis divididas durante tres meses. La esteatosis hepática se evaluó a través de resonancia magnética nuclear (RMN), la respuesta inflamatoria por la interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la ferritina, además de la lesión hepática por medio de enzimas hepáticas y de la bilirrubina. Además, el efecto de la betaína sobre la homocisteína fue evaluada así como su seguridad y tolerabilidad en este grupo de pacientes.

Resultados: Después de la administración de la betaína por tres meses, los pacientes mostraron disminución de la porcentaje de grasa hepática ($p = 0,03$) demostrado por examen de RMN trifásico. No hubo una reducción significativa de los niveles séricos de proteínas inflamatorias y marcadores de lesión hepática. La homocisteína también no presentó disminución significativa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea y náuseas, presentado en 62% de los participantes, sin embargo, estos síntomas fueron transitorios y no lo suficientemente graves como para justificar la interrupción del tratamiento. Pacientes dependientes de nutrición parenteral no presentaron diferentes grados de lesión hepática en comparación con los pacientes que no necesitan el uso prolongado de la misma.

Conclusiones: La betaína demostró ser un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada a la SIC, que se evidenció mediante RMN, a pesar de los marcadores de lesión hepática no presentaron disminución significativa.

(Nutr Hosp. 2014;29:1366-1371)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7378

Palabras clave: *Síndrome del intestino corto. Esteatosis hepática. Betaína. Resonancia magnética. Homocisteína.*

Introduction

Short Bowel Syndrome (SBS) is a malabsorption condition caused by the reduction of the functional intestinal mass, which is essential for the digestion and absorption of nutrients required for the maintenance of nutritional and hydro-electrolytic status. This disorder is characterized by weight loss, malnutrition, intestinal malabsorption, steatorrhea and acid diarrhea caused by intestinal surface loss and decreased intestinal transit time¹.

SBS has high mortality and morbidity with severe consequences on the patients' quality of life. Survival rate can reach 65% in 6 years in those patients with bowel remnant longer than 50 cm in length. The introduction of prolonged parenteral nutrition in SBS patients, in the decade of 60s, propitiated an increased survival; however, it also contributed to the development of complications such as septicemia, hyperglycemia, thrombosis and hepatic disease². The main cause of death in this group of patients is the sepsis related to central catheter infection and hepatic failure^{3,4}.

SBS and prolonged parenteral nutrition lead to hepatic and biliary changes. The most common alteration in adult patients is the hepatic steatosis, which afflicts about 40-50% of the SBS patients, while in pediatrics patients it is the cholestasis (40-60%)⁵. Other evidenced hepatic alterations are steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis, and other possible biliary changes besides the cholestasis are biliary sludge, cholelithiasis and acalculous cholecystitis⁶.

Liver disease worsens the prognosis for SBS patients. In a cohort study evaluating 218 pediatric SBS patients from 1989 to 2006, 26% showed hepatopathy, of which 32% passed away⁷. In a retrospective study that evaluated 42 patients treated with home total parenteral nutrition (TPN) between 1974 and 1997, 14.3% developed end-stage liver disease and died 10.8 ± 7.1 months after initial bilirubin elevation⁸. In a French cohort study, out of 65% patients that presented hepatopathy associated with SBS, 8.6% developed cirrhosis and 22% died directly because of the liver disease SBS related⁹.

Several treatments are proposed for hepatopathy associated with SBS such as the use of metronidazole and gentamycin^{10,11}, glutamine¹², ursodeoxycholic acid^{13,14}, cholecystokinin^{15,16} and omega-3^{17,18}.

In spite of the diverse options for treatment, the gold standard therapeutic remains the intestinal transplant. In 1995, the world 1-year survival for small bowel transplant was 69% and for combined small bowel and liver transplant 66%¹⁹. While the 5-year survival rate for isolated small bowel transplant was 50% and for combined small bowel and liver transplant 40%²⁰.

The diagnosis of hepatic steatosis is one of the complicating factors for accurate estimative of this disease prevalence since it requires liver biopsy, which is an invasive procedure with potential of complications. Therefore, new diagnostic tools are needed for detection of steatosis. In a study that assessed hepatic steatosis in pa-

tients undergoing liver resection, different imaging methods were compared to liver biopsy results. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMRS) showed higher sensibility (91%) than nuclear magnetic resonance (NMR) (90%), computed tomography (74%) and ultrasonography (65%). NMR presented the best specificity (91%), followed by NMRS (87%), ultrasonography (77%) and computed tomography (70%). The positive predictive values for NMR and NMRS were 90% and 80%, respectively. While the negative predictive values for NMR and NMRS were both 91%²¹.

Betaine is a methylated aminoacid derived from glycine, which formula is $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$, also known as trimethylglycine, it represents an essential biochemical compound in methionine/homocysteine cycle. Betaine acts as a methyl group (CH_3) donor, helps to maintain the cell osmolarity and protects against protein denaturation. Human studies show that betaine is rapidly absorbed in the small bowel, particularly in the duodenum and distributed, with a plasma concentration peak after 1-2 hours uptake²².

In a pilot study, ten volunteers with non-alcoholic steatohepatitis were given 20g of betaine, two divided doses daily for 1-year, and showed an improvement in serum hepatic enzymes levels and liver fibrosis stage assessed by biopsy²³. However, in a posterior randomized, prospective and placebo-controlled trial evaluating 55 patients, there was no improvement in the pattern of hepatic steatosis assessed through biopsy, as well as serum values for insulin, glucose, inflammatory proteins and hepatic enzymes²⁴.

In another prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled trial, 191 patients received either betaine or placebo for 8 weeks. The treatment reduced by 25% hepatic steatosis ($p < 0.01$) and by 6% hepatomegaly ($p < 0.05$) when compared to the placebo group²⁵.

Subjects and methods

This study was approved by the Research Ethics Committee in Ribeirão Preto Clinics Hospital, Faculty of Medicine-University of São Paulo (HCFMRP/USP), SP, Brazil, (Process nº 9416/2010). Before beginning data collection, all volunteers were informed about the purpose of the study, procedures they would be submitted to and potential risks. Informed consent form was presented to all participants, and the research protocol was started only after elucidation of possible questions and volunteers' signature.

All the SBS patients followed by the Service of Nutrology at the HCFMRP/USP, who did not fit the exclusion criteria listed below, were invited to participate of this study:

- Age below 18-years;
- Oral intake inability;
- Alcohol use of > 20 g/day;

- Presence of metallic prosthesis;
- Presence of Hepatitis B or C.

A prospective, intervention, unicentric, non-placebo controlled trial was carried out in SBS patients followed by the Service of Nutrology at the HCFMRP/USP.

At the beginning of the study, information was collected, such as age, gender, weight, height, time of diagnosis for SBS, intestinal remnant length, TPN dependence and frequency of hospitalization to receive parenteral nutrition therapy.

First blood sample was taken after 12 hours fasting, the day before the start of supplementation with betaine in order to analyze aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), total bilirubin and fractions, total proteins, albumin, lipid panel, tumor necrosis factor, interleukin-6, methionine, vitamin B₁₂, iron, Unbound iron binding capacity (UIBC), ferritin and homocysteine. Second blood sample was taken 180 days after the start of betaine supplementation and the same parameters measured before were evaluated.

The measurements for hepatic enzymes, lipid panel, total bilirubin and fractions, albumin, INR, vitamin B₁₂, iron, UIBC, ferritin and homocysteine were performed through automated ultraviolet kinetic enzymatic method by using Wiener equipment.

Serum TNF- and IL-6 levels were measured by using IMMULITE kit (Siemens®), a chemoluminescent method involving antigen-antibody reaction in solid phase.

Determination of methionine levels in plasma was performed through high-performance liquid chromatography-HPLC Shimadzu® LC10AD (Shimadzu, Tokyo, Japan), using fluorescence detector Shimadzu RF535. Concentrations were obtained according to aminoacids standard curve.

For hepatic parenchyma evaluation, high-field 3.0 Tesla (Vision, Siemens, Malvern, PA) magnetic resonance scans were performed with a phase-array coil for the abdomen. The examination protocol included the following sequences: T1-weighted sequence, in-phase, with breath-hold, spoiled gradient echo (SGE) (TR = 140-175 msec, TE = 4.2 msec, flip angle = 80°, slice thickness = 8 mm, gap = 20%, 21 slices in 20 seconds breath-hold), T-weighted sequence, out-phase with breath-hold, SGE (TR = 140-175 msec, TE = 2.1 msec, flip angle = 80°) and T2-weighted echo train spin echo sequence (TR = 4000 msec, TE = 90 msec) or half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo (HASTE) (TR = infinite, TE = 90 msec). SGE images were subsequently acquired immediately after bolus injection of 0.1 mmol/kg gadolinium chelate in 45 seconds - known as arterial phase, 90 seconds (with fat suppression) - called the portal phase, and 5-10 minutes-called delayed phase.

For the interpretation of images all examinations were prospectively read by two radiologists independently for reliability analysis. The examiners evaluated

the tests regarding: 1) presence and pattern of fibrosis, 2) presence and pattern of fatty infiltration, 3) reinforcement pattern of hepatic parenchyma, and, 4) other morphological aspects.

The objective measurement of hepatic fatty infiltration was obtained by calculating the hepatic fat fraction²⁶. A pair of images in- and out-phase obtained in the portal vein section was used for signal intensity (SI) measurement; four measurements were taken per slice. Region of interest (ROI) size was > 1 cm², and adjusted by each hepatic segment, avoiding vessels or artifacts image contamination. The mean SI values of all ROIs were determined at the same locations for in-phase and out-phase MR images. Mean hepatic fat fraction was calculated by using the following equation:

$$\text{Hepatic Fat Fraction} = (\text{SI}_{\text{in-phase}} - \text{SI}_{\text{out-phase}}) / 2\text{SI}_{\text{in-phase}}$$

After performing the initial protocol examination, the supplementation with 10g/day betaine anhydrous (Betafin® BF 20) was started, in two divided doses, which were diluted in citric fruits juice in order to lessen the bitter taste of betaine.

By the end of three months, the same protocol evaluation was repeated and new symptoms related to possible side effects were analyzed.

Data were processed with the softwares STATISTICA 6.0, INSTANT (GraphPad Software V2.01-Copyright 1990-1993) and Kyplot version 2.0. Differences between variables were considered significant when $p < 0.05$.

The individual response to supplementation was calculated through cross multiplication considering the basal value as 100%, and then the subjects separated into two groups: below and above the basal. Groups were compared by Mann-Whitney test. When all participants response was homogeneous, comparison of numerical variables in both stages of the study (basal and after supplementation with betaine) was performed by using the paired t test.

Results

Fifteen SBS patients followed by the Service of Nutrology of HCFMRP/USP were invited to participate in the study. Five out of those declined, and two were excluded one by having entered the intestinal transplant protocol and the other for having undergone intestinal transit reconstruction. A total of 8 patients participated in the study, 3 women (37.5%) and mean age of 58.6 years. The average time of SBS patients was 75.1 months and the average of bowel remnant length was 59.4 cm, 62.5% had no ileocecal valve. Three participants (37.5%) were TPN-dependent.

The results are summarized in table I. Regarding the hepatic lesion examination, decreased levels were found for total bilirubin (62.5% of patients), direct bilirubin (75% patients), AST (50% of patients), ALT (75% of

Table I
Results before and after supplementation with betaine

Parameter	Before	After	p	Cases with reduction
Total Bilirubin	0.85	0.64	0.0368	62.5%
Direct Bilirubin	0.35	0.25	0.0667	75%
AST/ ALT	22.37/ 26.37	18.12/ 18.5	0.1336/ 0.0667	50%/ 75%
Alkaline Phosphatase	269.87	208.75	0.3827	62.5%
γ -GT	77.75	31.5	0.0667	87.5%
Ferritin	350.5	184.08	0.0106	100%
IL-6	9.24	4.54	0.0651	87.5%
TNF- α	13.15	9.77	0.0667	75%
Hepatic steatosis assessed by NMR	14.1	13.0	0.0368	62.5%

patients), alkaline phosphatase (62.5% of patients) and γ -GT (87.5% of patients). After considering only individuals who had values above the reference at the beginning of the study, total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase and γ -GT, had respectively, reduction to normal values, 50% (1/2), 100% (1/1) 100% (1/1), 100% (1/1) 62.5% (5/8) 0% (0/2). Only the total bilirubin showed significant difference.

Comparison between the phases of NMR and spectrophotometry were discarded due to interference from reading the software by hepatic iron impregnation in 62.5% of patients. Triphasic evaluation of NMR showed that 62.5% of participants presented reduced percentage of hepatic fat, with significant difference ($p = 0.0368$) before and after the supplementation with betaine, although no significant difference have been found for serum concentration of the hepatic enzymes –AST, ALT, γ -GT and alkaline phosphatase.

All patients had decreased levels of ferritin, and compared the two points of investigation there is a significant p ($p = 0.0106$) by paired t test. The supplementation with betaine decreased the ferritinemia to normal levels in 50% of participants, who had high levels before the treatment.

There was a 24 $\mu\text{mol/L}$ mean increase in methionine values and 2.5 $\mu\text{mol/L}$ decrease in homocysteine levels, although no significant difference has been found.

A mean decline of 25.7% in TNF- α and 51.1% of IL-6 levels was observed, however, with no statistic difference.

With respect to the side effects, diarrhea was observed in 62.5% of the cases and nausea in 37.5%. In general, the side effects were transient and lasted about four days. Only two patients presented persistent symptoms for more than a week, but those were not severe enough to impede the intervention continuation.

Discussion

Five out of eight participants showed decreased hepatic fat percentage, which was evaluated by using the

triphasic method of NMR. Between the three participants who worsened, two presented no serum methionine increase, which was expected since betaine is methyl group donor for the formation of methionine. The fact that these individuals do not show increased serum methionine suggests they did not use the supplementation properly or show any metabolism abnormality of betaine which prevented its action on hepatic fat. Other studies have also used the elevation of serum methionine as an indirect marker of betaine supplementation²⁷.

Only one patient showed hepatic enzymes levels changed, although six of them present more than 10% of fat in hepatic parenchyma. It confirms the low sensibility of serum hepatic enzymes for the screening of hepatopathy associated with SBS²⁸, and corroborates the difficult to diagnose this pathology since the onset of symptoms and elevation of liver injury enzymes occur in advanced stages of the disease. Thus, more sensitive screening methods are needed.

As expected, there was a significant triglyceridemia raise after betaine supplementation because of the increased hepatic excretion of triglycerides²⁹, which represents one possible explanation for its beneficial effect on steatosis. Nevertheless, not all studies have observed such behavior of triglycerides²⁴.

Despite the non-significant p -value, reduced homocysteine levels were found in 87.5% of volunteers, as expected since betaine donates a methyl group to homocysteine for the methionine synthesis, which has also been observed in other trials²⁴. The lack of statistical significance can be explained by the small sample size and future confirmation may be required. In case decreased levels of homocysteine associated with betaine are confirmed, it can be important for patients with SBS because of thrombophilia, in which hyperhomocysteinemia may be involved.

Besides the significant ferritin decrease, a decline of 87.5% and 62.5% was noticed in IL-6 and TNF- α level, respectively, however, there was no statistical significance. Reduced IL-6 levels, but not TNF- α , have also been shown after supplementation with 20 g betaine during 12 months²⁴. The lessening of inflammation

can be explained by the reduced fat percentage in hepatic parenchyma, which assuages the chronic inflammatory process or could represent one reason by which betaine can contribute to decrease the hepatic fatty accumulation, since chronic inflammatory processes can be involved in steatosis development. The reduced chronic inflammatory process in this group of patients may contribute to prevent cachexia since IL-6 is involved in its pathogenesis³⁰.

Ferritinemia decrease can also mean improvement of the hemochromatosis profile; however it cannot be ascertained by NMR, and requires confirmation by biopsy.

Interestingly, it was not possible to evaluate the hepatic steatosis degree by the NMR biphasic method due to the interference caused by the iron accumulation in hepatic parenchyma. It may suggest the limited use of this method in cases of hepatic steatosis associated with hemochromatosis, but that can be compensated by the triphasic evaluation. There are no studies that show the hemochromatosis as a variant of liver disease associated with SBS. Although the participants present lesions suggestive of hemochromatosis, liver biopsy would be needed to confirm them.

There was no difference in mean percentage of hepatic fat found in the TPN-dependent (13.7%, SD: 8.5) and non-dependent (13.8%, SD: 4.4) participants, although it was expected that TPN-dependent patients had higher percentage of liver injury by being exposed to more aggressive factors and having smaller bowel remnant length (36.7 cm for TPN-dependent and 73 cm for non-dependent participants). One possible explanation is the frequency of TPN administration to patients, which confers lower exposure to the toxic factors of TPN and may contribute to the hepatic steatosis genesis.

Diarrhea and nausea represent the main side effects responsible for the interruption of betaine use, since SBS patients already experience these symptoms and their serious complicating effects such as dehydration, electrolyte disturbances, and malnutrition. Even so, only two participants showed symptoms persistence for more than 14 days, and at no time it was necessary to interrupt treatment because of their side effects. Other side effects reported in other studies, such as vomiting and body odor, were not observed in this casuistic.

Few highlights must be mentioned. The small sample size restricts the results; however, because it is a rare disease, most of the studies with SBS patients present this limitation. Non-placebo controlled trials can restrict the interpretation of the results, but the population size did not allow the possibility of conducting a placebo-controlled study. The method used to assess hepatic steatosis is not the gold standard, but previous studies²¹ showed a good correlation with evaluation by biopsy.

This study evaluated for the first time the effectiveness of betaine in the treatment of hepatopathy associated with SBS, and showed it may be an option for adjuvant treatment of this disease. Betaine decreased the

percentage of hepatic fat and serum levels of ferritin, and can be a choice to attenuate the chronic inflammatory status, factor that contributes to the cachexia in these patients. Contrary to the expected, no significant reduction in homocysteinemia was found. Also, unexpectedly, no differences were found in the hepatic lesion degree between patients dependent or not on parenteral nutrition.

Funding

The study was run using internal funding from the Nutrology's Department of the University of São Paulo.

Conflict of interest

The authors declare no relevant conflicts of interest. G.T.A. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Acknowledgements

G.T.A. was the primary investigator and involved in data research, wrote the manuscript, and analyzed data. F.A.D. was responsible for the laboratory analysis. H.V. and J.E.J. was involved in study design, conceptualizing of the project and was involved in study design. B.J. H.V. also reviewed/edited the manuscript.

References

1. Kemp R, Correia RB, Sankarankutty AK, dos Santos JS, Módena JL, Mente ED, Silva Ode C. Liver disease associated with intestinal failure in the small bowel syndrome. *Acta Cir Bras* 2006; 21 (Supl. 1): 67-71.
2. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jepsen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (1): 6-10.
3. Wang MY, Wu MH, Hsieh DY, Lin LJ, Lee PH, Chen WJ, Lin MT. Home Parenteral Nutrition Support in Adults: Experience of a Medical Center in Asia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 306.
4. Staun M, Hebuterne X, Shaffer J, Haderslev KV, Bozzetti F, Pertkiewicz M, Micklewright A, Moreno J, Thul P, Pironi L. Management of intestinal failure in Europe. A questionnaire based study on the incidence and management. *Dyn Med* 2007; 4 (6): 7.
5. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130 (Supl. 1): S70-7.
6. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2008; 23 (Supl. 2): 25-33.
7. Diamanti A, Basso MS, Castro M, Di Ciommo V, Bracci F, Ferretti F, Pietrobattista A, Gambarara M. Irreversible intestinal failure: prevalence and prognostic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (4): 450-7.
8. Chan S, McCowen KC, Bistrrian BR, Thibault A, Keane-Ellison M, Forse RA, Babineau T, Burke P. Incidence, prognosis, and

- etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery* 1999; 126: 28-34.
9. Cavicchi M, Beau P, Cretn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-32.
 10. Spurr SG, Grylack LJ, Mehta NR. Hyperalimentation-associated neonatal cholestasis: effect of oral gentamicin. *J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 633-6.
 11. Kubota A, Okada A, Imura K, Kawahara H, Nezu R, Kamata S, Takagi Y. The effect of metronidazole on TPN-associated liver dysfunction in neonates. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 618-21.
 12. Markley MA, Pierro A, Eaton S. Hepatocyte mitochondrial metabolism is inhibited in neonatal rat endotoxaemia: effects of glutamine. *Clin Sci* 2002; 102: 337-44.
 13. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirota L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates. Evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 549-53.
 14. Trauner M, Graziadei IW. Review article. mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 979-95.
 15. Teitelbaum DH, Han-Markey Y T, Schumacher RE. Treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis with cholecystokinin-octapeptide. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1082-5.
 16. Teitelbaum DH, Tracy TF Jr, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Yu S, Brown MR, Shulman RJ, Hirschl RB, Derusso PA, Cox J, Dahlgren J, Groner JI, Strouse PJ. Use of cholecystokinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Pediatrics* 2005; 115: 1332-40.
 17. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26 (12): 1076-82.
 18. de Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (5): 541-7.
 19. Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Transplantation* 1999; 67: 1061-4.
 20. Brook G. Quality of life issues; parenteral nutrition to small bowel transplantation—a review. *Nutrition* 1998; 14: 813-6.
 21. Van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, Stoker J. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology* 2010; 256 (1): 159-68.
 22. Schwahn BC, Hafner D, Hohlfeld T, Balkenhol N, Laryea MD, Wendel U. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 6-13.
 23. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (9): 2711-7.
 24. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, Cave M, Chen T, McClain CJ, Lindor KD. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2009; 50 (6): 1818-26.
 25. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50 (8): 722-7.
 26. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, Stevens WR. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 619-25.
 27. Olthof MR, van Vliet T, Boelsma E, Verhoef P. Low dose betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003; 133: 4135-8.
 28. Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, Poynard T, Vogl TJ, Zeuzem S, Hammerstingl R, Sarrazin C. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (1): 58-65.
 29. Kharbanda KK, Mailliard ME, Baldwin CR, Beckenhauer HC, Sorrell MF, Tuma DJ. Betaine attenuates alcoholic steatosis by restoring phosphatidylcholine generation via the phosphatidylethanolamine methyltransferase pathway. *J Hepatol* 2007; 46 (2): 314-21.
 30. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006 Apr; 83 (4): 735-43.



Original / *Nutrición parenteral*

Prácticas de Preparación de Nutrición Parenteral Neonatal en Portugal; comparación con las recomendaciones españolas

Andrea Neves¹, Luís Pereira-da-Silva² y Fernando Fernandez-Llimos³

¹Servicios Farmacéuticos, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal. ²Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal. ³Departamento de Farmacia Social, Facultad de Farmacia, Universidad de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Resumen

Objetivo: Evaluar la práctica de preparación de nutrición parenteral (NP) neonatal en Portugal y su concordancia con las recomendaciones del Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008.

Métodos: Cuestionario electrónico sobre elementos relativos a la preparación de la NP, enviado entre junio y octubre 2009 a los farmacéuticos o enfermeros responsables de la preparación de la NP neonatal en los 50 hospitales (públicos y privados) de Portugal con unidades de cuidados especiales neonatales.

Resultados: Se preparaba NP neonatal en 30 hospitales, de los que 22 (73,3%) respondieron la encuesta. En el 77% de los hospitales, la NP neonatal se preparaba en los servicios farmacéuticos y en la propia unidad neonatal en el resto. En la mayoría de hospitales se preparaba apenas en los días laborables, y la en la mitad de los casos la prescripción llegaba a los responsables en soporte digital. Los responsables identificaron diversos problemas asociados a la interpretación de la prescripción (14-41% de las NP). La práctica de la mayoría de los hospitales portugueses estaba en concordancia con el Consenso Español en documentación, instalaciones y equipamientos, recursos humanos y etiquetado. En cuanto a las soluciones, la mayoría estaba en concordancia con los plazos límite de utilización, fotoprotección, utilización de filtros terminales, control físico-químico por inspección visual y control microbiológico.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio proporcionan un buen panorama de la práctica de preparación de la NP neonatal en Portugal. La comparación con el Consenso Español permitió identificar los puntos débiles y de mejora.

(Nutr Hosp. 2014;29:1372-1379)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7348

Palabras clave: Encuestas sanitarias. Formulación de Medicamentos. Nutrición enteral. Recién nacido.

PRACTICE OF COMPOUNDING PARENTERAL NUTRITION IN PORTUGAL; COMPARISON WITH THE SPANISH GUIDELINES

Abstract

Objective: To evaluate the practices of neonatal parenteral nutrition (PN) compounding in Portugal and the agreement to the recommendations from the Spanish Consensus on Compounding of Parenteral Nutrition Mixtures 2008.

Methods: Survey based on an electronic questionnaire on PN preparation emailed, between July and October 2009, to the pharmacists or nurses responsible for preparing neonatal PN in the 50 public and private Portuguese hospitals with neonatal special care units.

Results: From the 30 hospitals where neonatal PN was prepared, 22 (73%) responded to the questionnaire. In 76.7% hospitals the PN was prepared in the hospital pharmacy and the remaining in the neonatal unit. In most hospitals the PN was only prepared in the working days. In half of cases the professional responsible for the preparation received the prescription in electronic support. The problems related with interpretation and validations of the prescriptions were not unusual (14-41%). Most of the Portuguese hospitals referred practices in agreement with the main recommendations from the Spanish Consensus regarding the documentation, equipment and facilities, human resources and labeling. In relation to PN admixtures, most hospitals follow the recommendations on deadlines to use, protection from light, use of terminal filters for infusion, and physical and chemical control by visual inspection and microbiological control.

Conclusions: The results from this study provide a good insight of the practice of preparation of neonatal NP in Portugal. The comparison with the Spanish Consensus contributes to identify weaknesses.

(Nutr Hosp. 2014;29:1372-1379)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7348

Key words: Drug compounding. Health surveys. Infant. Newborn. Parenteral nutrition.

Correspondencia: Fernando Fernandez-Llimos.

Profesor Auxiliar.

Departamento de Socio-Farmacia.

Faculdade de Farmacia.

Universidade de Lisboa.

Avda. Prof. Gama Pinto.

1649-003 Lisboa, Portugal.

E-mail: f-llimos@ff.ul.pt

Recibido: 13-II-2014.

Aceptado: 27-III-2014.

Abreviaturas

DE: Desviación estándar.

max: máximo.

min: mínimo.

NP: Nutrición parenteral.

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.

Introducción

Los recién nacidos prematuros tienen importantes limitaciones en la utilización completa de la vía entérica en sus primeros días de vida. Por ello, la administración parenteral precoz de nutrientes, en dosis adecuadas, se convierte en un requisito de buenos cuidados neonatales con impacto en la salud a corto y largo plazo, entre otros, en el crecimiento y el desarrollo neurológico^{1,2}. A pesar de todo el éxito y la experiencia acumuladas en la nutrición parenteral (NP), sobre todo en los últimos 30 años, continúan apareciendo eventos adversos relacionados con la NP con importante repercusión en la morbilidad y hasta en la mortalidad de los pacientes³.

Pueden ocurrir errores en distintos puntos del circuito de la NP, desde la prescripción hasta la administración y documentación, que pueden involucrar a diferentes profesionales de la salud. El cálculo incorrecto de dosis, los errores en la preparación y los errores en la técnica de administración son algunos ejemplos³. Por el riesgo de posibles errores y sus potenciales consecuencias para el paciente, la NP está considerada un medicamento de especial atención (*high alert medication*)⁴. La etapa de preparación es, sin duda, un punto crítico de riesgo. Una preparación de NP puede contener hasta 50 diferentes ingredientes entre macronutrientes, micronutrientes y fármacos, lo que la convierte en uno de los productos de preparación más compleja en la práctica clínica⁴. La NP neonatal representa un caso extremo de riesgo de errores de preparación, dadas las elevadas necesidades nutricionales y la restricción del volumen de líquidos en esta población⁵.

Tras reconocer los riesgos involucrados en la preparación de estériles, tales como la NP, se ha impulsado internacionalmente el desarrollo de orientaciones técnicas, algunas legalmente obligatorias y otras bajo la forma de recomendaciones, que se centran en la importancia de la creación y mantenimiento de sistemas adecuados de garantía de calidad. Tras su implantación, debe asegurarse que todas las unidades de NP preparadas presentan la calidad apropiada para su utilización hasta el final de su plazo de utilización (caducidad). Para ello, se debe garantizar⁶:

- Que se utilizan las técnicas de preparación actualizadas, siguiendo los últimos conocimientos;
- Que las operaciones de producción y control están claramente especificadas y se implantadas siguiendo los principios de las Buenas Prácticas de Preparación;

- Que las unidades de NP preparadas, solo son dispensadas si están correctamente preparadas, validadas, y si el farmacéutico responsable ha liberado el lote;
- Que se han creado y mantenido los sistemas de documentación pertinentes.

En Portugal, existe un Consenso Nacional sobre prescripción de nutrición parenteral neonatal basado en recomendaciones actuales de sociedades científicas internacionales⁷. Un reciente estudio demostró niveles elevados de adhesión al referido consenso⁸. En la literatura son muy escasos los estudios que han analizado las prácticas de preparación de NP neonatal⁹. La utilización de encuestas ha demostrado ser un método útil para obtener esta información¹⁰, imprescindible para identificar las prácticas comunes, permitiendo compararla con las recomendaciones establecidas, y así indicar los puntos débiles y corregirlos, contribuyendo a la mejora de los procedimientos^{5,11}. No habiendo en Portugal aun un consenso nacional sobre preparación de la nutrición parenteral neonatal, se hace necesario evaluar esta práctica en este país y compárala con recomendaciones de consenso de países de su mismo entorno socio-económico y cultural.

Objetivos

Conocer la práctica de la preparación de NP neonatal en Portugal y compararla con las recomendaciones más recientes de la Sociedad Española Nutrición Parenteral y Enteral, y la Sociedad Española Farmacia Hospitalaria contenidas en el Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008¹².

Métodos

Se realizó un estudio transversal utilizando un cuestionario que se envió por correo electrónico entre julio y octubre de 2009 a los responsables de la preparación de la NP neonatal de todos los hospitales de Portugal donde se prepara esta formulación. Para identificar los posibles hospitales, se solicitó a la Sociedad Portuguesa de Pediatría un listado de hospitales con unidades de cuidados neonatales especiales (nivel III y nivel II). Se contactó telefónicamente con los servicios farmacéuticos y las unidades de cuidados neonatales especiales de los 50 que aparecían en el listado, 25 de nivel III y 25 de nivel II¹³ y se invitó a participar en el estudio a los responsables de la preparación de NP neonatal en los hospitales que habían confirmado su preparación. Siempre que lo indicaban, se solicitó autorización para la realización del estudio a los responsables de las unidades neonatales, de los servicios farmacéuticos o a la dirección de los hospitales.

Se construyó un cuestionario basado en la legislación nacional aplicable a la preparación de medica-

mentos en hospital, específicamente la Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junio que aprueba las buenas prácticas para la preparación de medicamentos manipulados en oficina de farmacia y farmacia de hospital¹⁴, así como en recomendaciones nacionales e internacionales para la preparación de mezclas estériles y para la nutrición parenteral tales como: Manual de Farmacia Hospitalaria¹⁵, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) de preparación¹⁶, American Society of Health-System Pharmacists¹⁷, The United States Pharmacopeia <797>¹⁸, Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition⁵, y Consenso Español sobre Preparación de Mezclas

Nutrientes Parenterales 2008¹². Las preguntas se centraban en aspectos relativos a recursos humanos, instalaciones y equipamiento, documentación, procesamiento, control de calidad y monitorización. Los cuestionarios aplicados a farmacéuticos contenían un total de 44 preguntas (algunas con sub-apartados), de las que tres se eliminaban cuando los cuestionarios eran respondidos por enfermeros, por no adecuarse a su práctica y funciones.

Para evaluar la práctica de preparación en Portugal, usando como referencia el Consenso Español 2008¹², se calculó para cada uno de los 51 criterios comparados la tasa de concordancia con el referido Consenso. Se creó un sistema de puntuación, asignando un punto a cada criterio en concordancia.

Se realizó una estadística descriptiva con presentación de frecuencias para las variables categóricas y con medida de tendencia central y dispersión para las continuas. Para la comparación de medias se prefirió utilizar pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) con un nivel de significación del 5%.

Resultados

En el año 2009, de los 50 hospitales portugueses con unidades neonatales especiales se preparaba NP en 30 de ellas, de los que 23 eran de nivel III y 7 de nivel II. En el contacto telefónico se averiguó que en 23 (76,7%) la producción estaba centralizada en los servicios de farmacia y en 7 (23,3%) era preparada en la propia unidad por enfermeros. De los 30 hospitales que podrían responder al cuestionario, 22 respondieron (tasa de respuesta 73,3%). Se obtuvo respuesta de 3 de los 7 profesionales de enfermería (42,9%) y de 19 de los 23 servicios de farmacia (82,6%). En 17 hospitales existía un farmacéutico responsable de la NP.

Las respuestas al cuestionario y los porcentajes de concordancia de estas con el Consenso Español 2008¹² se presentan agrupadas en: acceso y validación de la prescripción (tabla I); instalaciones/equipamientos y preparación (tabla II); etiquetado (tabla III); estabilidad, conservación y administración (tabla III); y control de calidad del producto acabado (tabla III). En media, los 22 hospitales estaban en concordancia con el

Tabla I
Tasas de concordancia con el Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008¹²

<i>Acceso y validación de la prescripción</i>	<i>%</i>
Existencia de un formulario con campos definidos para prescripción	90,9
Prescripción informatizada	50,0
Acceso a datos antropométricos	72,7
Acceso a datos de resultados analíticos	77,3
Se validan las necesidades nutricionales del RN	81,8
Se valida la compatibilidad de los componentes de las mezclas	90,9
Se valida la viabilidad técnica de la preparación	90,9
La glucosa se expresa en gramos	55,0
Los lípidos se expresan en gramos	61,9
Los aminoácidos se expresan en gramos	59,1
El sodio se expresa en mEq	66,7
El potasio se expresa en mEq	66,7
El cloro se expresa en mEq	73,3
El calcio se expresa en mEq	4,8
El magnesio se expresa en mEq	52,6
El fosfato se expresa en mmol	38,1

Tabla II
Tasas de concordancia con el Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008¹²

<i>Instalaciones/Equipamientos</i>	<i>%</i>
Utilizan técnica de preparación aséptica validada	72,7
Tienen control ambiental	86,4
Existencia de procedimiento escrito de elaboración	86,4
<i>Preparación</i>	
Utilizan bolsas 2 en 1	100
Utilizan procesos totalmente automatizados de elaboración	0
Registran los lotes de los ingredientes	72,7
Atribuyen lote a las preparaciones	54,5
Utilizan etiquetas estandarizadas	90,9
Protegen de la luz las mezclas binarias	78,9
Protegen de la luz la emulsión lipídica	89,5
Adicionan vitaminas y oligoelementos diariamente	85,7
Utilizan fuente orgánica de calcio	95,5
Utilizan fuente orgánica de fosfato	81,8

Consenso Español 2008¹² en 33 criterios (DE = 8,9) lo que supone un 64,7% de los 51 criterios evaluados. La variación de esta puntuación osciló entre los 44 criterios (86,3%) de un hospital a los 19 de otro (37,3%). Existía una diferencia significativa (Mann-Whitney $p = 0,009$) en la puntuación de los hospitales donde la NP

Tabla III
Tasas de concordancia con el Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008¹²

<i>Etiquetado</i>	<i>%</i>
Identificación del paciente	100
Localización del paciente	72,7
Describe la composición en macronutrientes	90,9
Describe la composición en minerales	86,4
Describe la composición en electrolitos	86,4
Describe la composición en vitaminas	90,5
Describe el contenido en Kcal	40,9
Describe el volumen total	77,3
Describe el volumen excedentario	27,3
Describe el volumen para administrar	81,8
Describe la osmolaridad	40,9
Describe la vía de administración	18,2
Describe la velocidad de administración	68,2
Incluye la fecha de elaboración	63,6
Incluye la fecha caducidad	77,3
Describe las condiciones de conservación	81,8
<i>Estabilidad, conservación y administración</i>	
Se infunde la mezcla en un periodo máximo de 24 horas.	100
Utilizan filtros terminales de 0,22 µm cuando no incluyen lípidos	55,0
Utilizan filtros terminales de 1,2 µm cuando incluyen lípidos	21,1
<i>Control de calidad del producto acabado</i>	
Se realiza una inspección visual	95,2
Se realiza control gravimétrico	0
Se realiza control físico-químico	0

era preparada por farmacéuticos (puntuación = 34,7; DE = 6,9) en relación a los que era preparada en las unidades por enfermeros (22,0; DE = 3,6).

Acceso y validación de la prescripción

La prescripción llegaba a los farmacéuticos o enfermeros preparadores en soporte digital en 11 (50%) de los casos, siendo manuscrita en el otro 50%. En 20 (90,9%) hospitales la prescripción se realizaba en un formulario estandarizado con campos específicos para las dosis de cada componente. En 21 (95,5%) hospitales las unidades de medida de cada componente estaban definidas en ese formulario, y en 7 se permitían a los médicos utilizar otras unidades diferentes a las definidas en el formulario.

Al analizar cada prescripción, en 18 (81,8%) el farmacéutico o enfermero verificaban la adecuación a las

necesidades nutricionales del paciente, en 20 (90,9%) la compatibilidad físico-química de los componentes, y también en 20 la viabilidad técnica de la preparación. Para ello, los farmacéuticos y enfermeros tenían acceso a la historia clínica completa del paciente en 16 (72,7%) hospitales y uno más tenía acceso sólo a los resultados de los análisis clínicos.

Los farmacéuticos y enfermeros identificaron varios problemas frecuentes en la interpretación de la prescripción de NP neonatal: 4 (18,2%) indicaron la omisión o falta de legibilidad de los elementos identificadores del paciente, 5 (22,7%) indicaron la falta del peso del paciente, 9 (40,9%) la falta de la indicación clínica para la NP, 7 (31,8%) la falta de algunas dosis de los ingredientes de la NP, 7 (31,8%) la indicación del acceso venoso disponible para la administración de la NP, y 5 (22,7%) la falta de identificación del médico prescriptor. Los principales errores que comunicaban encontrar durante el proceso de validación de la prescripción de NP neonatal fueron: componentes prescritos fuera de los límites de referencia en 9 (40,9%); volúmenes incorrectos en 8 (36,4%); riesgo de incompatibilidad en 8 (36,4%) y velocidad de perfusión incorrecta en 3 (13,6%).

Instalaciones y equipamiento

De los 22 participantes, 12 (54,5%) preparaban la NP neonatal en salas clasificadas 100/ISO5¹⁹, lo que equivale a un grado B de la clasificación EN/ISO 14644-1¹⁶ para partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y partículas $\geq 5 \mu\text{m}^{16}$; dos (9%) en salas clasificadas 1000/ISO6, lo que no tiene equipación en el sistema de clasificación EN/ISO14644-1 (entre grado B y C para ambos tamaños de partículas); 7 (31,8%) desconocían a la clasificación sobre la limpieza del aire en la sala de preparación; y un hospital reportó preparar la NP en sala sin ambiente controlado. De los 21 hospitales que realizaban la preparación en zonas limpias, 8 (38,1%) realizaban la preparación en cámaras de bioseguridad de clase II A1, 3 (14,3%) en cámaras de clase II A2, y 10 (47,6%) desconocían el tipo de equipamiento que utilizaban.

Documentación

Los hospitales que respondieron confirmaron la existencia de procedimientos escritos y actualizados sobre: la técnica aséptica de los operadores en 16 (72,7%), el control del ambiente (aire y superficies de trabajo) en 19 (86,4%), el proceso de producción de la NP neonatal en otros 19, y el control de calidad de ésta en otros 19. En sólo 12 hospitales existían los cuatro procedimientos anteriores escritos, en 8 tres, en 1 había solo uno y un hospital no había escrito ninguno de los cuatro procedimientos. En relación a los registros 16 (72,7%) hospitales mantenían la documentación con

control de los lotes de los productos utilizados y 12 (54,5%) atribuían un número de lote a las unidades de NP preparadas.

Dos de los participantes afirmaron no tener etiquetas estandarizadas. En los otros 20 (90,9%) las etiquetas estaban estandarizadas conteniendo la siguiente información: 86,4% presentan identificación de la institución, 100% el nombre del paciente, 45,5% el número de historia clínica, 72,7% servicio y número de cama del paciente, 4,5% peso del paciente utilizado para el cálculo de las dosis, 90,9% composición en macronutrientes, 96,4% electrolitos, 86,4% minerales, 90,5% vitaminas, 0% relación calcio:fósforo, 40,9% densidad energética total, 9,1% relación de calorías no proteícas:proteícas, 40,9% osmolaridad, 77,3% volumen total, 81,8% volumen para administración, 27,3% volumen excedentario, 68,2% velocidad de perfusión, 18,2% vía de administración, 81,8% condiciones de conservación, 63,6% fecha y 13,6% hora de preparación, 31,8 fecha y 9,1% hora de inicio de la administración, 77,3% fecha y 18,2% hora de fin del plazo de utilización, 45,5 número de lote, 78,9% identificación del responsable de la preparación, y 94,7 responsable del servicio donde fue preparada.

Producción

La NP neonatal era preparada diariamente en 8 (36,4%) hospitales y sólo en los días laborales en 14 (63,6%). En media, los hospitales producían 28,9 unidades de NP neonatal por semana (min = 2, max = 105). En los 19 hospitales de nivel III, la mediana de producción semanal de unidades fue de 31,9 (min = 2, max = 105) y en los hospitales de nivel II la producción semanal fue de 9,7 unidades (min = 7, max = 15). En 15 hospitales (68,2%) preparan la NP neonatal manualmente y sólo 7 (31,8%) utilizan sistema semi-automáticos.

El orden de adición de los componentes se mostró bastante heterogéneo. Componentes como agua, cloruro sódico, y oligoelementos presentaron una distribución multimodal en cuanto al orden de adición.

En relación al producto final, todos los hospitales indicaron que preparaban mezclas binarias (una solución con glucosa, aminoácidos, electrolitos y vitaminas u oligoelementos) y la emulsión lipídica y las vitaminas liposolubles por separado. En los 21 hospitales que respondieron al volumen preparado en exceso se alcanzó una media de volumen excedentario de 44,3 ml (min = 0, max = 120) para la mezcla binaria y de 18,2 ml (min = 0, max = 60) para la emulsión lipídica.

Estabilidad, conservación, y administración

De los 10 hospitales que reportaron que podían conservar estas bolsas en frigorífico, uno informó que les asignaba una validez de 48 horas y 9 que les asignaban

72 horas. Para las bolsas estándar preparadas localmente, 2 hospitales asignaban un plazo de caducidad con base en la literatura y otros dos se basaban en ensayos de estabilidad. Estos plazos para las bolsas estándar variaban entre 48 horas y 30 días. La mezcla binaria se protegía de la luz en 15 (78,9%) de los 19 hospitales que respondieron, mientras que la lipídica se protegía en 17 (89,5%). Todos los hospitales que respondieron indicaron infundir las mezclas en un periodo máximo de 24 horas.

Once hospitales (50%) utilizaban filtros de 0,22 µm de diámetro de poro acoplados a los sistemas de administración de la mezcla binaria, 2 (9,1%) usaban filtros de 0,1 µm y 9 (40,9%) no utilizaban filtro alguno. De los 21 hospitales que preparaban emulsión lipídica, 3 (14,3%) utilizaban filtros de diámetro de poro 0,1 µm, 4 (19,0%) de 1,2 µm, 2 (9,5%) de 0,22 µm, y 12 (57,1%) no utilizan filtro alguno.

Control microbiológico y físico-químico

La frecuencia y número de unidades sobre las que se realizaba control microbiológico era muy variable entre hospitales. En relación a la mezcla binaria, 5 (22,7%) referían controlar todas las unidades, 4 (18,2%) seleccionaba aleatoriamente una por día, 7 (31,8) optaba por un muestreo sistemático y otros 7 no realizaban control microbiológico de esta solución.

En cuanto a la emulsión lipídica, 2 hospitales (9,5%) controlaba la totalidad de las preparaciones, 1 seleccionaba aleatoriamente una por día, otro seleccionaba aleatoriamente una por semana, 2 realizaban otros sistemas de selección de muestras a controlar y 14 (65%) no realizaban control microbiológico de la emulsión lipídica.

En relación al control físico-químico de la mezcla binaria y de la emulsión lipídica, las 16 respuestas obtenidas revelaron que ningún hospital realizaba ni análisis gravimétricos ni refractometrías. En 20 hospitales (95,2%) evalúan la apariencia macroscópica de la mezcla binaria y en 3 la de la emulsión lipídica.

Discusión

En la literatura se encuentran varios estudios que analizan mediante encuestas las prácticas de prescripción de NP neonatal^{8,10,20-23}. Sin embargo son prácticamente inexistentes los estudios que analizan las prácticas de preparación en pediatría y neonatología^{9,24}. La encuesta es el método preferentemente utilizado en este tipo de estudios. Al igual que en otros anteriores^{8,10,21}, se envió por e-mail a los encuestados, un cuestionario de respuesta de opción múltiple en formato electrónico. La tasa de respuesta obtenida en el presente estudio (73,3%) puede considerarse de buena, por lo que los resultados obtenidos son, muy probablemente, representativos de la práctica de la preparación de NP neonatal en Portugal.

En la mayoría de los hospitales la NP neonatal se preparaba en servicios farmacéuticos, aunque en cerca de un cuarto de los casos se preparaba en la propia unidad. En la mayoría (61%) de los hospitales británicos e irlandeses con las unidades de neonatología, la NP se prepara en el hospital²³. Como era de esperar, la producción semanal de unidades de nutrición parenteral ha sido claramente mayor en hospitales de nivel III que en los de nivel II. En apenas un tercio de los hospitales se preparaba la NP todos los días y en la mayoría sólo los días laborales.

En mitad de los hospitales el farmacéutico o el enfermero recibían la prescripción en soporte digital y en otra mitad en soporte manuscrito. Esta proporción puede considerarse buena en comparación con el 9% de las unidades británicas e irlandesas que utilizaban la prescripción electrónica²³ o el 32,7% de las unidades norteamericanas⁴. Se ha descrito que la prescripción electrónica reduce el margen de error²⁵.

En la mayoría de los hospitales, el farmacéutico o el enfermero responsable de la preparación analizaban cada prescripción y verificaban la adecuación de la composición de la NP. Esto era posible ya que en la mayoría de los hospitales portugueses los responsables de la preparación de la NP tenían acceso a la historia clínica completa o a los resultados de las pruebas de laboratorio. Fueron relativamente frecuentes (14-41%) los problemas reportados por los preparadores en la interpretación de la prescripción, omisión o falta de inteligibilidad de la indicación clínica, las dosis de los componentes, el tipo de vía de administración, el peso del paciente, la identificación de médico y del paciente. Esta validación permitía identificar y resolver otros errores detectados, tales como dosis de nutrientes fuera de los límites establecidos, riesgos de incompatibilidad, volúmenes y velocidades de infusión incorrectos. Estos errores son similares a los reportados en el análisis de la situación norteamericana⁴.

En relación a los equipamientos, es importante resaltar que cerca del 30% de los encuestados desconocía la clasificación de las instalaciones en relación a la limpieza del aire en la sala de preparación y el 9% indicó que preparaban la NP en áreas de calidad inferior a la recomendada en las PIC/S¹⁶. Por el contrario, la mitad de los encuestados refirió preparar la NP en cámaras de bioseguridad clase IIA, lo que supera las recomendaciones de las PIC/S¹⁶. La mayoría comunicó que preparaba la NP manualmente y alrededor de un tercio utilizaba sistema semi-automáticos. En Estados Unidos la utilización de sistemas automatizados está más implantada siendo practicada en el 64% de las instituciones²⁶.

En los etiquetados, el peso del paciente utilizado para el cálculo de las dosis fue referido sólo en el 4,5% de los hospitales, porcentaje más bajo que el 15,4% encontrado en Estados Unidos²⁷. Al contrario, la inclusión de la composición cualitativa y cuantitativa de macro y micronutrientes en el etiquetado aparecía en el 90% de los hospitales portugueses y en solo el 26,1% de los norteamericanos²⁷.

Todos los hospitales portugueses preparaban las formulaciones binarias y la emulsión lipídica por separado, de acuerdo con el Consenso Nacional Portugués de prescripción de nutrición parenteral del recién nacido⁷. Un 63% de las organizaciones norteamericanas utilizaba esta modalidad de formulación, sin especificar el grupo etario a que se destinaban (adultos, pediatría o neonatología)²⁷.

El presente estudio permitió identificar como claro punto débil en la preparación de NP neonatal en Portugal los sistemas de garantía de calidad del producto final. A fecha del estudio, no se utilizaba ninguno de los sistemas descritos en la literatura para confirmación de la composición cualitativa o cuantitativa de las mezclas: gravimetría, refractometría y análisis química. La práctica del control microbiológico de las preparaciones fue muy variada, pero en general deficitaria, ya que el 30% y 65% de los hospitales no se realizaba ningún tipo de control microbiológico mezcla binaria y a la emulsión lipídica, respectivamente, cuando se sabe que ésta última constituye un excelente medio de crecimiento para hongos y bacterias.

En cuanto a las condiciones de conservación, la estabilidad atribuida a las mezclas binarias ha sido mayoritariamente de 72 horas cuando se conservaban entre 2 y 8 °C. No se encontraron diferencias en los plazos de validez atribuidos a las mezclas binarias, enriquecidas o no con vitaminas y oligoelementos, al contrario de lo descrito en otros estudios²⁶. Sorprendentemente, el 20% y el 10% indicaron que no protegían de la luz la mezcla binaria y la emulsión lipídica, respectivamente, a pesar de los efectos destructivos de la luz sobre algunos de los componentes de la NP y de la peroxidación de los lípidos con riesgo de lesión celular, especialmente en recién nacidos¹².

Aproximadamente un 60% refirió que utilizaban filtros esterilizantes (diámetro de poro de 0,1 a 0,22 µm) acoplados a los sistemas de administración de la mezcla binaria, en comparación con el 86,9% que los utilizaban en 2000 en Estados Unidos²⁷. En cuanto a la emulsión lipídica, solo el 19% colocaba filtros de 1,2 µm, comparados con el 85,9% de los norteamericanos que lo hacía²⁷. Un 24% de los hospitales portugueses utilizaba filtros no apropiados para la perfusión de lípidos (diámetro de poro inferior a 1 µm).

Al no existir un consenso portugués de preparación de la NP neonatal, no se puede hablar de un verdadero cumplimiento o incumplimiento de recomendaciones oficiales. Sin embargo, en el presente estudio se utilizó como referencia el Consenso Español 2008¹² que incluye especificaciones para neonatología y por ser ambos países próximos geográficamente, pero también socioeconómica y culturalmente, con sistemas de salud públicos bastante similares. Esta comparación encontró una gran variabilidad en cuanto a la concordancia con las recomendaciones del Consenso Español 2008¹², oscilando entre el 39% al 82%, siendo menor la concordancia cuando la NP era preparada fuera de los servicios farmacéuticos. Sin embargo, en la mayoría de los

critérios, a prática portuguesa está próxima a las recomendaciones españolas. Este análisis también permitió identificar los puntos débiles a mejorar en Portugal. Se ha visto que el control de calidad de las NP acabadas es deficiente, por lo que se deposita toda la responsabilidad del producto final en un proceso de producción que deberá ser impecable. Además de esto, se encontraron en algunos hospitales condiciones precarias de conservación del producto acabado y la utilización insuficiente (y a veces inapropiada) de sistemas de filtro para la administración.

Es de resaltar que cuando este estudio fue realizado todavía no había comercializadas en Portugal bolsas estándar de NP neonatal, motivo por el que todas las unidades portuguesas prescribían NP individualizada.

Conclusión

Este es un de los pocos estudios que han evaluado la práctica nacional de la preparación de NP neonatal, proporcionando un buen panorama de esta práctica en Portugal. En su mayoría, la preparación de NP se hace siguiendo las recomendaciones internacionales y en concordancia con el Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008. Aun así, se ha podido identificar como puntos débiles de esta práctica, la escasez de sistemas automatizados de preparación, el déficit de procesos de control del producto acabado, y la subutilización o utilización inadecuada de sistemas de filtro en la administración. La gran variabilidad en las prácticas de preparación de la NP neonatal en Portugal realza la necesidad de elaboración de normas orientadoras nacionales y los posibles beneficios esperables de un consenso nacional.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración a los farmacéuticos y enfermeros responsables de la preparación de la NP neonatal de los hospitales: Centro Hospitalar de São João, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Hospital Central de Crianças Maria Pia, Hospital Central do Funchal, Hospital CUF Descobertas, Hospital da Luz, Hospital da Senhora da Oliveira de Guimarães, Hospital de Dona Estefânia, Hospital de Faro, Hospital de S. Francisco Xavier, Hospital de São Marcos, Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, Hospital do Espírito Santo de Évora, Hospital Dr. Fernando da Fonseca, Hospital Garcia de Orta, Hospital Geral de Santo António, Hospital Pediátrico de Coimbra, Hospital Pedro Hispano de Matosinhos, Hospital Reynaldo dos Santos de Vila Franca de Xira, Maternidade Bissaya Barreto, Maternidade Dr. Alfredo da Costa,

Maternidade Dr. Daniel Matos, y Maternidade Júlio Dinis.

Referencias

1. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, Nye J, Vohr BR. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009 May; 123 (5): 1337-43.
2. Weisglas-Kuperus N, Hille ET, Duivenvoorden HJ, Finken MJ, Wit JM, van Buuren S, van Goudoever JB, Verloove-Vanhorick SP. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 May; 94 (3): F196-200.
3. Sacks GS. Safety surrounding parenteral nutrition systems. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 Mar; 36 (Supl. 2): 20S-2S.
4. Boullata JI. Overview of the parenteral nutrition use process. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 Mar; 36 (Supl. 2): 10S-3S.
5. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, Seres D, Guenter P. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004 Nov-Dec; 28 (6): S39-70.
6. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S Guide PE 010-3: Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2008. Available from: http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf.
7. Pereira-da-Silva L, Castela J, Malheiro L, Nona M, Macedo I, Rocha G. Nutrição parentérica no recém-nascido: 1.a revisão do consenso nacional, 2008. *Acta Pediatr Port* 2008; 39: 125-34.
8. Neves A, Pereira-da-Silva L, Fernandez-Llimos F. Práticas de prescrição de nutrição parenteral neonatal em Portugal. *An Pediatr (Barc)* 2013 Jul 3; 80 (2): 98-105.
9. Porcelli P. A survey of neonatal parenteral nutrition design practices in North Carolina. *J Perinatol* 2004 Mar; 24 (3): 137-42.
10. Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. A systematic review of practice surveys on parenteral nutrition for preterm infants. *J Nutr* 2013 Dec; 143 (12): 2061S-5S.
11. Hung JC, Anderson MM. Mayo Clinic approaches to meet United States Pharmacopeia <797> requirements for facility design and environmental controls of nuclear pharmacy. *J Nucl Med* 2009 Jan; 50 (1): 156-64.
12. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Pilar GM, Martínez Tutor MJ, Piñeiro Corrales G, Rodríguez Penín I, Vázquez Polo A. Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008. 2008 7-feb-2014]. Available from: <http://www.senpe.com/GRUPOS/farmacia/Consenso-Preparacion2008.pdf>.
13. Comissão Nacional de Saúde Materna e Neonatal. Organização perinatal nacional: Programa Nacional de Saúde Materna e Neonatal. Lisboa: Ministério da Saúde; 2006. Available from: <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/3B954880-DAE9-4D5B-BD5E-E80350EC8239/0/orgperinatal.pdf>.
14. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho: Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, (2004).
15. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual de farmácia hospitalar. Lisboa: Ministério da Saúde; 2005.
16. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S Guide PE 009: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Geneva: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2013. Available from: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>.
17. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. American Society of Health System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2000 Jun 15; 57 (12): 1150-69.
18. The United States Pharmacopeia Convention. Chapter 797. Pharmaceutical compounding- Sterile preparations. In: The United States Pharmacopeia. Rockville, MD: USP; 2012.
19. ISO/DIS 14644-1. Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Geneva: International Organization for Standardization; 2013.
20. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: urgent need to modify practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008 Mar-Apr; 32 (2): 140-4.

21. Hans DM, Pylipow M, Long JD, Thureen PJ, Georgieff MK. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics* 2009 Jan; 123 (1): 51-7.
22. Lapillonne A, Fellous L, Mokthari M, Kermorvant-Duchemin E. Parenteral nutrition objectives for very low birth weight infants: results of a national survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 May; 48 (5): 618-26.
23. Hopewell J, Miletin J. Parenteral nutrition in very low birth weight infants in the United Kingdom and Ireland. *Ir Med J* 2012 Feb; 105 (2): 42-5.
24. Gomis Muñoz P, Fernández-Shaw C, Moreno Villares JM. Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes. *Farm Hosp* 2002; 26 (3): 163-70.
25. Porcelli PJ. Practice ordering guidance for neonatal parenteral nutrition. *J Perinatol* 2007 Apr; 27 (4): 220-4.
26. Boullata JJ, Guenter P, Mirtallo JM. A parenteral nutrition use survey with gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013 Mar; 37 (2): 212-22.
27. O'Neal BC, Schneider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. Compliance with safe practices for preparing parenteral nutrition formulations. *Am J Health Syst Pharm* 2002 Feb 1; 59 (3): 264-9.



Original / *Nutrición parenteral*

Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional

A. M. Menéndez^{1,2}, S. S. Farías³, R. Servant³, Y. Morisio³, Y. Mischia³, S. Simon¹, A. R. Weisstaub⁴ y M. L. Pita Martín de Portela^{2,4}

¹Carrera de Farmacia, Universidad de Belgrano. ²Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición. Buenos Aires. ³Gerencia de Química. CNEA, San Martín. Pcia. de Buenos Aires. ⁴Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Introducción: aluminio (Al) es un elemento tóxico que puede ser contaminante de productos farmacéuticos utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral (NP).

Objetivos: 1) determinar la concentración de Al en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de NP; 2) comparar las cantidades detectadas con los límites de la regulación internacional (FDA); 3) calcular la cantidad de Al administrada en fórmulas habituales de NP para neonatos, niños y adultos.

Materiales y métodos: El Aluminio fue determinado por Espectroscopía de Emisión Atómica-Plasma-Inductivo de Argón (Perkin Elmer 5100 DV) en 44 productos comerciales, de diferentes laboratorios y lotes, correspondientes a 16 componentes individuales: dextrosa; aminoácidos para adultos y pediátricos; lípidos; cloruro de potasio; cloruro de sodio, sulfato de magnesio; fosfato de sodio; gluconato de calcio; glicerofosfato de sodio; sulfato de zinc; elementos multitraza; agua estéril en ampollas y de gran volumen.

Resultados: Todos los componentes de gran volumen, excepto el agua, contenían entre 249 y 1.580 µg/L, superando entre 4 y 180 veces más que los niveles establecidos por la FDA (25 µg/L). Los componentes de pequeño volumen contenían entre 85 y 4.909 µg/L, no declarados en los rótulos.

Conclusiones: 1) La mayor cantidad de aluminio se encontró en el gluconato de calcio, fosfato de sodio y elementos multitraza. 2) Las mezclas de uso habitual para NP presentan niveles de Al mayores al límite de FDA. Los componentes que aportan mayor cantidad de aluminio en las mezclas de NP para adultos son: glucosa, aminoácidos y lípidos, pero en las de neonatos, el mayor aporte proviene de la dextrosa y gluconato de calcio. 3) En las

ALUMINUM CONTENT IN INDIVIDUAL COMPONENTS, USED TO PREPARE ADULT TOTAL PARENTERAL NUTRITION MIXTURES IN ARGENTINE, AND IN COMPARISON WITH INTERNATIONAL REGULATION

Abstract

Introduction: Aluminum (Al) is a toxic element which may contaminate pharmaceutical products used as individual components to prepare total parenteral nutrition mixtures (TPN).

Objectives: 1) to determine Al levels in the individual components used to prepare TPN mixtures; 2) to compare detected Al levels with those imposed by international regulations (FDA); 3) to calculate the total amount of Al administered to adult and children receiving those typical TPN mixtures.

Methods: Al was determined by Inductively Coupled Plasma- Atomic Emission Spectrometry (ICP-OES) (Perkin Elmer OPTIMA 5100 DV) in 44 individual products, from different labs and lots, belonging to 16 components available in Argentina: dextrose and amino acids for adult formulas and for pediatric formulas; lipids; potassium chloride; sodium chloride, magnesium sulfate; sodium phosphate; calcium gluconate; sodium glycerophosphate, zinc sulfate; multitrace elements; steril water (ampoules and great volume presentations).

Results: Al levels were detected in 43 of the 44 the studied components, except sterile water. The components of large volume presented between 249 y 1,580 µg Al/L, between 4 and 180 times FDA established levels (25 µg Al/L). Small volume components presented Al levels between 85 y 4,909 µg/L, not declared in labels.

Conclusions: The highest amounts of Al were detected in calcium gluconate, sodium phosphate and multitrace elements. 2) Usually prescribed TPN mixtures would have higher Al levels than those accepted by FDA regulation; 3) The highest aluminum concentration was provided by dextrose, amino acids and lipids in adult TPN mixtures. In neonate TPN mixtures, Al highest amounts were provided by dextrose and calcium gluconate. The calculated concentration of Al in TPN mixtures was higher than those stipulated by international regula-

Correspondencia: María Luz Pita Martín de Portela
E-mail: mportela@ffyub.uba.ar

Recibido: 4-II-2014.

1.ª Revisión: 27-II-2014.

Aceptado: 3-IV-2014.

mezclas de NP para neonatos, niños y adultos la cantidad de aluminio administrado por kg de peso supera la recomendación de FDA (5 µg/kg de peso /día). Los productos comerciales deberían declarar el contenido de Al para no comprometer la evolución de los pacientes graves.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1380-1387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7320

Palabras clave: Aluminio. Componentes individuales para nutrición parenteral. Mezclas de nutrición parenteral. Legislación internacional. Legislación argentina.

Introducción

Los componentes individuales utilizados en la elaboración de mezclas para Nutrición Parenteral (NP) pueden contener minerales contaminantes que comprometan la evolución del paciente crítico^{1,2}. Su presencia depende de la naturaleza del elemento, su abundancia y disponibilidad en el medio, el estado atómico/específico y las condiciones fisicoquímicas de la mezcla. Esa contaminación puede presentarse con cierta frecuencia en los componentes individuales que provee la industria farmacéutica y las cantidades presentes varían según el tipo de fabricante, envase, componente analizado, lote, fecha de vencimiento^{3,4}.

El aluminio (Al) es el metal más abundante en la corteza terrestre y se encuentra extensamente distribuido, por lo cual es un contaminante bastante común en los procesos de elaboración de alimentos, medicamentos, drogas de síntesis, solución de lactato de sodio para diálisis y hemodiálisis y productos farmacéuticos utilizados como componentes individuales para preparar mezclas de NP^{5,6}.

Las diversas fuentes de contaminación con Al en la industria farmacéutica pueden provenir de impurezas naturalmente presentes en las materias primas, fundamentalmente en sales de magnesio y calcio, en envases de polietileno, polipropileno y material de vidrio, entre otros. Esta contaminación es muy difícil de evitar y controlar por parte de la industria farmacéutica durante los procesos de elaboración y fabricación de sus productos comerciales².

El Al es un metal peligroso para el hombre, por su carácter acumulativo, responsable de su toxicidad bioquímica y, las farmacopeas, indican el uso de técnicas espectroscópicas para su determinación^{7,9}. Los primeros casos de toxicidad de Al se evidenciaron en pacientes con enfermedad renal que recibían fluidos para diálisis conteniendo un exceso de Al. Los síntomas que presentaban eran neurológicos (encefalopatía), hepáticos, renales y trastornos óseos^{10,11}.

El mecanismo de acción de la toxicidad del Al no se conoce exactamente, pero se sabe que compite, en los sistemas biológicos, con los cationes, fundamentalmente con el magnesio⁹. Se une a la transferrina y al citrato en la sangre⁸, afecta los sistemas de los segundos mensajeros para el calcio y se une irreversiblemente a componentes nucleares^{6,13-16}.

tion (5 µg Al/kg (body weight)/ d). It would be advisable for manufacturers to declare the content of aluminum in the label, with the aim of avoiding toxicities which would compromise the critical patients' evolution.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1380-1387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7320

Key words: Aluminum. Individual products for parenteral nutrition. Parenteral nutrition mixtures. International regulations (FDA). Argentine legislation.

La Food and Drug Administration (FDA), (EE UU), en base al conocimiento de que el Al puede alcanzar niveles tóxicos con la administración de la NP prolongada, realizó una propuesta, que ASPEN publicó en 1991, para regular la cantidad de Al en las soluciones parenterales¹⁷. Sin embargo, pasaron 10 años hasta que en el año 2000, se publicó la regulación¹⁸ que se efectivizó en julio del 2004¹⁹. Ese documento establece que las soluciones parenterales de gran volumen deben contener menos de 25 µg Al/L.

Los neonatos prematuros constituyen un grupo que está particularmente en riesgo por su inmadurez renal y porque necesitan grandes cantidades de soluciones de calcio y fosfato, que son los productos que presentan mayor nivel de contaminación¹⁸.

Los trabajos de investigación indican que pacientes con función renal disminuida, incluyendo los neonatos prematuros, que reciben nutrición parenteral con cantidades mayores de 4 o 5 µg/Al/kg peso corporal /día presentan alteraciones óseas y del sistema nervioso central por acumulación de Al²⁰, aunque el depósito en diversos tejidos puede ocurrir aún con niveles menores¹⁹.

Sin embargo, en la mayoría de los países, entre ellos Argentina, no existe control ni legislación sobre límites máximos de Al en las soluciones intravenosas utilizadas para administrar medicamentos o en los componentes para preparar mezclas de NP.

Objetivos

- Determinar los niveles de contaminación con Al en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de NP en Argentina.
- Comparar las cantidades de Al determinadas en los componentes individuales y las calculadas en las mezclas de NP con los límites superiores fijados por la regulación internacional.
- Calcular la cantidad total potencial de Al administrada a prematuros, niños y adultos que deben recibir mezclas de NP por sus condiciones fisiopatológicas.

Materiales y métodos

Materiales

- *Productos comerciales estudiados:* se determinó Al en 44 productos comerciales, de diferentes la-

laboratorios farmacéuticos y diversos lotes, correspondientes a 16 componentes individuales disponibles en Argentina, utilizados como nutrientes para preparar NP. En la tabla I figura el número de muestras analizadas de cada producto.

Los envases de las soluciones de dextrosa 50% y agua estéril de gran volumen fueron de plástico. El resto de los envases de los productos fueron de vidrio.

- **Metodología de laboratorio:** En todos los casos las determinaciones se realizaron entre 1 y 2 años antes de la fecha de vencimiento. Las determinaciones de las 44 muestras fueron realizadas por triplicado, en la Gerencia de Química de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), mediante Espectroscopía de Emisión Atómica - Plasma Inductivo de Argón (ICP-OES). Se utilizó un equipo ICP-OES OPTIMA 5100 DV Perkin Elmer (EEUU), provisto de detector de estado sólido (Segmented Coupled Charge Device-SCCD), utilizable en un rango espectral de unos 250 nm (240-403 nm). Se utilizó para este estudio un nebulizador de flujo cruzado asociado a una cámara de expansión tipo Scott y un auto-muestreador tipo Perkin Elmer (EEUU) AS 90 Plus. La optimización y validación del método de determinación fue realizada según lineamientos de la Norma ISO/ IEC 17025: 2005, que incluye la evaluación de la incertidumbre y la determinación de los siguientes parámetros: selectividad, linealidad, precisión (repetibilidad de cada analista y reproducibilidad intermedia), veracidad (expresada como sesgo), límites de detección y de cuantificación. El sesgo fue calculado usando material de referencia certificado de matriz NIST (SRM® 1643 e) (EEUU) y la precisión fue evaluada usando diluciones apropiadas de estándares CertiPUR® (Merck, Alemania) multielementales (que contenían Al y otros metales traza). Los límites de detección, de cuantificación y la comparación de los resultados con los valores certificados para Al figuran en la tabla II. Las muestras con materia orgánica fueron digeridas en un sistema a microondas de laboratorio (Milestone *mls* 120 MEGA, Italia), utilizando ácido nítrico (c); luego, se realizaron las diluciones adecuadas con agua ultrapura (Millipore, Barnstead (EEUU)).
- **Contenido total de Al de las mezclas de NP:** fue calculado en base a los resultados promedio del contenido de Al de los componentes individuales analizados y considerando la composición de fórmulas de prescripción habitual para pacientes adultos, pediátricos y prematuros (tabla III).

Tabla I
Productos comerciales analizados*

Componente	(n)	Lotes
Dextrosa 50%	4	114069036, 9393C11, 10030437
Aminoácidos 10%	3	9253A161
Aminoácidos 15%	3	16CLO149
Aminoácidos 10% Pediátricos	3	0101951, 4915
Lípidos 20%	2	033A181
Potasio cloruro (3 mEq/mL)	4	P10031, 97909
Sódio cloruro 20%	4	P9447, 98395, 0231933
Magnesio sulfato 25%	3	P9880, 88060
Fosfato de sodio	3	01A/930
Calcio gluconato 20%	4	L9366-1, 132-006
Glicerofosfato de sodio	3	19939
Zinc sulfato, 1 mg/ml	2	95073
Manganeso Sulfato	1	29895
Elementos multitraza (9)	1	9485C33
Agua estéril ampollas	2	9393C11
Agua estéril, envase x 500 mL	2	9101942
Total productos estudiados	44	

*Laboratorios estudiados: Rivero, BBraun, Surar-Pharma, Norgreen, Larian-Veinfar, FADA, Drawer, Fresenius.

Resultados

Las concentraciones de Al, expresadas en $\mu\text{g/L}$, se observan en las tablas IV a) y IV b) para los componentes estudiados de gran y pequeño volumen, respectivamente.

Todos los componentes analizados de gran volumen, excepto el agua estéril, contenían cantidades de Al en un rango de 249 y 1.580 $\mu\text{g/L}$, cifras de 10 a 63 veces mayores que los límites máximos establecidos por FDA para soluciones parenterales de gran volumen (25 $\mu\text{g/L}$)¹⁸. Los componentes de pequeño volumen analizados, contenían cantidades en un rango de 85 y 4909 $\mu\text{g/L}$, sin estar declarados en las etiquetas, como lo fija la FDA¹⁸.

Con los valores promedio de los resultados obtenidos se calculó la concentración total de Al aportado por mezclas preparadas según las fórmulas de NP de prescripción habitual en Argentina. Las cifras de Al aportado por las mezclas preparadas, expresadas en $\mu\text{g Al/día}$, serían: para neonatos de 63; para niños 342 y para adultos 1.285.

Si consideramos las mezclas de NP administradas como soluciones de gran volumen, los valores de Al expresados en $\mu\text{g/L}$, serían 14 a 26 veces mayores que el límite fijado por la FDA (fig. 1).

Además, con los datos obtenidos se calculó la cantidad de Al por kg de peso y por día que recibirían los pa-

Tabla II
Límites de cuantificación, de detección y sesgo para aluminio

Elemento	Longitud de onda (mm)	Límite de cuantificación ($\mu\text{g/mL}$)	Límite de detección ($\mu\text{g/mL}$)	Sesgo (%)
Aluminio	394.401	0,020	0,006	0,9

Tabla III
Composición promedio de las mezclas de NP de prescripción habitual

Grupo etáreo	Neonatos [#]	Niños*	Adultos
<i>Nutrientes</i>	<i>Cantidad</i>		
Dextrosa 50% (g)	10-14	70-83	300
Aminoácidos (g)	2,0-3,5 Pediátricos	15 Pediátricos	60 Adultos
Lípidos al 20% (g)	1,0-3,0	10-15	60
Potasio (Cloruro) (mEq)	1,46	15	60
Sodio (Cloruro) (mEq)	2,25	14-18	60
Magnesio (Sulfato) (mEq)	0,6	3-5	7
Fósforo (Fosfato de sodio o potasio) (mEq)	1,92	10-20	45-54
Calcio (Gluconato) (mEq)	1,92	4,6	4,6
Glicerofosfato de sodio (Mmol)	1-1,5	10-15	10-20
Zinc (mg) (Sulfato)	0,36	3-4	5
Cobre (mg) (Sulfato)	0,024	0,5	0,5
Manganeso (µg) (Sulfato)	1,2	10	80
Cromo (µg) (Cloruro)	1,2	2	4
Selenio (µg) (Acido selenioso)	1,2	10	40
Molibdeno (µg) (Molibdato de amonio)	-	-	50
Vitaminas (mL)	1,2 Pediátrico	5 Pediátrica	5 Adultos
Agua estéril csp volumen final (mL)	70-120	1000-1200	1500-2500

*Fórmula promedio calculada para un niño de 10 kg; [#]Fórmula promedio calculada para un neonato de 1.200 g.

Tabla IV A

Valores promedio de aluminio en los componentes de gran volumen estudiados y rangos (entre paréntesis)

Componente (Volumen del envase)	Aluminio (µg/L)
Dextrosa 50% (500 mL)	1.100 (249-1.410)
Aminoácidos 10% (500 mL)	570 (490-610)
Aminoácidos 15% (500 mL)	570 (352-872)
Aminoácidos 10% Pediátricos (500 mL)	532 (328-735)
Lípidos 20% (500 mL)	890 (370-1.580)
Agua estéril (500 mL)	0

Tabla IV B

Valores promedio de aluminio en los componentes de pequeño volumen estudiados y rangos (entre paréntesis)

Componente (Volumen del envase)	Aluminio (µg/L)
Potasio cloruro, 3 mEq/mL (amp x 5 mL)	140 (120-165)
Sodio cloruro 20% (amp. x 10 mL)	130 (120-220)
Magnesio sulfato 25% (amp x 5 mL)	110 (85-130)
Fosfato de sodio (Frasco amp. x 10 mL)	4.460 (4.638-4.809)
Glicerofosfato de sodio (Frasco amp. x 20 mL)	3.870 (2.860-4.909)
Calcio gluconato 20% (amp. x 10 mL)	4.000 (3.100-4.200)
Zinc sulfato, 1mg/ml (amp. x 10 mL)	1.150 (1.120-1.175)
Manganeso Sulfato (amp. x 10 mL)	1.060
Elementos multitraza (9 elementos) Fco. amp. x 10 mL	4.250

cientes neonatos (peso promedio, 1,2 kg), niños (peso promedio, 10 kg) y adultos (peso promedio, 60 kg) a los cuales se les administra NP. Los resultados revelan que la cantidad sería entre 4 y 10 veces mayor al valor

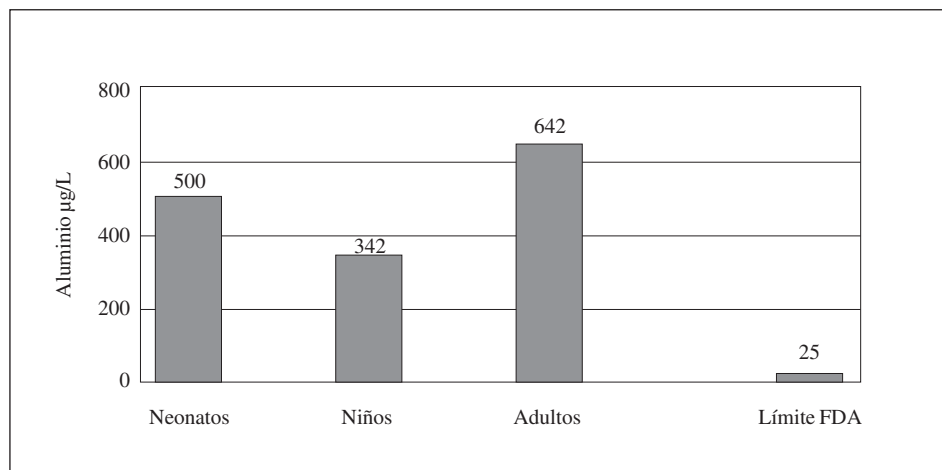


Fig. 1.—Al en mezclas de NP vs límite FDA (µg/L).

máximo recomendado por la FDA (5 µg Al/kg peso corporal/día) (fig. 2).

Discusión

Los resultados del presente trabajo evidenciaron valores elevados de Al en 43 de los 44 componentes analizados, en un rango de 85 a 4.900 µg Al/ L, variable según el laboratorio y el lote analizado.

El *Federal Register (EE UU)*¹⁸ considera soluciones parenterales de gran volumen a las de aminoácidos, dextrosa concentrada, emulsiones lipídicas, agua estéril para inyección, soluciones salinas y soluciones con electrolitos, pudiendo extenderse a otras no incluidas. Los resultados del presente estudio evidenciaron que, de las seis soluciones de gran volumen estudiadas, el agua estéril no presentó cantidades detectables de Al, pero cinco presentaron concentraciones superiores a 25 µg/L Al/L, límite máximo establecido por FDA (tabla

IV a). Las soluciones de dextrosa presentaron los valores más elevados y aportaron el mayor porcentaje del total del Al administrado diariamente, tanto en las fórmulas para adultos como en las de pediatría y para neonatos (42 a 51%) (fig. 3). Las emulsiones lipídicas contribuyeron con cantidades mayores en las fórmulas de adultos (21%) que en las de pediatría y neonatología (13 y 8,5%, respectivamente), mientras que el porcentaje de Al de los aminoácidos representó el 20-23% del total de la fórmula, en todos los grupos.

El *Federal Register (EE UU)* también indica que las soluciones parenterales de pequeño volumen deben colocar en la etiqueta el contenido máximo de Al a la fecha de vencimiento¹⁸. Esas soluciones incluyen sales de calcio (gluconato, cloruro), sales de potasio (acetato, cloruro, fosfatos), sales de sodio (acetato, lactato y fosfato), sales de magnesio (sulfato), soluciones múltiples de electrolitos, multivitaminas de uso IV, elementos traza y vitaminas en dosis individuales. Todas estas soluciones deben decir: *WARNING: este producto con-*

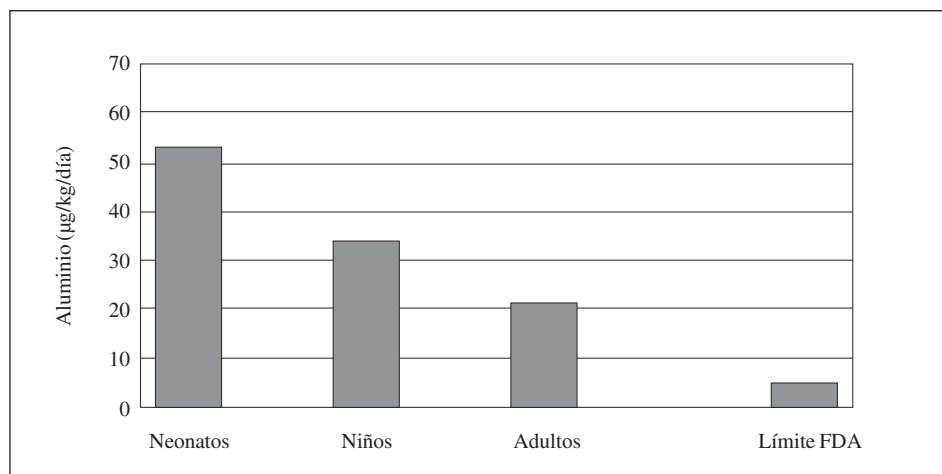


Fig. 2.—Aluminio administrado en mezclas de NP por kg de peso corporal (µg/kg/día).

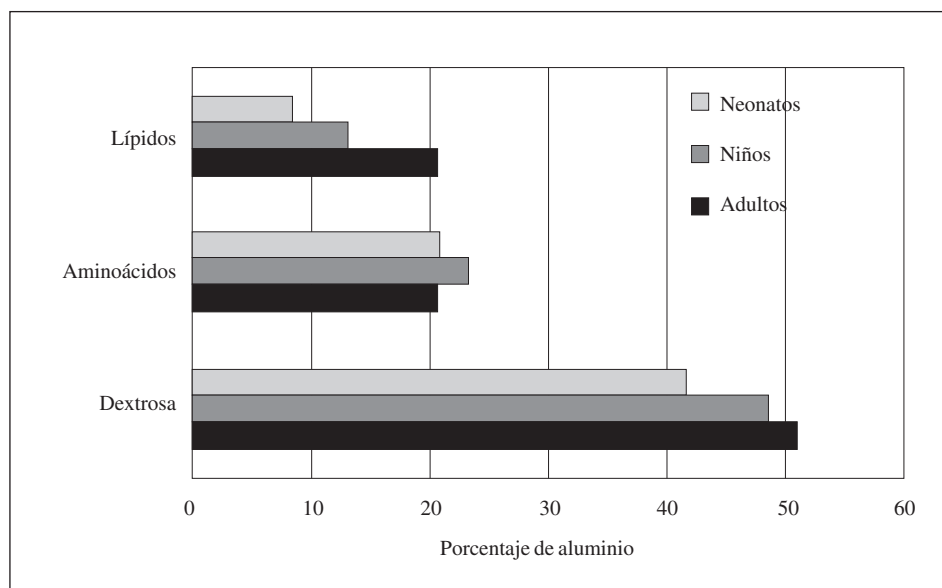


Fig. 3.—Porcentaje de aluminio aportado por los componentes de gran volumen en la NP.

tiene aluminio que puede ser tóxico¹⁹. Sin embargo, esta recomendación no es obligatoria en las soluciones comercializadas en Argentina.

Los resultados de este estudio muestran que, en las soluciones de pequeño volumen, se encontraron cantidades de Al superiores a 4.000 µg/L en el gluconato de calcio, glicerofosfato y fosfato de sodio y en los elementos multitraza (tabla IV b). La concentración de Al del gluconato de calcio representó el 29% del total en las fórmulas para neonatología, debido al volumen que es necesario utilizar para cubrir las necesidades de calcio del neonato, mientras que en las de pediatría y adultos solo representó el 12% y 3% respectivamente (fig. 4).

Nuestros resultados concuerdan con los de algunos trabajos publicados por otros autores que muestran niveles muy variables de Al en la mayoría de los componentes individuales utilizados para preparar las mezclas de NP, así como en las mezclas preparadas (tabla V).

Pluhator y cols.² estudiaron, en 1999, los niveles de Al en 8 componentes individuales para preparar las mezclas de NP y su contribución en una fórmula para adultos típica de su institución (Alberta, Canadá). La metodología utilizada fue Espectroscopía de Emisión Atómica-Plasma Inductivo (ICP-OES), similar a la del presente trabajo, pero sin someter a digestión las muestras conteniendo materia orgánica. Por ello, sólo informan los resultados referentes a las soluciones de aminoácidos y refieren que no se pudieron analizar las de dextrosa por la dilución que hubiese sido necesaria para eliminar la interferencia de materia orgánica. En cuanto a las soluciones de pequeño volumen, encuentran que el cloruro de sodio, el cloruro de potasio, el sulfato de magnesio y los elementos multitraza contribuyen cada uno en menos de 10% del Al total de la NP, mientras que el gluconato de calcio representa entre 60 y 80% del Al total de la fórmula (fig. 4).

Advenier y cols.¹¹, en Francia, analizaron el contenido de aluminio en varios componentes individuales para preparar las mezclas de NP entre 1990 y 2003, utilizando espectrometría de absorción atómica con horno de grafito. Encontraron, una disminución en los niveles de Al en las soluciones de aminoácidos de 1 laboratorio

(138, 79 y 35 µg Al/L, en los años 1990, 1995 y 2003, respectivamente). En el caso del gluconato de calcio también encontraron disminución en los niveles de Al (de 1.231 a 688 µg/L), aunque en todos los casos el contenido de Al del gluconato de calcio representó un porcentaje elevado del Al total de las mezclas de NP de pediatría en una fórmula típica de su institución (fig. 4). En el caso de las soluciones de lípidos y de aminoácidos, de algunos laboratorios, encontraron niveles superiores a los máximos de la FDA. Estos autores encuentran que el Al administrado a los 10 pacientes estudiados, µg Al/kg peso corporal/día, en un caso es inferior a la cifra recomendada por ASPEN de 5 µg Al/kg peso corporal/ día, oscilando en los 9 restantes entre 3,5 y 10,7 µg Al/kg peso corporal/ día. Sin embargo, si se realiza el cálculo en función del peso de los pacientes y del volumen de NP administrado los niveles de aluminio oscilan entre 29 y 285 µg Al/L, cantidades superiores en todos los casos a la recomendación de FDA (EE UU) para soluciones de gran volumen.

Oliveira y cols., en 2010²², encontraron cantidades superiores a los 25 µg Al/L en las soluciones de gran volumen de aminoácidos y lípidos. En las soluciones de pequeño volumen hallan los mayores niveles en el gluconato de calcio (19.400 ± 210 µg/L) y en los elementos multitraza (2.065 µg/L). Además, estos autores encontraron en 44 de 45 mezclas de NP analizadas cantidades entre 53-1.900 µg Al/L, que se incrementan al medir el contenido de aluminio en los envases plásticos utilizados para la preparación y administración de las mezclas de NP al paciente.

Por otra parte, Poole RL y cols.²³ analizaron en EEUU, en 2011, 33 productos de 6 laboratorios farmacéuticos que declaraban en el rótulo el Al, de acuerdo a la reglamentación vigente en ese país a partir de 2004. Estos autores determinan las concentraciones de aluminio por Espectroscopía de Emisión Atómica-Plasma Inductivo (ICP-OES) encontrando valores significativamente menores a las informadas en los rótulos, postulando que los valores declarados en el rótulo podrían representar el contenido de aluminio extrapolado por el fabricante a la fecha de vencimiento producto. En este

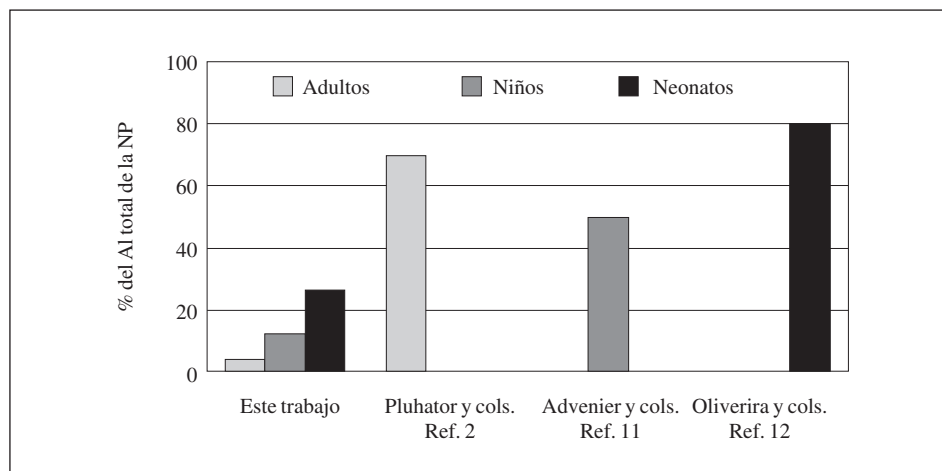


Fig. 4.—Porcentaje del total de Al aportado por el gluconato de Ca en NP.

Tabla V

Presencia de Al en componentes individuales de gran volumen utilizados para preparar las mezclas de NP estudiados por algunos autores en relación límite máximo establecido por FDA (25 µg/L)

<i>Componente gran volumen</i>	<i>Pluhator y cols. 1999 Ref. 2</i>	<i>Advenier y cols. 1990-1995 Ref. 11</i>	<i>Advenier y cols. 2003 Ref. 11</i>	<i>De Oliveira y cols. Ref. 22</i>	<i>Presente trabajo</i>
Dextrosa	ND	<25 µg/L	<25 µg/L	<25 µg/L	>25 µg/L
Aminoácidos	>25 µg/L	Variable	variable	>25 µg/L	>25 µg/L
Lípidos 20%	ND	ND	>25 µg/L	variable	>25 µg/L
NPT	>25 µg/L NP típica		>25 µg/L En 8 NP	>25 µg/L en 44 de 45 NP	>25 µg/L

aspecto también se debe tener en cuenta que la metodología utilizada y los niveles de detección de las determinaciones deberían ser informados por el Laboratorio fabricante para interpretar y comparar correctamente los resultados.

La reducción de los altos niveles de Al, encontrados por todos los autores en el gluconato de calcio y en el fosfato de sodio, constituye un objetivo importante de los profesionales y un desafío para la industria farmacéutica. Es prioritario disminuir la contaminación de esas soluciones, utilizadas en cantidades elevadas en la elaboración de mezclas de NP para prematuros y niños, investigando medidas alternativas para reducir el aporte de Al en las mezclas de NP²⁴.

Los componentes individuales utilizados en la elaboración de mezclas para NP, en Argentina, no están obligados a declarar en las etiquetas la presencia de oligoelementos esenciales, salvo aquellos que los aportan específicamente, ni los elementos contaminantes que pueden ser tóxicos, como el Al. En consecuencia, la legislación nacional debería contemplar la declaración del contenido de elementos contaminantes en los productos comerciales utilizados en la preparación de las mezclas de NP. Sería recomendable que, hasta tanto exista una reglamentación al respecto, los laboratorios fabricantes y los profesionales farmacéuticos controlen periódicamente el contenido de los elementos contaminantes, ya que en el caso de los esenciales proporcionarían cantidades extra en relación a las prescritas, y en relación Al se podrían evitar problemas que comprometan la evolución de los pacientes graves.

Conclusiones

- Los resultados del presente trabajo evidenciaron valores elevados de Al en 43 de los 44 componentes analizados, en un rango que varió según el laboratorio y el lote analizado.
- El Al hallado en 5 de los 6 componentes estudiados de gran volumen, superó entre 10 y 63 veces el límite superior fijado por la FDA.

- Los 9 componentes estudiados de pequeño volumen contenían Al, no declarado en los rótulos de los envases.
- Las mayores cantidades de Al se encontraron en el gluconato de calcio, fosfato y glicerofosfato de sodio y en los elementos multitraza.
- Los componentes que aportan mayor cantidad de Al en las mezclas de NP para adultos son dextrosa, aminoácidos y lípidos. En las mezclas para neonatos, el mayor aporte proviene de la dextrosa y gluconato de calcio.
- En las mezclas de NP para neonatos, niños y adultos la cantidad de aluminio administrado por kg de peso por día representaría un nivel entre 21 y 53 veces mayor que lo recomendado por la FDA (5 µg/kg/día).
- Se debería contemplar en la legislación que los fabricantes declaren, en los productos comerciales, el contenido de Al, lo cual evitaría problemas que comprometan la evolución de los pacientes graves.

Referencias

1. Menéndez AM, Montemerlo H, Weisstaub AR, Alloatti S, Russi F, Guidoni ME, Casavola C, Piñeiro A y Pita Martín de Portela ML. Niveles plasmáticos y eritrocitarios de zinc y cobre en pacientes críticos con nutrición parenteral y su relación con el contenido de las fórmulas: estudio preliminar. *Nutrición Hospitalaria* 2005; 20 (9): 189-96.
2. Pluhator-Murton M y cols. Trace element contamination of Total Parenteral Nutrition. Contribution of Component Solutions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999; 23 (4): 222-7.
3. Perkiewicz M, Cosslett A, Muhlebach S and Dudrick SJ. Cap 6. Parenteral Nutrition. in Sobotka Lubos Basics in Clinical Nutrition. Third Edition. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN. 2004: 264-9.
4. Menéndez AM, Weisstaub AR, Montemerlo HJ, Rusi F, Guidoni ME, Piñeiro A, Pita Martín de Portela ML. Contenido de zinc y cobre en los componentes individuales de las mezclas para fórmulas pediátricas de nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 545-51.
5. Martin RB. The chemistry of aluminum as related to biology and medicine. *Clin Chem* 1986; 32: 1797-806.
6. Klein GL. Aluminum Contamination of Parenteral Nutrition solutions and its impact in the pediatric patient. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 302-7.
7. William G, Goodman JG and Horst R. Aluminum Administration in the Rat. Effects on Bone Formation and Relationship to

- Renal Osteomalacia. *The Journal of Clinical Investigation* 1984; 73: 171-81.
8. Ganrot PO. Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environmental health perspectives* 1986; 65: 363-441.
 9. Wilhelm M, Jager DE, Ohnesorge FK. Aluminium toxicokinetics. *Pharmacology & Toxicology* 1990; 66 (1): 4-9.
 10. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez Rodríguez P, Alonso M, Díaz López JB. Reducir la intoxicación aluminica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 1990; 10 (3): 120-5.
 11. Advenier E, Landry C, Colomb V, Cognon C, Pradeau D, Florent M, Goulet O, Ricour C and Coriol O. Aluminum Contamination of Parenteral Nutrition and aluminum loading in Children on long-term Parenteral Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2003, 36 (4): 448-53.
 12. Mac Donald and Martin, Aluminum ion in biological systems. *Trends in Biochemical Sciences* 1988; 13 (1): 15-9.
 13. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environ Sci. Processes Impacts* 2013; 15: 1807-16.
 14. Greger JL, Baier MJ. Excretion and retention of low or moderate levels of aluminum by human subjects. *Food and chemical toxicology* 1983; 21 (4): 473-7.
 15. Greger JL, Bula EN, Gum ET. Mineral metabolism of rats fed moderate levels of various aluminum compounds for short periods of time. *J Nutr* 1985; 115 (12): 1708-16.
 16. Greger J L. Aluminum Metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1993; 13: 43-63.
 17. ASCN / A.S.P.E.N Working group on standards for aluminum content of parenteral nutrition solutions. Parenteral drug products containing aluminum as an ingredient or a contaminant: response to food and drug administration notice of intent and request for information. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15: 194-8.
 18. U.S. Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. *Federal Register* 2000; 65 (17): 4103-11.
 19. Charney PJ. A.S.P.E.N. Statement on Aluminum in Parenteral Nutrition Solutions. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Aluminum Task Force. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 416-7.
 20. Bishop NJ, Morley R, Chir B y cols. Aluminum neurotoxicity in pre-term infants receiving intravenous feeding solutions. *N Engl J Med* 1997; 336: 1557-61.
 21. Norma IRAM 301:2005. Requisitos generales para la competencia de los Laboratorios de Ensayo y Calibración (equivalencia a la Norma ISO/IEC 17025:2005).
 22. De Oliveira SR, Bohrer D, García SC, do Nascimento PC and NoreMBERG S. Aluminum content in intravenous solutions for administration to neonates: role of product preparation and administration methods. *JPEN* 2010; 34 (3): 322-8.
 23. Poole RL, Kevin P, Pieroni, Shabnam Gaskari, Tessa K. Dixon, KT Park, John A. Kerner Jr. Aluminum in Pediatric Parenteral Nutrition Products: Measured Versus Labeled Content. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16 (2):92-7.
 24. Mirtallo JM. Aluminum contamination of parenteral nutrition fluids. *J Parenter Enteral Nutr. JPEN* 2010; 34 (3): 346-7.



Original / Investigación animal

Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas

C. Veciana Galindo¹, E. Cortés Castell², L. Torro Montell¹, E. Sirvent Segura¹, M. M. Rizo Baeza³ y V. Gil Guillén⁴

¹Laboratorio de Biotecnología y Proyectos. Biopartner S.L. ²Departamento Farmacología, Pediatría y Q. Orgánica. Universidad Miguel Hernández. ³Departamento de Enfermería y Nutrición. Universidad de Alicante. ⁴Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. España.

Resumen

El olivo constituye una fuente de compuestos bioactivos, tanto en su fruto, como en sus subproductos. Algunos de sus compuestos han mostrado beneficios para la salud, siendo objetivo de este trabajo la evaluación de la bioseguridad in vitro e in vivo de extractos de huesos de aceituna ricos en polifenoles.

Material y métodos: Se ha evaluado la citotoxicidad mediante adición de extracto de hueso de olivas disuelto en PBS(0-400 mg/l) a un cultivo de la línea celular THP1-XBlue-CD14 y evaluación de la viabilidad celular mediante la reacción de reducción de la resazurina por las células vivas. La bioseguridad se ha evaluado en pez cebra, incubando huevos fecundados en extracto de 0 a 100 mg/l durante 24 a 72 horas y midiendo los parámetros: a) letales (embriones muertos, huevos coagulados), b) subletales (movimientos espontáneos, pigmentación, edemas) y c) teratogénicos (malformaciones, retraso desarrollo).

Resultados: La citotoxicidad (efecto tóxico cuando viabilidad inferior al 75%) del extracto de huesos de oliva en la línea celular THP1-XBlue-CD14, está en concentraciones superiores a 50 mg/l de extracto (viabilidad 77,5%), calculando una LD50 (dosis de letalidad 50%) superior a 800 mg/l. La bioseguridad in vivo con los embriones de pez cebra expuestos a concentraciones de extracto de 0-100 mg/l mostró total viabilidad a 24, 48 y 72 horas post fecundación (hpf), no observándose mortalidad ni se apreciaron embriones con efectos subletales, teratogénicos, ni adelanto o retraso en la eclosión. Se puede concluir que el extracto de huesos de olivas es altamente bioseguro hasta al menos concentraciones de 100 mg/l.

(Nutr Hosp. 2014;29:1388-1393)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7141

Palabras clave: *Compuestos bioactivos. Hueso aceituna. Bioseguridad. Citotoxicidad. Pez cebra.*

ASSESSMENT OF CYTOTOXICITY AND BIOSAFETY OF POLYPHENOLIC EXTRACTS FROM OLIVE PITS

Abstract

The olive tree is a source of bioactive compounds, both its fruit and its by-products. Some of its compounds have shown health benefits, being objective of this work the evaluation of biosafety in-vitro and in vivo of extracts of olive stones rich in polyphenols.

Material and methods: He has been evaluated for cytotoxicity by addition of lyophilized extract dissolved in PBS(0-400 mg/l) to a culture of the cell line THP1-XBlue-CD14 and evaluation of cell viability by the reaction of reduction of resazurin by living cells. Biosecurity has been evaluated in zebrafish, incubating eggs fertilized in 0 to 100 mg/l extract for 24 to 72 hours and measuring parameters: a) lethal (dead embryos, coagulated eggs), b) sublethal (spontaneous movements, pigmentation, edemas) and c) teratogenic (malformations, retardation development).

Results: Cytotoxicity (toxic effect when less than 75% viability) extract bones of olive in the cell line THP1-XBlue-CD14, is in concentrations higher than 50 mg/l, calculating a LD50 (dose lethality 50) more than 800 mg/l. The biosafety of zebrafish embryos exposed to concentrations of extract from 0-100 mg/l showed total viability at 24, 48 and 72 hours post fertilization (hpf), not observed mortality or appreciated embryos with sublethal effects, teratogenic, or advancement or delay in hatching. It can be concluded that the bones of olive extract is highly biosecured until at least 100 mg/l concentrations.

(Nutr Hosp. 2014;29:1388-1393)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7141

Key words: *Bioactive compound. Olive bone. Biosecurity. Cytotoxicity. Zebrafish.*

Correspondencia: Ernesto Cortés Castell.
E-mail: ernesto.cortes@umh.es

Recibido: 14-I-2014.
1.ª Revisión: 9-II-2014.
Aceptado: 25-III-2014.

Introducción

Entre las sustancias presentes en algunos alimentos en los que se ha demostrado una característica adicional para la salud, con declaración de salud aprobadas (GRAS)¹ están: Fibra soluble, fitoesteroles, proteína de soja, ácidos grasos n-3, potasio, vitaminas antioxidante, folato, etc. Entre los compuestos que otorgan estas características funcionales a los alimentos se encuentran los compuestos fenólicos que han despertado gran interés debido a su poder antioxidante, que les dota de un efecto quimioprotector en seres humanos y les hace tener gran influencia en la estabilidad a la oxidación que presentan los alimentos.

Existen distintos nutrientes de gran relevancia para el desarrollo y mantenimiento de la función cognitiva, como los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (DHA) y compuestos antioxidantes, importantes para la formación y desarrollo de las neuronas y otras células del SNC, pero también para la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Diversos estudios han demostrado que la suplementación con estos nutrientes se asocia a una mejora de la función cognitiva, que se refleja en el proceso de aprendizaje o la memoria en niños o a una prevención del declive en personas de la tercera edad.

Estos hechos están produciendo un interés creciente por sustancias con capacidad neuroprotectora, que puedan contribuir a prevenir la incidencia de factores degenerativos desde la infancia y mitigar el impacto de enfermedades de carácter neurodegenerativo, que tienen un índice de prevalencia en aumento en la edad madura. Entre los mecanismos de acción para explicar la capacidad neuroprotectora de estas sustancias, se pueden citar la acción antiinflamatoria, la modulación de vías de señalización intracelular, la modulación de la expresión de proteínas, la inhibición de las vías apoptóticas o la acción antioxidante².

Los antioxidantes pueden anular los efectos perjudiciales de los radicales libres en las células³, y personas con dietas ricas en frutas y vegetales (alimentos ricos en polifenoles y antocianinas) tienen un riesgo más bajo de contraer cáncer, enfermedades cardíacas y algunas enfermedades neurológicas⁴. Sugiriéndose que estos compuestos pueden prevenir la degeneración macular⁵, la supresión de inmunidad debida a una nutrición pobre⁶, y neurodegeneración, que son causados por el estrés oxidativo⁷. También los antioxidantes han demostrado ser una protección efectiva y eficaz para prevenir el envejecimiento prematuro y enfermedades crónicas degenerativas, como hipertensión, artritis reumatoide, lupus, diabetes mellitus, arteriosclerosis, entre otras.

Los antioxidantes metabólicos y los que se obtienen con la alimentación, no son suficientes para la mayoría de las personas, por esa razón muchas compañías alimentarias y de nutracéuticos venden formulaciones de antioxidantes como suplementos dietéticos y estos son ampliamente consumidos en los países industrializa-

dos⁸. Estos suplementos pueden incluir químicos específicos antioxidantes, como el resveratrol (de las semillas de uva), *hidroxitirosol* procedente de la oliva, combinaciones de antioxidantes, como el "ACES" productos que contienen beta-caroteno (provitamina A), vitamina C, vitamina E y Selenio, o hierbas especiales que se sabe que contienen antioxidantes, como el té verde y el jiaogulan. Los niveles de vitaminas antioxidantes y minerales en la dieta son necesarios para la buena salud, pero hay considerables dudas sobre si los suplementos antioxidantes son beneficiosos y, en caso afirmativo, que antioxidantes lo son y en qué cantidades^{4,9,10}.

El olivo constituye una fuente natural de compuestos bioactivos, tanto de su fruto la oliva, el aceite o los subproductos de su procesado (huesos de oliva, hojas, etc). En las hojas se han aislado toda una serie de productos bioactivos mediante la extracción con hexano¹¹. Por ello se han realizado investigaciones encaminadas a la recuperación de antioxidantes en los efluentes acuosos durante el proceso de obtención del aceite de oliva^{12,13}, en los residuos sólidos¹⁴, pulpa¹⁵, hojas¹⁶ o madera de olivo¹⁷.

La evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un compuesto o mezcla de compuestos puede abordarse en distintas etapas complementarias: actividad teórica mediante pruebas químicas (por ejemplo índice teórico de polifenoles totales), biológico *in vitro* sobre modelos biológicos y actividad *in vivo* en animales y humanos tras la ingesta de los mismos. En este sentido, los estudios *in vitro* con cultivos celulares son una herramienta de diagnóstico de gran utilidad ya que es posible reproducir estados fisiológicos a escala de laboratorio, facilitando la manipulación y condiciones de ensayo, y permiten elucidar el mecanismo de acción y el efecto beneficioso tanto de sustancias puras como de alimentos ricos en compuestos bioactivos^{18,19}. En cuanto a los estudios *in vivo* con modelos animales se intenta reducir el número de animales y el uso de especies alternativas al ratón, en ese sentido, el uso del pez cebra ha sido utilizado como modelo alternativo en áreas como la agroalimentaria y farmacéutica, para investigar el efecto teratogénico, embriotóxico y genotóxico de muy diversas sustancias así como en estudios embriológicos y neurobiológicos entre otras áreas, debido a un alto grado de similitud genética con los vertebrados superiores, compartiendo un 70% de genes con los humanos, su fácil manejo y reproducción y sus grandes posibilidades de aplicación de las nuevas tecnologías de genómica y proteómica. Junto a estas ventajas su facilidad para obtener gametos y observar el desarrollo embrionario (durante las primeras 24 horas de desarrollo, los embriones son totalmente transparentes permitiendo observar el desarrollo de órganos internos a tiempo real, facilidad de manipulación en el empleo de técnicas genéticas, tiene la habilidad de absorber compuestos directamente desde el agua, producen puestas de embriones numerosas. Es por ello que se ha utilizado para evaluar la bioseguridad de compuestos, el análisis

sistemático de compuestos químicos con potencial terapéutico, identificándose nuevos genes y compuestos químicos que regulan la proliferación descontrolada de células²⁰.

Como objetivo del presente trabajo, se ha planteado evaluar la bioseguridad *in vitro* e *in vivo* de extractos de huesos de aceituna ricos en polifenoles, para posteriormente estudiar sus posibles propiedades beneficiosas y con ello revalorizar dicho subproducto de la aceituna.

Material y métodos

Las muestras evaluadas corresponden a extractos procedentes de huesos de aceituna y redisueltos en PBS a las diferentes concentraciones utilizadas para su evaluación.

Evaluación citotoxicidad

La citotoxicidad se ha evaluado usando la línea celular THP1-XBlue-CD14 (*invivogen*). Se han incubado 50.000 células/pocillo en placas multipocillo de 96 pocillo, con PBS (control) y las concentraciones de 10, 50, 100 y 200 mg/l del extracto de polifenoles en DMS, durante 24 horas a 37°C y 5% de CO₂. Trascurrido el período de incubación se evalúa la viabilidad celular mediante el ensayo colorimétrico con el reactivo AlamarBlue (*invitrogen*)²¹. Se mide la absorbancia a 570nm. El AlamarBlue® es un indicador de la viabilidad celular demostrado que utiliza el poder natural de la reducción de las células vivas para convertir resazurina a la molécula resorufin. El principio activo de AlamarBlue® (resazurina) es un compuesto no tóxico, la célula es permeable al colorante de color azul y no fluorescente de forma virtual. Al entrar en las células, se reduce la resazurina a resorufin, que produce un compuesto de color rojo. Las células viables convierten continuamente la resazurina a resorufin, generando así una medida cuantitativa de la viabilidad y citotoxicidad. Dada la relación directa entre absorbancia y viabilidad celular, el cálculo de la viabilidad se realiza respecto a las células control (sin tratamiento) mediante la fórmula: % viabilidad = (Abs muestra/ Abs control) x 100.

Evaluación bioseguridad

Se han testado las concentraciones de extracto con polifenoles a 1, 3, 10, 30 y 100 mg/l en agua con DMSO al 0,1%, más un grupo control (agua con DMSO al 0,1%) en embriones de pez cebra. Para la realización del ensayo, se utilizaron únicamente aquellos huevos fecundados que no presentaron ningún tipo de anomalía externa (asimetrías, vesículas, membrana estuviera dañada). Se transfirió un huevo/pocillo con pipeta Pas-

teur a una microplaca de 96 pocillos, de forma que los huevos no entraron en contacto con el aire y de modo que cada pocillo contuviera un único huevo en un volumen de 100 µl de las concentraciones de ensayo y del vehículo. Las placas se incubaron a 26 ± 1°C durante 24, 48 y 72 h. Tras cada periodo de incubación, se examinaron los huevos/embriones/larvas mediante un estereomicroscopio y se anotaron los resultados obtenidos según los criterios especificados a continuación: a) Parámetros letales, un embrión se considera muerto si presenta alguno de los parámetros: huevos coagulados que son opacos, desprendimiento de la cola, detección o no de ritmo cardiaco, formación de somitas (series longitudinales del mesodermo que por delaminación, fusión y migración se convierten en el esqueleto axial, la dermis y los músculos dorsales y la pared del cuerpo y las extremidades). b) Parámetros subletales, si aparecen: Movimientos espontáneos, cambios en la pigmentación, formación de edemas o formación de coágulos. Y c) Parámetros teratogénicos: malformaciones en órganos y estructuras; escoliosis, raquitismo o retardo generalizado del desarrollo.

Resultados

Evaluación citotoxicidad

Los resultados de toxicidad en función de la concentración aplicada sobre el modelo de la línea celular THP1-XBlue-CD14 están expresados en la tabla I, observándose que a 10 mg/l la viabilidad en los cultivos es superior incluso al control, con un efecto aparentemente protector, decayendo a 50 mg/l al 77,5%, y considerando efecto tóxico cuando la viabilidad es inferior al 75%, la concentración del extracto puede considerarse viable hasta aproximadamente los 100 mg/l en los que se obtiene un 74,6% de viabilidad.

Considerando una función exponencial (fig. 1), se puede tener un valor teórico aproximado de la LD50 (dosis que presenta una letalidad del 50%), resultando superior a 800 mg/l, superiores al rango de concentraciones seleccionado e incluso a la solubilidad acuosa del extracto.

Evaluación bioseguridad

Se ha analizado la bioseguridad y determinado la dosis máxima tolerada (MTD) del extracto mediante el uso del ensayo FET en embrión de pez cebra. Los embriones fueron expuestos hasta la concentración de 100 mg/l del extracto, no observándose ninguna mortalidad a los periodos de 24, 48 y 72 horas postfecundación (hpf) en ninguno de los 96 pocillos de cada concentración de extracto ni en la placa de los controles, obteniéndose en todos los casos un 100% de viabilidad. Tampoco aparecen, a ninguna concentración de las analizadas, embriones que hayan sufrido efectos suble-

Tabla I
Absorbancias obtenidas a distintas concentraciones del extracto y porcentaje de viabilidad de las células THP1-XBlue-CD14

Concentraciones extracto (mg/l)	Abs muestra	% Viabilidad	Citotoxicidad
0	0,71	100	control
10	0,82	115,5	viable
50	0,55	77,5	viable
100	0,53	74,6	tóxico
200	0,49	69,0	tóxico

Tóxico: Se considera efecto tóxico cuando la viabilidad celular es inferior al 75% Viable: Se considera efecto viable cuando la viabilidad celular es superior al 75%.

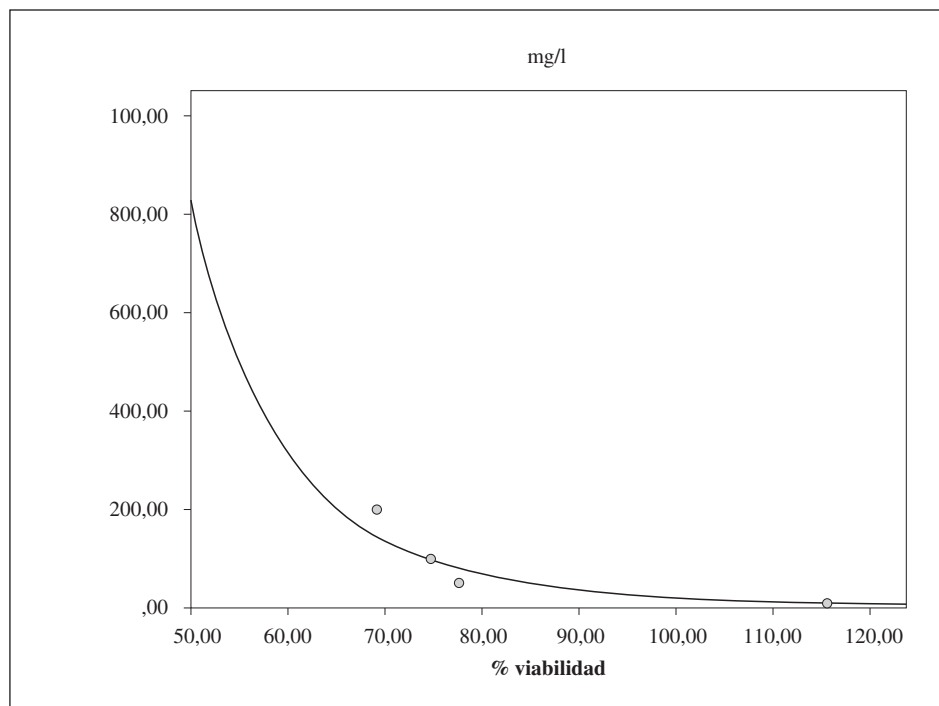


Fig. 1.—Cálculo de la LD50 (dosis que presenta una letalidad del 50%), a partir de la representación exponencial de la concentración de extracto utilizada (mg/l) y el porcentaje de viabilidad.

tales, como ausencia de movimiento espontáneo, despigmentación, formación de edemas, formación de coágulo, es decir no se observaron efectos tóxicos, ni efectos teratogénicos. Los ensayos FET por norma se realizan hasta un tiempo de 48 hpf, sin embargo, se ha implementado el estudio llevándolo hasta el tiempo de 72 h, debido a que en ese tiempo se produce el proceso denominado como decorionización del embrión, es decir, la ruptura del corion (membrana que rodea al embrión) para comenzar el proceso de estadio larvario, considerándose este parámetro como un marcador toxicológico adicional al estudio FET, no observándose tampoco ninguna modificación en la decorionización.

Un fenómeno importante para el estudio de toxicidad en el modelo del pez cebra es la capacidad que tiene un compuesto de acelerar o retrasar el proceso denominado como eclosión, es decir, la salida del embrión al exterior para convertirse en estadio larvario. No se

registró ningún retraso o adelanto en el tiempo post-fertilización para la eclosión con las concentraciones del extracto analizadas.

En resumen, los parámetros de concentración letal 50 (LC50), concentración mínima con efecto observado (LOEC) y concentración máxima sin efecto observado (NOEC), también denominada como máxima dosis tolerada (MTD), son superiores a 100 mg/l. Por lo que según el método de estudio realizado, se considera que el extracto es altamente bioseguro.

Discusión

El efecto de la alimentación en la salud se atribuye a la presencia de ciertos compuestos que ejercen una acción beneficiosa, los compuestos bioactivos. Dada la importancia de los compuestos bioactivos en los secto-

res de la alimentación y farmacéutico actualmente existe un gran interés en la identificación de nuevos compuestos bioactivos y/o en la identificación de nuevas propiedades de los mismos. Las propiedades bioactivas se analizan mediante la realización de ensayos específicos en función del efecto biológico de interés. Para ello, se dan varios niveles en la experimentación de dichos efectos biológicos, que en orden cronológico deben de efectuarse: in vitro, in vivo y ensayos clínicos.

Los polifenoles contenidos en los extractos procedentes del olivo presentan propiedades antioxidantes que hacen que sean candidatos para la investigación de enfermedades neurodegenerativas y reguladoras de la obesidad²². Además tienen otras actividades biológicas que le confieren importancia dentro de la "Dieta mediterránea"²³. Se ha demostrado, además de otros efectos beneficiosos, el poder protector de la ingesta de flavonoides, compuestas fenólicas contenidos en vinos, vegetales y frutas frente a la demencia²⁴. La mayoría de los estudios sobre los efectos de los polifenoles procedentes de extractos del olivo apuntan que su acción se debe a su capacidad antioxidante, causada por la capacidad de eliminar las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno implicadas en las enfermedades humanas²⁵.

Históricamente los modelos de ratones han sido los más utilizados para estudios de este tipo, sin embargo, el pez cebra (*Danio rerio*) se ha convertido recientemente en un foco de estudios neuroconductuales, ya que muestra neuropatologías y fenotipos conductuales que son cuantificables^{26,27} y ha sido recientemente propuesto como un paradigma experimental válido para estudio de la enfermedad de Alzheimer²⁸. El pez cebra es un modelo ideal para el estudio de enfermedades humanas debido a que presentan una serie de características que lo hacen único como modelo animal: ofrece un compromiso razonable entre complejidad fisiológica y el rendimiento al tener un genoma caracterizado completamente, y mostrar homología fisiológica significativa a los mamíferos, incluyendo los seres humanos²⁹, ya que el diseño y la conectividad en el centro de su sistema nervioso central (SNC) se correlaciona con la humana³⁰; presenta una ventaja en comparación con otros modelos animales, su dualidad larva-adulto y la disponibilidad de ambas formas que es beneficiosa y permite la investigación de un espectro más amplio de fenómenos neurodegenerativos relacionados en la ontogénesis; su desarrollo más rápido, en comparación con ratones, un corto tiempo de desarrollo hasta la madurez sexual (3 meses) y una alta tasa de reproducción (cientos de embriones por hembra en cada gestación y por semana), hace de ellos la elección ideal para modelar el desarrollo de fenómenos de neurodegeneración. Por otra parte, los modelos de roedores son caros de mantener y más difíciles de modificar genéticamente.

Los embriones son transparentes y desarrollados externamente, hechos que permiten la observación directa de la embriogénesis y el desarrollo del sistema nervioso central. Los embriones son también fácilmente susceptibles a métodos para manipular los genes y la

actividad de la proteína tales como la inyección de oligonucleótidos³¹, ARNm o cADN (transgenes), y para el cribado de bibliotecas de drogas están dispuestos en placas de microtitulación³².

Por otra parte, el desarrollo temprano del pez cebra tiene etapas importantes para analizar procesos y anomalías del sistema nervioso central, y ya en peces adultos, con toda la gama de funciones del cerebro adulto, tienen una ventaja significativa en el análisis de las funciones cerebrales complejas características de los vertebrados³³, y en los estudios de fenotipo conductual.

En efecto, el pez cebra expone muchos de los comportamientos de orden superior, incluyendo la memoria, respuestas condicionadas y comportamientos sociales como el aprender conductas³⁴. Todas estas propiedades hacen del pez cebra un modelo ideal para el estudio de enfermedades humanas, incluyendo trastornos del SNC³⁵ y modelo para el estudio de efectos de agentes bioactivos.

En el presente estudio, la citotoxicidad (efecto tóxico cuando viabilidad inferior al 75%) del extracto de huesos de oliva en la línea celular THP1-XBlue-CD14, está en concentraciones superiores a 50 mg/l de extracto (viabilidad 77,5%), calculando una LD50 (dosis de letalidad 50%) superior a 800 mg/l. La bioseguridad in vivo con los embriones de pez cebra expuestos a concentraciones de extracto de 0-100 mg/l mostró total viabilidad a 24, 48 y 72 horas post fecundación (hpf), no observándose mortalidad ni se apreciaron embriones con efectos subletales, teratógenos, ni adelanto o retraso en la eclosión. Según el *Test Guideline* de la OECD 212 (1998), *Ensayo de toxicidad a corto plazo en embriones de pez y alevines*, no sería preciso someter a ensayo con concentraciones superiores a 100 mg/l, ya que según la teoría binomial, cuando se usan 10 animales expuestos a esta concentración y no presentan mortalidad, existe un 99.9% de confianza de que la LC50 sea mayor de 100 mg/l, siendo esta dosis considerada como la concentración límite o umbral para ensayos de toxicidad en peces, siendo la utilizable en posteriores estudios del extracto de polifenoles en este modelo animal.

Alcanzar concentraciones de trabajo superiores a 100 mg/l del extracto producía problemas con la disolución del mismo en medio acuoso por lo que se trabajó con la dosis más alta para evaluar la toxicidad, la cual alcanzaba un equilibrio entre la capacidad de disolución del extracto y la concentración final de uso. Ya que según el TG 203 de la OECD (1998), las sustancias no deben someterse a ensayo a concentraciones superiores a su límite de solubilidad en el medio de ensayo.

En conclusión, el extracto de polifenoles de huesos de oliva es altamente bioseguro y puede suponer una fuente adecuada de polifenoles.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a Neuron BioServices: Proveedor de Servicios de Investigación,

por su colaboración en los ensayos realizados con el pez cebra.

Referencias

1. FAO. Etiquetado de los alimentos Textos completos. Codex Alimentarius. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. 1999. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/W8612S/W8612S00.htm>
2. Jordan E, Lovett DK, Monahan FJ, Callan J, Flynn B, O'Mara FP. Effect of refined coconut oil or copra meal on methane output and on intake and performance of beef heifers. *J Anim Sci* 2006; 84 (1): 162-70.
3. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82 (2): 291-5.
4. Bartlett H, Eperjesi F. Age-related macular degeneration and nutritional supplementation: a review of randomised controlled trials. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003; 23 (5): 383-99. PMID 12950886.
5. Wintergerst E, Maggini S, Hornig D. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006; 50 (2): 85-94. PMID 16373990.
6. Wang J, Wen L, Huang Y, Chen Y, Ku M. Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of gliamediated inflammation. *Curr Pharm Des* 2006; 12 (27): 3521-33. PMID 17017945.
7. Bleys J, Miller E, Pastor-Barriuso R, Appel L, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (4): 880-7; quiz 954-5. PMID 17023716.
8. Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano M. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (4): 339-49. PMID 15286019.
9. Woodside J, McCall D, McGartland C, Young I. Micronutrients: dietary intake v. supplement use. *Proc Nutr Soc* 2005; 64 (4): 543-53.
10. Hughes J, Kelly CN, Buttriss J. A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'. *Public Health Nutr* 2004; 7 (3): 407-22.
11. Guinda A, Lanzón A, Rios JJ, Albi T. Aislamiento y cuantificación de los componentes de la hoja del olivo: extracto de hexano. *Grasas y Aceites* 2002; 419 Vol. 53. Fasc. 4: 419-22.
12. De Marco E, Savarese M, Paduano A, Sacchi R. Characterization and fractionation of phenolic compounds extracted from olive oil mill wastewaters. *Food Chem* 2007; 104 (2): 858-67.
13. Obied HK, Bedgood DR Jr, Prenzler PD, Robards K. Effect of processing conditions, prestorage treatment, and storage conditions on the phenol content and antioxidant activity of olive mill waste. *J Agric Food Chem* 2008; Jun 11; 56 (11): 3925-32.
14. Aldini G, Piccoli A, Beretta G, Morazzoni P, Riva A, Marinello C, Maffei Facino R. Antioxidant activity of polyphenols from solid olive residues of c.v. Coratina. *Fitoterapia* 2006; Feb; 77 (2): 121-8. Epub 2006 Jan 6.
15. Soni MG, Burdock GA, Christian MS, Bitler CM, Crea R. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. *Food Chem Toxicol* 2006 Jul; 44 (7): 903-15.
16. Jemai H, Bouaziz M, Fki I, El Feki A, Sayadi S. Hypolipidemic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Chem Biol Interact* 2008; Nov 25; 176 (2-3): 88-98.
17. Zbidi H, Salido S, Altarejos J, Perez-Bonilla M, Bartegi A, Rosado JA, Salido GM. Olive tree wood phenolic compounds with human platelet antiaggregant properties. *Blood Cells Mol Dis* 2009; May-Jun; 42 (3): 279-85.
18. O'Brien NM, Woods JA, Aheme SA, O'Callaghan YC. Cytotoxicity, genotoxicity and oxidative reactions in cell-culture models: modulatory effects of phytochemicals. *Biochem Soc Trans* 2000; 28: 22-6.
19. Lee YY, Kim HG, Jung HI, Shin YH, Hong SM, Park EH, Sa JH, Lim CJ. Activities of antioxidant and redox enzymes in human normal hepatic and hepatoma cell lines. *Mol Cells* 2002; 14: 305-11.
20. Martínez A, del Carmen J, González MR. Evaluación de los efectos histopatológicos de un extracto alcohólico de *Microcystis sp* en hígado de Carpa Dorada (*Carassius auratus*) y Tilapia (*Cichlasoma nigrofasciatum*) CIVA 2006; (767-773).
21. Al-Nasiry S, Geusens N, Hanssens M, Luyten C, Pijnenborg R. The use of Alamar Blue assay for quantitative analysis of viability, migration and invasion of choriocarcinoma cells. *Hum Reprod* 2007; 22 (5): 1304-1309 first published online February 16, 2007.
22. Sears B, Ricordi C. Role of fatty acids and polyphenols in inflammatory gene transcription and their impact on obesity, metabolic syndrome and diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 Sep; 16 (9): 1137-54.
23. Visoli F. Antioxidant and ather biological activities of phenols from olives and olives oil. *Med Res Rev* 2001; 22: 65-75.
24. Commenges, D. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 357-363.
25. De la Puerta R, Martínez Domínguez ME, Ruiz-Gutiérrez V. Effects of virgin olive oil phenolics on scavenging of reactive nitrogen species and upon nitergic neurotransmission. *Life Sci* 2001; Jul 27; 69 (10): 1213-22.
26. Bowman TV, Zon LI. Swimming into the future of drug discovery: in vivo chemical screens in zebrafish. *ACS Chem Biol* 2010; 5: 159-61.
27. Rico EP, Rosemberg DB, Seibt KJ, Capiotti KM, Da Silva RS, Bonan CD. Zebrafish neurotransmitter systems as potential pharmacological and toxicological targets. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 608-17.
28. Newman M, Verdile G, Martins RN, Lardelli M. Zebrafish as a tool in Alzheimer's disease research. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 346-52.
29. Barbazuk WB, Korf I, Kadavi C, Heyen J, Tate S, Wun E, Bedell JA, McPherson JD, Johnson SL. The syntenic relationship of the zebrafish and human genomes. *Genome Res* 2000; 10: 1351-8.
30. Guo S. Linking genes to brain, behavior and neurological diseases: what can we learn from zebrafish? *Genes Brain Behav* 2004; 3: 63-74.
31. Nasevicius A, Ekker SC. Effective targeted gene 'knockdown' in zebrafish. *Nat Genet* 2000; 26: 216-20.
32. Zon LI, Peterson RT. In vivo drug discovery in the zebrafish. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 35-44.
33. Panula P, Sallinen V, Sundvik M, Kolehmainen J, Torkko V, Tiittula A, Moshnyakov M, Podlasz P. Modulatory neurotransmitter systems and behavior: towards zebrafish models of neurodegenerative diseases. *Zebrafish* 2006; 3: 235-47.
34. Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 353-67.
35. Grunwald DJ, Eisen JS. Headwaters of the zebrafish—emergence of a new model vertebrate. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 717-24.



Original / Ancianos

Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos

Hugo Sánchez¹, Dominique Masferrer¹, Lydia Lera¹, Estrella Arancibia², Bárbara Ángel¹ y Cecilia Albala¹

¹Unidad de Nutrición Pública, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. ²Corporación Municipal de Salud y Educación de Peñalolén. Chile.

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio es estimar si el déficit de B12 se asocia con el uso de la metformina en adultos mayores (AM) diabéticos.

Métodos: Estudio de casos y controles en AM diabéticos. Los casos (n = 137) se definieron como AM con B12 < 221 pmol/L y los controles (n = 279) como AM con B12 > 221 pmol/L. Se definieron 4 categorías de uso de metformina: no usuarios, ≤ 850 mg/día; > 850 y < 2.550 mg/día; ≥ 2.550 mg/día. Se consideró altas dosis de metformina (≥ 2.550 mg/día). Se calcularon los OR crudos para déficit de B12 y consumo de Metformina. Se elaboraron modelos de regresión logística para explorar la asociación entre déficit B12 y dosis de metformina. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de INTA.

Resultados: La edad de casos y controles fue (70,2 años vs 68,6 años (p < 0,05); 62% fueron mujeres en los casos vs 74,9% en los controles (p < 0,05). El 73% de los casos y el 76% de los controles usaban metformina (p < 0,05). El promedio de uso de metformina fue de 1.954,3 mg/día (DS: 1.063,2) en los casos y 1696.6 mg/día (DS: 1.074,4) en los controles (p < 0,05). La dosis de 2.550 mg/día se observó en el 29,2% de los casos y en 19,3 de los controles (p < 0,05). Se observó que los adultos mayores que consumían altas dosis de metformina presentaban 1,9 veces más riesgo de déficit de B12 (OR:1,9; 95%IC: 1,08-3,30).

Conclusión: Estos resultados muestran una fuerte asociación entre altas dosis de metformina y niveles bajos de vitamina B12.

Este proyecto fue financiado por FONIS SA11I2092.

(Nutr Hosp. 2014;29:1394-1400)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7405

Palabras clave: *Adultos Mayores. Metformina. Deficiencia vitamina B12.*

VITAMIN B12 DEFICIENCY ASSOCIATED WITH HIGH DOSES OD METFORMIN IN OLDER PEOPLE DIABETIC

Abstract

Introduction: The aim of the study was to estimate if B12 deficiency is associated with the use of metformin in the elderly diabetics.

Methods: Case-control study in diabetic OP. Cases (n = 137) were defined as elderly with B12 < 221 pmol/L and controls (n = 279) elderly with B12 > 221 pmol/L. Four categories of metformin use were defined: non-users, ≤ 850 mg/day, > 850 and < 2,550 mg/day and ≥ 2,550 mg/day. Metformin ≥ 2,550 mg/day was high doses considered. The crude OR for B12 deficiency and consumption of Metformin were calculated. Logistic regression models were developed to explore the association between B12 deficiency and metformin dose. The research protocol was approved by the Ethics Committee of INTA.

Results: The age of cases and controls was (70.2 years vs 68.6 years (p < 0.05). The 62% were women in cases vs 74.9% in controls (p < 0.05). The 73% of cases and 76% of controls used metformin (p < 0.05) the average consumption of metformin was de 1,954.3 mg/day (SD: 1,063.2) in cases and 1,696.6 mg/day (SD: 1,074.4) in controls (p < 0.05). The use of 2,550 mg/day was observed in 29.2% of cases and 19.3% for controls (p < 0.05). It was observed that OP who consumed high doses of metformin had 1.9 times the risk of B12 deficiency (OR: 1.9; 95% CI: 1.08-3.30).

Conclusion: These results show a strong association between high doses of metformin and low levels of vitamin B12 in diabetic elderly.

This project was funded by FONIS SA11I2092.

(Nutr Hosp. 2014;29:1394-1400)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7405

Key words: *Elderly. Metformin. Vitamin B12 deficiency.*

Correspondencia: Hugo Sánchez R.
INTA. Universidad de Chile El Líbano 5524.
Macul Casilla 138-11. Santiago. Chile.
E-mail: hsanchez@inta.uchile.cl

Recibido: 5-III-2014.
Aceptado: 22-III-2014.

Introducción

La vitamina B12 es un micronutriente esencial en múltiples vías metabólicas en el sistema nervioso central y en la generación de la serie roja. Las consecuencias del déficit de vitamina B12 en AM, producidas por alteración de los procesos de metilación en el Sistema Nervioso Central, se traducen en enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas, como son la neuropatía periférica, la depresión, el deterioro cognitivo o la demencia, cuya severidad y frecuencia aumenta con la edad, al igual que lo hace la deficiencia de vitamina B12¹⁻³.

La absorción intestinal de vitamina B12 requiere de la participación de varios factores, entre los que destacan el Factor Intrínseco (FI) secretado por las células parietales de la mucosa gástrica, la haptocorrina (TCI), la tripsina y el ambiente ácido necesario para liberar la cobalamina de la matriz alimentaria. A nivel gástrico, la vitamina B12 está unida a la Transcobalamina I (TC-I), siendo separadas a nivel del yeyuno e íleon por efecto de las enzimas proteolíticas del páncreas. La vitamina B12 liberada se une al FI, formando el complejo Cob-FI que se liga a la cubilina, un transportador dependiente de calcio de la membrana de los enterocitos, ingresando así a las células endoteliales⁴. La absorción de vitamina B12 también puede efectuarse a través de transporte pasivo, por el cual solo es posible absorber 1 a 2% de la dosis ingerida⁵.

Los Adultos Mayores (AM) son un grupo de población en riesgo de presentar déficit de vitamina B12, dado la pérdida de las funciones fisiológicas asociadas a la absorción de este micronutriente a nivel gástrico e intestinal. Diferentes estudios indican que entre 20 y 30% de los AM presentan déficit de este micronutriente⁶⁻⁹.

La Diabetes tipo 2 (DM2), es una de las patologías que más carga de enfermedad produce en Latino América y en el mundo¹⁰. Se estima que a nivel global en la actualidad existen 366 millones de diabéticos y se espera que en el 2030 esta cifra ascienda a 552 millones¹¹. Considerando su fuerte asociación con la obesidad¹², es esperable que este aumento en el número de sujetos con DM2 aún pueda ser mayor. Dentro de los medicamentos para el manejo de la DM2, la metformina es el fármaco de primera línea y el más utilizado a nivel global¹³.

La metformina pertenece a la familia de la biguanidas y sus mecanismos de acción son reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, aumento de la captación de glucosa a nivel muscular y retraso en la absorción intestinal de glucosa¹⁴.

Se ha descrito en la literatura, que el uso mantenido de metformina produce disminución en los niveles plasmáticos de vitamina B12¹⁵⁻¹⁷. Aunque el mecanismo de acción aún no está totalmente claro, se ha señalado que la metformina puede afectar producción de ácido clorhídrico, la producción de FI¹⁸ o la inhibición de la cubilina, necesaria para el transporte del complejo Cob-FI¹⁹. En apoyo a este último mecanismo, Bauman²⁰ demostró que el efecto negativo de la metformina sobre

la absorción de Cob-FI, se revierte con la ingesta de Calcio.

Considerando que el déficit de vitamina B12 aumenta con la edad, que la DM2 es una patología altamente prevalente en los AM y que el medicamento de primera línea para esta enfermedad es la metformina, el objetivo de este estudio es determinar la asociación entre el uso mantenido de metformina y el déficit de vitamina B12 en AM diabéticos.

Sujetos y métodos

El estudio se efectuó entre mayo y diciembre de 2012, con un diseño de tipo caso y control. La muestra se obtuvo del universo de sujetos diabéticos de 60 y más años en control en centros de atención primaria (CAP) de Santiago de Chile.

Se definieron como *casos* a sujetos de 60 y más años, diabéticos en control durante a lo menos 2 años, con déficit de vitamina B12 definida por niveles plasmáticos < 221 pmol/L⁷ y como *controles* a individuos de 60 y más años, diabéticos en control durante a lo menos 2 años, con vitamina B12 plasmática normal ($B12 \geq 221$ pmol/dL).

Se excluyeron personas que reportaron consumo de vitamina B12 en los últimos 3 meses, sujetos con insuficiencia renal severa definidas por un clearance de creatinina < 30 mL/min definido según la fórmula de Cockcroft²¹ o con complicaciones de la DM2 como pie diabético, antecedentes de Infarto Agudo al Miocardio o Enfermedad Cerebrovascular.

Basado en el estudio de Jager²², que observó una diferencia de 11,2 puntos porcentuales en la prevalencia de déficit de vitamina B12 entre usuarios y no usuarios de metformina, se calculó una muestra capaz de detectar una diferencia de 10 puntos porcentuales entre casos y controles con un poder del 90% y nivel de confianza 95%. Utilizando un diseño de 2 controles por cada caso, la muestra así calculada quedó constituida por 137 casos y 274 controles.

Reclutamiento de los adultos mayores

Se confeccionó una lista aleatorizada de los AM diabéticos bajo control y luego, siguiendo el orden de precedencia aleatorizado, se les contactó telefónicamente para verificar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, e invitarlos a participar en el estudio en el caso que fueran elegibles. Los sujetos que aceptaron participar fueron citados para la obtención de una muestra de 10 ml de sangre venosa con el fin de determinar los niveles plasmáticos de vitamina B12. Parte de la muestra se congeló a -80° para hacer determinaciones de hemograma y folatos en caso de ser seleccionados como casos o controles. Previamente fueron informados en detalle del estudio y luego de confirmar su total comprensión se le solicitó la firma del consenti-

miento informado, el cual fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile. Una vez determinados los niveles plasmáticos de vitamina B12 los sujetos se clasificaron como casos o controles. En la figura 1 se observa esquemáticamente el proceso de reclutamiento de la muestra. Para obtener los 137 casos se analizaron 550 sujetos. Los 279 Controles se seleccionaron al azar de los 413 individuos con vitamina B12 normal. A los individuos no seleccionados se les agradeció su participación y se les entregó el resultado de su examen a través de correo. Los sujetos seleccionados fueron citados para realizar una entrevista donde se obtuvieron datos sociodemográficos, de salud y uso de medicamentos, además de efectuar una evaluación antropométrica. Para definir el beber riesgoso se utilizó el “Cuestionario de Autodiagnóstico sobre Riesgos en el Uso de Alcohol” (AUDIT del inglés “Alcohol Use Disorders Identification Test”)²³. Se utilizó el punto de corte ≥ 3 para consumo riesgoso de alcohol²⁴. En esa ocasión se hizo entrega personal de los exámenes de sangre realizados y en los sujetos clasificados como ca-

sos, se les indicó tratamiento inyectable con vitamina B12 1.000 ug. En todos los sujetos seleccionados, se determinaron parámetros hematológicos y niveles de Folatos. El diagnóstico de anemia se efectuó con valores de hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres y el de macrocitosis, con valores de volumen corpuscular medio (VCM) > 100 fL²⁵.

Los datos de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) se obtuvieron de los registros clínicos electrónicos de los CAP.

Análisis de laboratorio

Vitamina B12, folato serico se determinaron por RIA con el metodo Dual-count (DPC, Siemens Medical Solution Solution Diagnostics, Berkshire, UK).

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de bondad de ajuste y homogeneidad de varianzas a las variables continuas. Se rea-

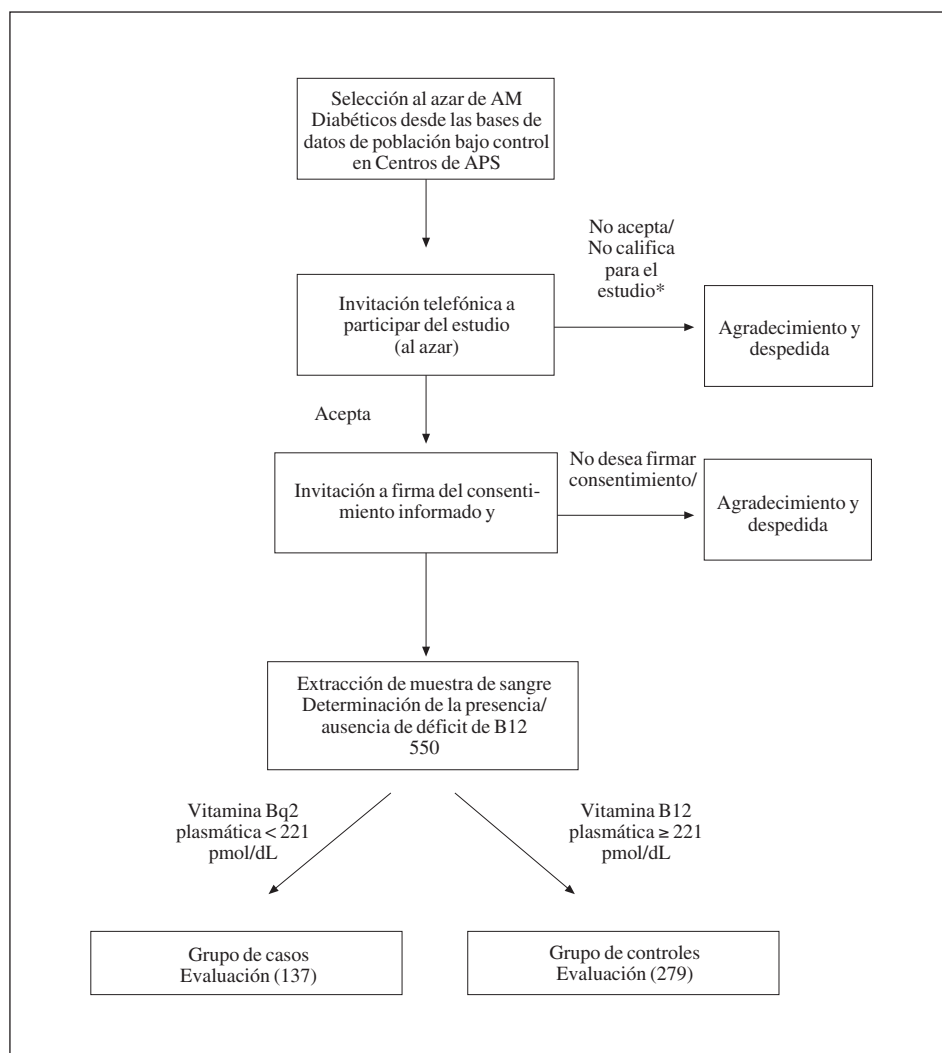


Fig. 1.—Flujo de reclutamiento y evaluación de los AM diabéticos.

lizaron pruebas paramétricas o no paramétricas para comparar las variables de los grupos. Considerando que la dosis de metformina por tableta que se entrega en los CAP es de 850mg, se establecieron 4 grupos de uso diario de metformina (1: No consume, 2: \leq 850 mg; 3: $>$ 850 $<$ 2550 mg; 4: \geq 2550 mg). Se calcularon OR crudos para la asociación entre consumo de metformina y déficit de vitamina B12. Se elaboraron modelos de regresión logística del déficit de vitamina B12 como variable dependiente, y como variables independientes la dosis de metformina, ajustando por sexo, edad, consumo de alcohol, HbA1c y medicamentos antagonistas H2/Bloqueador selectivo de la bomba de protones. Se utilizó el software STATA 12.1 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP) para los análisis estadísticos.

Resultados

La prevalencia de déficit de vitamina B12 en los 550 diabéticos estudiados para obtener los casos alcanzó a 25,4% (95%IC: 21,8-29,3).

En la tabla I se describen las características sociodemográficas y de salud de los sujetos estudiados. La edad promedio de los casos fue mayor que la de los controles (70,2 años (IC95%: 66-72,4) vs 68,6 años (IC95%: 65,1-71,7) ($p < 0,05$), y la proporción de mujeres fue menor en los casos que en los controles (62,0 vs 74,9%, $p < 0,01$). En relación a la autoevaluación de la salud el 52,9% del total de la muestra señala tener una salud regular o mala, sin diferencias entre casos y controles.

Los parámetros hematológicos, de folatos y de HbA1c, que se presentan en la tabla II no muestran diferencias entre casos y controles. La proporción de anemia ferropénica fue de 5,3%, similar en ambos grupos. Se observó macrocitosis solamente en un sujeto calificado como caso, que correspondió a una mujer de 72 años. El consumo promedio diario de metformina, fue mayor en los casos que en los controles, 1.954,3 mg versus 1.696,6 mg ($p < 0,03$).

En la tabla III se presenta el riesgo crudo (OR) de déficit de vitamina B12 asociado a consumo de metformina, estratificada por dosis. Resalta el amplio uso de metformina (75%), similar en casos y controles, los

Tabla I
Características sociodemográficas, de salud y consumo de metformina de los casos y controles

	Casos (n = 137)	Controles (n = 279)	Total (n = 416)
Mujeres n(%)*	85 (62%)	209 (74,9%)	294 (70,7%)
Edad Mediana (RIQ)*	70,2 (66 – 72,4)	68,6 (65,1-71,7)	69,3 (65,3-71,9)
Sin escolaridad n (%)	9 (6,6%)	23 (8,3%)	32 (7,7%)
Años de estudio Mediana (RIQ)	6 (4-8)	6 (3-8)	6 (4-8)
Autoevaluación de la salud			
Excelente o Muy buena	10 (7,4%)	12 (4,3%)	9 (5,3%)
Buena	53 (38,7%)	121 (43,4%)	174 (41,8%)
Regular	58 (42,3%)	115 (41,2%)	173 (41,6%)
Mala	16 (11,7%)	31 (11,1%)	47 (11,3%)
Consumo de riesgo de Alcohol (Audit \geq 3) n (%)	13(9,5)	20(7,2)	33(7,9)
Uso de Bloqueadores H2 n(%)	20(14,8)	41(14,9)	61 (14,9)

* $p < 0,05$.

Tabla II
Parámetros bioquímicos y hematológicos

	Casos (n = 137)	Controles (n = 279)	Total (n = 416)
Hematocrito (%)	42,0 (3,9)	42,2 (3,9)	42,1 (4,1)
Hemoglobina (gr/dL)	14,6 (1,5)	14,6 (1,5)	14,6 (1,6)
VCM (fl)	87,3 (4,3)	86,8 (4,0)	86,8 (4,2)
Vitamina B12 (pmol/L)*	147,7 (57,0)	469,9 (344,4)	363,8 (321,7)
Folatos (nmol/L)	29,7 (4,8)	29,7 (4,3)	29,6 (4,3)
Hemoglobina Glicosilada (gr%)	7,5 (1,6)	7,4 (1,9)	7,4 (1,8)
Hemoglobina Glicosilada $<$ 7 (gr%)	59 (51,2)	115 (44,7)	174 (52,4)
Anemia n (%)	7 (5,1)	15 (5,4)	22 (5,3)
Metformina (mg/día)*	1.954,3 (1.063,2)	1.696,6 (1.074,4)	1.780,7(1.076,1)

Promedio y (DS), donde no se señala otra unidad de resumen. * $p < 0,05$.

Tabla III
Riesgo crudo (OR) de déficit de vit. B12 asociado a consumo de metformina, estratificada por dosis

	Casos (n = 137)	Controles (n = 279)	Total (n = 416)	OR 95% IC
No consume	37 (27,0)	67 (24,0)	104 (25,0)	
Uso de Metformina n (%)	100 (73)	212 (76)	312 (75)	0,85 (0,52-1,4)
≤ 850 mg/día	26 (19,0)	86 (30,8)	112 (26,9)	0,54 (0,28-1,03)
> 850 < 2550 mg/día	34 (24,8)	72 (25,8)	106 (25,5)	0,85 (0,46-1,57)
≥ 2.550 mg/día	40 (29,2)	54 (19,35)	94(22,6)	1,34 (0,73-2,47)

cuales utilizaban metformina por más de un año de control. Respecto a la dosificación, se observa que el 29,2% de los casos consume 2.550 mg/día o más de Metformina en comparación con el 19,3% de los controles ($p < 0,05$), sin embargo el OR crudo, aunque tiene la dirección esperada de la asociación, no alcanza significación estadística (OR = 1,34; 95%IC: 0,73-2,47). En el caso de consumo de ≤ 850mg diarios, se observó una asociación inversa a la esperada (OR = 0,54, $p = 0,04$).

Considerando el amplio uso de metformina en casos y controles, la mayor frecuencia de consumo de altas dosis en los casos y la asociación negativa entre consumo de 850 mg/día y déficit de vitamina B12, se elaboraron modelos de regresión logística para estudiar la relación entre diferentes dosis diarias de metformina y bajos niveles de vitamina B12, agrupando el consumo en 3 categorías 0 a 850 mg/día, > 850 < 2.550 mg/día, y ≥ 2.550 mg/día. En la tabla IV se presentan los modelos los OR obtenidos en un análisis univariado y luego ajustado por sexo, grupos de edad, beber riesgoso, uso de antagonistas H2/Bloqueador selectivo de la bomba de protones y HbA1c. Se observa una asociación entre el uso de ≥ 2.550 mg/día de metformina y déficit de vitamina B12, con un OR ajustado de 1,9 (95%IC: 1,08-3,30).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran una asociación entre altas dosis de metformina y bajos niveles de vitamina B12 en Adultos Mayores diabéticos. El consumo diario de 3 o más comprimidos de 850 mg de metformina se asocia en forma muy significativa con

niveles plasmáticos de vitamina B12 < 221 pmol/L, en forma independiente del sexo, edad, consumo de alcohol y uso de antagonistas H2/Bloqueadores selectivos de la bomba de protones.

Estos hallazgos son consistentes con otras investigaciones. En el marco de NHANES 1999-2006, en adultos de 50 y más años, Reinstatler²⁶ encontró que en los sujetos diabéticos que tomaban metformina el 22,0% presentaba niveles plasmáticos de vitamina B12 ≤ 221 pmol/L versus un 7,7% en los que no tomaban metformina, cifra similares a las encontradas en nuestro estudio. En otro estudio, De Groot²⁷ reporta en una muestra de 298 diabéticos una prevalencia de déficit de vitamina B12 de un 42,9% en los usuarios de metformina y un 17,7% en los que no usaban metformina. En ese mismo estudio, se describe que el riesgo de tener deficiencia de vitamina B12 es dependiente de la dosis de metformina consumida, observándose una baja de 3,77 pmol/L de vitamina B12 plasmática por cada 100 mg de metformina consumida. En nuestro estudio encontramos que los que consumían 3 más tabletas de 850 mg de metformina tenían 1,9 veces más riesgo de presentar deficiencia de esta vitamina (OR: 1,9 (95%IC: 1,08-3,30).

Similar relación entre dosis de metformina y deficiencia de vitamina B12 es informada por Ting¹⁶, el cual señala que por cada gramo de consumo diario de metformina, el riesgo de presentar valores plasmáticos de vitamina B12 < 150 pmol/L aumentaba 2,88 veces. Por otra parte Wile¹⁹, encontró una correlación negativa de entre consumo de metformina y niveles plasmáticos de vitamina B12 ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

En cuanto al uso de metformina, en nuestro estudio el 75% de los adultos mayores diabéticos la consume por más de un año; esta alta proporción de uso es con-

Tabla IV
Modelo de regresión múltiple para asociación entre B12 bajas y niveles de consumo de metformina arreglar con 0

Variable	Modelo crudo OR (95% IC)	Modelo 2	Modelo 3
0-850 mg/día	1	1	1
> 850 < 2.550 mg/día	1,2 (0,69-1,90)	1,04 (0,62-1,74)	1,1 (0,61-1,86)
≥ 2.550 mg/día	1,8* (1,09-3,98)	1,8* (1,06-2,97)	1,9* (1,08-3,30)
Sexo Femenino		0,6* (0,36-0,88)	0,7 (0,38-1,10)
> 70 años		1,8* (1,15-2,66)	1,3 (0,54-2,05)

* $p < 0,05$; Modelo 3: Ajustado por Consumo de Alcohol de riesgo, uso de Bloqueadores H2 y HbA1c.

gruente con lo señalado en la guía clínica de DM2-AUGE elaborada por el Ministerio de salud de Chile para los CAP públicos y prestadores privados²⁸, en la cual se indica a la metformina como medicamento de primera línea en el tratamiento de la DM2.

En Chile la DM2 está incorporada en el Régimen de Garantías explícitas de salud (AUGE), reforma sanitaria iniciada el en año 2005²⁹. El modelo de garantías explícitas incorpora estándares mínimos de calidad de los prestadores, mecanismos de protección financiera y garantías de oportunidad y acceso a la atención. En el marco de aseguramiento de la calidad se cuenta con guías clínicas de las patologías incorporadas en el Régimen de Garantías para estandarizar su manejo tanto en los CAP del sector público como en los prestadores del sector privado³⁰.

Por otra parte encontramos que el 25,6% de los Adultos Mayores diabéticos presentan niveles plasmáticos de vitamina B12 bajo los 221 pmol/L, cifra similar a la reportada en encuesta nacional de salud 2009³¹, este hallazgo es consistente con otros estudios realizados en poblaciones similares, que muestran cifras entre 37,4% en población adulta mayor de Santiago⁸, como de un 40% en poblaciones estudiadas en las Américas⁹. La elevada prevalencia de déficit pone de manifiesto un problema de salud pública nutricional en este grupo de edad.

Aunque el diseño caso y control no es el mejor para determinar relaciones causales, existe evidencia científica proveniente de estudios de caso y control¹⁹ y ensayos clínicos²² que apoyan la relación causal entre uso de metformina y déficit de vitamina B12.

Dentro de las debilidades del estudio se cuentan las diferencias de sexo y edad entre casos y controles, aunque corresponden a la situación real en la población de adultos mayores chilenos, es decir una prevalencia de déficit de B12 significativamente mayor en hombres que en mujeres y más frecuente mientras mayor es la edad^{8,31}.

Otra debilidad del estudio corresponde al uso único de niveles plasmáticos de vitamina B12 para la definición de déficit, siendo lo mejor contar con otros parámetros metabólicos como son Holo-Transcobalamina y Acido Metilmalónico^{32,33}. Sin embargo, se han observado discrepancias entre los parámetros extracelulares e intra-celulares del status de vitamina B12³⁴ en sujetos diabéticos, lo cual debería generar mayor investigación en cuanto a cómo definir en forma adecuada el déficit en estos sujetos. Por otro lado el adecuado acceso tecnológico a estas determinaciones es escaso en el ámbito nacional y más aún en la práctica clínica de los CAP. Por esto la forma más factible y al alcance de los equipos de Atención Primaria de Salud (APS) de pesquisar el déficit de vitamina B12 a través de la determinación de niveles plasmáticos de este micronutriente.

Dentro de las fortalezas de esta investigación son el proceso de selección aleatoria de los adultos mayores diabéticos, lo cual permitió disminuir al máximo el sesgo de selección de los sujetos. Por otra parte, el número de diabéticos bajo control en los centros de atención primaria seleccionados y las características socioeco-

nómicas de la población corresponden al perfil de usuarios de Atención Primaria a nivel urbano y son similares a otras poblaciones diabéticas evaluadas en otros contextos geográficos y a través de encuestas poblacionales³¹.

A nivel internacional existe consenso de la necesidad de evaluar los niveles de vitamina B12 en AM usuarios de metformina y utilizar intervenciones de tipo farmacológica en los casos detectados^{35,36}. Sin embargo, creemos que es necesario diseñar una estrategia de tipo poblacional para su adecuado abordaje.

Estos resultados nos plantean la necesidad de revisar las guías terapéuticas actuales de la DM2²⁸, en especial en el contexto de un sujeto adulto mayor. Es necesario evaluar dos escenarios posibles a nivel de los servicios asistenciales, en especial de los CAP. Una alternativa posible es la incorporación de tamizaje para pesquisar déficit de vitamina B12 en AM de 70 y más años usuarios por más de un año de altas dosis de metformina. Otra forma de enfocar el problema, es planteando un enfoque de riesgo y manejo preventivo con vitamina B12 en todos los adultos mayores diabéticos usuarios prolongados de altas dosis del fármaco. Ambas alternativas deberían ser evaluadas en centros de APS con un protocolo de investigación para determinar su eficacia y efectividad

En el caso chileno, una tercera posibilidad de abordaje que tendría una cobertura de enfoque preventivo más amplia de los AM diabéticos es plantear un incremento en las dosis de fortificación con vitamina B12 en el programa de alimentación complementaria del Adulto Mayor (PACAM)³⁷, esta recomendación se basa en una evaluación realizada recientemente por nuestro grupo, en la cual se demostró que los niveles actuales de fortificación no son suficientes para prevenir el déficit de este micronutriente³⁸. Esta estrategia creemos tendría varias ventajas en comparación con las anteriores, en cuanto a los costos asociados, tanto monetarios como de horas asistenciales. Por tratarse de una estrategia de carácter poblacional, permitiría abordar la problemática de este déficit nutricional en toda la población adulta de 70 años y más usuaria de centros de APS, que corresponde aproximadamente 90% de la población de esa edad y que incluye a los grupos socioeconómicos más vulnerables de la población chilena.

Referencias

1. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematol Educ Progr Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2003; 62-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633777>.
2. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency : *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (2): 361-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895884>.
3. Clarke R. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33(1):34-41. doi:10.1093/ageing/afg109.
4. Andersen CBF, Madsen M, Storm T, Moestrup SK, Andersen GR. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature* 2010; 464 (7287): 445-8. doi:10.1038/nature08874.

5. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112(6):2214-21. doi:10.1182/blood-2008-03-040253.
6. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Supl. 2): S38-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709880>.
7. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89:693S-696S. doi:10.3945/ajcn.2008.26947A.A.
8. Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, et al. Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿Un problema de salud pública en Chile? *Rev Med Chil*. 2010;138(1):44-52. Available at: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000100006&script=sci_arttext&lng=pt. Accessed September 16, 2011.
9. Allen L. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev*. 2004;62(6):29-33. doi:10.1301/nr.2004.jun.S29.
10. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19-27. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2572319&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
11. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-21. doi:10.1016/j.diabetes.2011.10.029.
12. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88. doi:10.1186/1471-2458-9-88.
13. Pratley RE, Heller SR, Miller MA. Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Older Adult: A Review. *Endocr Pract* 2014;1-43. doi:10.4158/EP13192.RA.
14. Bailey C, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334 (9): 574-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569826>. Accessed November 12, 2013.
15. DeFronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333 (9): 541-9. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199508313330902>. Accessed February 26, 2014.
16. Ting RZ-W, Szeto CC, Chan MH-M, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166 (18): 1975-9. doi:10.1001/archinte.166.18.1975.
17. Bell DSH. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010; 103 (3): 265-7. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181cc0e4d.
18. Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983; 24 (1): 16-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6825978>. Accessed March 1, 2014.
19. Wile D. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33 (1). doi:10.2337/dc09-0606.
20. Bauman W, Shaw S, Jayatilleke E. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes* 2000; 23 (9): 1227-31. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/content/23/9/1227.short>. Accessed June 1, 2012.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41. Available at: <http://www.karger.com/Article/Abstract/180580>. Accessed January 23, 2014.
22. De Jager J, Kooy a., Leher P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340 (may19 4): c2181-c2181. doi:10.1136/bmj.c2181.
23. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* 1993; 88 (6): 791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
24. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31 (7): 1208-17. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x.
25. WHO. *Assessing iron status of a population*. Geneva; 2007: 107. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/. Accessed February 26, 2014.
26. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn J V, Oakley GP. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2012; 35 (2): 327-33. doi:10.2337/dc11-1582.
27. De Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJG, Kleeftstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med* 2013; 71 (7): 386-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038568>.
28. Ministerio de Salud C. Guía clínica diabetes mellitus tipo 2. 2010:75. Available at: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>.
29. Letelier LM. Health care reform in Chile. *Lancet* 2006; 368: 2197-8. doi:10.1016/S0140-6736(06)69875-9.
30. Ministerio de Salud C. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile -Ley 19966 -Sept-2004. 2004. Available at: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=229834>.
31. Ministerio de Salud C. *Encuesta nacional de salud. Chile 2009-2010 I.*; 2010:802. Available at: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/InformeENS_2009-2010_CAP1.pdf.
32. Bhat DS, Thuse NV, Lubree HG y cols. Increases in plasma holotranscobalamin can be used to assess vitamin B-12 absorption in individuals with low plasma vitamin B-12. *J Nutr* 2009; 139 (11): 2119. doi:10.3945/jn.109.107359.2119.
33. Woo KS, Kim KE, Park JS, Park JI, Han JY. Relationship between the Levels of Holotranscobalamin and Vitamin B12. *Korean J Lab Med* 2010; 30 (2): 185-9. doi:10.3343/kjlm.2010.30.2.185.
34. Obeid R, Jung J, Falk J y cols. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie* 2013; 95 (5): 1056-61. doi:10.1016/j.biochi.2012.10.028.
35. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12 (1): 17. doi:10.1186/2251-6581-12-17.
36. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2011; 33 (3): 358-371.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2011.03.003.
37. Dangour AAD, Moreno X, Albala C y cols. Chile's national nutritional supplementation program for older people: Lessons learned. *Food Nutr Bull* 2005; 26 (2): 190-7. Available at: <http://www.ingentaconnect.com/content/nsinf/fnb/2005/00000026/0000002/art00003>. Accessed August 19, 2013.
38. Sanchez H, Albala C, Lera L, Dangour AD, Uauy R. Effectiveness of the National Program of Complementary Feeding for older adults in Chile on vitamin B12 status in older adults; secondary outcome analysis from the CENEX Study (ISRCTN 48153354). *Nutr J* 2013; 12 (1): 124. doi:10.1186/1475-2891-12-124.



Original / Ancianos

Discriminatory power of indicators predictors of visceral adiposity evaluated by computed tomography in adults and elderly individuals

Anna Karla Carneiro Roriz¹, Luiz Carlos Santana Passos², Carolina Cunha de Oliveira³, Michaela Eickemberg⁴, Pricilia de Almeida Moreira⁵ and Lilian Ramos Sampaio⁶

¹Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Departamento de Ciência da Nutrição. Escola de Nutrição. UFBA. Centro de Estudos e Intervenção na Área do Envelhecimento (CEIAE-UFBA). Brazil.

²Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde. UFBA. Departamento de Cardiologia. Faculdade de Medicina. UFBA. Brazil. ³Núcleo de Nutrição da Universidade Federal do Sergipe. Centro de Estudos e Intervenção na Área do Envelhecimento (CEIAE-UFBA). Brazil. ⁴Instituto de Saúde Coletiva da UFBA. Centro de Estudos e Intervenção na Área do Envelhecimento (CEIAE-UFBA). Brazil. ⁵Programa de Pós Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde. UFBA. Centro de Estudos e Intervenção na Área do Envelhecimento (CEIAE-UFBA). Brazil. ⁶Departamento de Ciência da Nutrição. Escola de Nutrição. UFBA. Centro de Estudos e Intervenção na Área do Envelhecimento (CEIAE-UFBA). Brazil.

Abstract

Introduction: Identifying anthropometric methods of abdominal adiposity, predictors of excess area of visceral adipose tissue (VAT) allows rapid and low cost evaluation for the risk of cardiovascular diseases in the elderly.

Objective: To evaluate the discriminatory power of anthropometric indicators for detection of excess of the area of VAT.

Methods: Cross-sectional study comprising 194 adults and elderly individuals for comparison of both sexes and age groups. Anthropometric variables: waist-to-height Ratio (WHtR), waist-to-thigh Ratio (WTR), Abdominal Diameter Index (ADI) and Sagittal Abdominal Diameter Height Index (SAD/Height). The VAT area was identified by computed tomography (CT). Analysis with the ROC curve.

Results: There was a high correlation between the VAT area and most of the anthropometric indicators ($p \leq 0.001$). Among elderly men, WHtR showed areas under the ROC curve over 0.90 and cutoff of 0.55 (sens: 85.7%; spec: 82.4%, PPV: 99.9%). For older women, the WHtR cutoff was 0.58 (sens: 81.0%; spec: 78.6%). For the SAD/Height, the areas under the ROC curve were ≥ 0.83 ($p \leq 0.01$), with cutoffs of 0.12 for men and 0.13 for women.

Conclusion: There was a strong discriminatory power of the anthropometric indicators abdominal visceral obesity. The WHtR and SAD/Height showed better performance to predict the VAT area of risk in elderly, without the need of measuring it by computed tomography.

(Nutr Hosp. 2014;29:1401-1407)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7185

Key words: Anthropometry. Visceral adipose tissue. Computerized tomography. Cardiovascular disease. Elderly.

PODER DISCRIMINATORIO DE LOS INDICADORES PREDICTORES DE ADIPOSIDAD VISCERAL EVALUADOS MEDIANTE TOMOGRAFÍA EN LOS ADULTOS Y LAS PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Resumen

Introducción: La identificación de métodos antropométricos de adiposidad abdominal, los predictores de exceso del tejido adiposo visceral (TAV) permiten una evaluación rápida y de bajo costo del riesgo de enfermedades cardiovasculares en ancianos.

Objetivo: Evaluar el poder discriminatorio de los indicadores antropométricos para la detección de exceso del tejido adiposo visceral.

Métodos: Estudio transversal compuesto por 194 adultos y ancianos para la comparación entre ambos sexos y por grupos de edad. Las variables antropométricas: Razón cintura/estatura (RCE), Razón cintura/muslo (RCM), el Índice Diámetro Abdominal (SAD/muslo) e el Índice diámetro abdominal altura (SAD/estatura). El área TAV fue identificado por tomografía computarizada. Análisis con la curva ROC.

Resultados: Se observó una alta correlación entre el área del tejido adiposo visceral y la mayoría de los indicadores antropométricos ($p \leq 0,001$). Entre los hombres de edad avanzada, la razón cintura/estatura mostró áreas bajo la curva ROC por encima de 0,90 y puntos de corte de 0,55 (sens: 85,7%, espec: 82,4%, VPP: 99,9%). Para las mujeres de edad avanzada, el corte fue de 0,58 (sens: 81,0%, espec: 78,6%). Para SAD/estatura, las áreas bajo la curva ROC fueron $\geq 0,83$ ($p \leq 0,01$), con puntos de corte de 0,12 para hombres y 0,13 para las mujeres.

Conclusión: Había se ha observado un fuerte poder discriminatorio de los indicadores antropométricos de obesidad abdominal visceral. La Razón cintura/altura y el diámetro abdominal estatura mostraron un mejor desempeño para predecir la área de TAV de riesgo en los ancianos, sin la necesidad de medirla por tomografía computarizada.

(Nutr Hosp. 2014;29:1401-1407)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7185

Palabras clave: Antropometría. Tejido adiposo visceral. Tomografía computarizada. Enfermedad cardiovascular. Anciano.

Correspondence: Anna Karla Carneiro Roriz.
E-mail: karlaroriz@hotmail.com

Recibido: 1-XII-2013.

1.ª Revisión: 19-II-2014.

2.ª Revisión: 17-III-2014.

Aceptado: 19-III-2014.

Abbreviations

ADI: Abdominal Diameter Index.
CT: Computerized Tomography.
NPV: Negative predictive values.
PPV: Positive predictive values.
ROC: Receiver Operating Characteristic.
SAD: Sagittal Abdominal Diameter.
SAD/Height: Sagittal Abdominal Diameter Height Index.
Sens: Sensitivity.
Spec.: Specificity.
ThC: Thigh Circumference.
VAT: Visceral Adipose Tissue.
WC: Waist Circumference.
WHtR: Waist-to- Height Ratio.
WTR: Waist-to-Thigh Ratio.

Introduction

Androgenic obesity is closely associated with insulin resistance, hypertension and dyslipidemia, and high risk for type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality, threatening to reduce world's life expectancy¹⁻³. These outcomes incidence are high in elderly individuals and the risk of developing or to worsen them must be identified accurately, and early.

The evaluation of abdominal visceral adiposity in the elderly is considered fundamental, but complex due to the influence of several factors, which need to be investigated and represent an important tool in geriatric clinic practice, established by the strong association between this fat and the damages arising from obesity^{4,5}.

Among the imaging methods that guarantee accurate quantification of abdominal visceral fat compartments, computed tomography (CT) is considered as the "golden standard". However, its practical utilization is limited by the need of high cost technology and hard operation⁶. Studies show anthropometric indicators as alternative methods used to estimate the visceral fat excess and, consequently, of risk for cardiovascular events^{7,8} and death⁹⁻¹¹, however there are few studies that compare the VAT area using CT with anthropometrics indexes which include measurements of height and thigh circumference, especially in the elderly, as this study aims to do.

Anthropometric indicators of visceral adiposity are considered superior to general adiposity ones by being able to better predict the risk of cardiovascular diseases^{12,13} besides using simple measures, fast, reproducible, that require portable and low cost instruments that can be applied as substitutes of CT in the visceral fat estimative, targeting early identification of risk for these outcomes, expanding its applicability in clinical practice and research.

This study aims to evaluate the discriminatory power of anthropometric indicators for the detection of

excess in the area of visceral adipose tissue (VAT) among the elderly in both sexes.

Methods

Study design and data collection

Cross-sectional study conducted at the University Hospital and School of Nutrition at Federal University of Bahia, at the city of Salvador, Brazil. Individuals adults (between 20-59 years old) and elderly (above 60 years old) took part in the research, and were randomized by convenience for equitable inclusion, by sex, age and body mass, determined by Body Mass Index = kg/m² specific for each age group^{14,15}.

Exclusion criteria: individuals under the age of 20 years old, body mass index > 40 kg/m², carriers of malnutrition and severe disorders (neural sequelae, dystrophy), pregnant and lactating women, individuals who had recently undergone abdominal surgery or who had tumors, hepatomegaly, splenomegaly or ascites or with any problem that compromised the recommended technique for anthropometric measurements and visceral fat by computed tomography.

Anthropometric and imaging by computed tomography (CT) evaluations, to estimate the visceral adipose tissue area, were held in the same day to avoid weight changes, in the composition and distribution of body fat in the individual.

Anthropometry

Data collection was conducted by the Center of Research and Intervention on the Aging Area of UFBA's School of Nutrition. Anthropometric evaluation was performed by a properly trained and standardized staff and consisted of measurements of weight, height and waist circumference (WC) obtained according to the techniques proposed by Lohman et al¹⁶. Portable, digital scale (Filizola, São Paulo, Brazil) with capacity up to 150 kg and precision of 100 g was used to measure the weight with the individuals wearing light clothes and no shoes. Height was measured with a portable stadiometer (Seca, TBW Importing *Ltda.*). Circumferences were measured with a measuring tape made of inelastic synthetic material with 1 mm of precision. Waist circumference was measured at the midpoint between the lower costal margin and the iliac crest. The thigh circumference (ThC) was measured on the right side of the body, at the midpoint between the inguinal crease and the proximal border of the patella. The individual remained standing and with the right knee slightly bent.

The Sagittal Abdominal Diameter (SAD) was measured with the individual in supine position, between the iliac crests with the aid of abdominal caliper mobile shank technique (Holtain Kahn Abdomi-

nal Caliper®) proposed by Kahn¹⁷. Anthropometric data showed correlation coefficients intra and inter evaluator higher than 0.90 confirming the reliability of the measurements collection.

Anthropometric measurements evaluated were: Waist-to-Height Ratio (WHtR), Waist-to-Thigh Ratio (WTR); Abdominal Diameter Index (ADI = SAD/ThC) and Sagittal Abdominal Diameter Height index (SAD/Height).

Quantification of Visceral Adipose Tissue Area (VAT)

The visceral adipose tissue area was measured by computed tomography with the help of the Spirit Siemens tomograph of the Radiology Service in the University Hospital and was analyzed by the same technician. The examination was conducted in complete fasting of 4 hours with the patient in dorsal decubitus, arms extended above the head and exposure time of three seconds.

The examination was obtained by a single tomographic cut at the level of L4-L5 vertebrae, with a cut thickness of 10 mm. It was used the technique described by Seidell et al¹⁸. The tomography program was used with radiographic parameters of 140 kV and 45 mA, being employed the density of -50 and -150 Hounsfield Units to identify the adipose tissue. No barium or organic iodinated contrast agent was administered. The value $\geq 130 \text{ cm}^2$ was considered as excess area of visceral adipose tissue and of risk for developing cardiovascular diseases¹⁹.

Statistical analysis

For data analysis descriptive statistics was used (measurements of central and dispersion tendencies) of continuous variables. The normality of the variables

was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test, and according to variables linearity we used Pearson correlation coefficient to determine the correlation between anthropometric indicators and VAT area, comparing adults and elderly, in both sexes. Analysis of ROC curves (Receiver Operating Characteristic) were used to evaluate and compare the indicators capacity to identify the excess of VAT area. Then, sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), and their respective cutoffs with a more appropriate balance between them were examined.

Sensitivity was defined as the proportion of individuals with excessive VAT area correctly identified and specificity as the proportion of individuals without excessive VAT area correctly identified. Also identified were their respective cutoffs of best sensibility and specificity combination with superior predictive capacity of VAT area excess for each sex and age group. The significance level was set at $p \leq 0.05$. For analyses the statistical program SPSS was used (version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ethical aspects

This study was approved by the Ethics Committee in Research of the Nutrition School of Federal University of Bahia, opinion n° 01/09. All subjects signed an informed consent term and they received their results for monitoring and / or clinical treatment, in addition to receiving professional nutrition care of the Nutritional ambulatory of the University Hospital.

Results

The general characteristics of the 194 evaluated patients are presented in table I. In the descriptive

Table I
Descriptive analysis of the anthropometric variables and visceral adipose tissue area, and the mean comparison of these variables, by sex and age group

	Mean			Women		
	Adults (n = 51)	Elderly (n =45)	p	Adults (n = 49)	Elderly (n = 49)	p
BMI(kg/m ²)	25.10 (3.50)	26.38 (4.32)	0.120	26.30 (4.94)	26.92 (3.90)	0.499
WC (cm)	88.30 (9.7)	93.90 (12.1)	0.016	84.70(11.5)	89.60 (9.9)	0.029
ThC (cm)	52.30 (5.1)	48.30 (5.4)	0.000	54.10 (7.4)	50.40 (5.9)	0.008
SAD(cm)	19.70 (2.7)	21.20 (3.8)	0.031	19.40 (3.1)	20.20 (3.0)	0.217
WHtR	0.51 (0.07)	0.57 (0.06)	0.000	0.53 (0.07)	0.59 (0.06)	0.000
WTR	1.69 (0.16)	1.94 (0.18)	0.000	1.57 (0.16)	1.79 (0.19)	0.000
SAD/Height	0.11 (0.02)	0.13 (0.02)	0.001	0.12 (0.02)	0.13 (0.02)	0.011
ADI	0.38 (0.05)	0.44 (0.06)	0.000	0.36 (0.04)	0.40 (0.05)	0.000
VAT (cm ²)	96.50 (58.7)	157.80 (86.1)	0.000	71.84 (43.5)	122.50 (48.9)	0.000

Data presented as mean (standard deviation).

BMI: Body Mass Index; WC: Waist Circumference; SAD: Sagittal Abdominal Diameter; ThC:Thigh Circumference; WHtR: Waist-to- Height Ratio; WTR: Waist-to-Thigh Ratio; SAD/Height: Sagittal Abdominal Diameter Height Index; ADI: Abdominal Diameter Index (SAD/WThC); VAT: Visceral Adipose Tissue (area).

analysis, variables were compared for each sex and their respective age group, showing that most of the averages of abdominal adiposity anthropometric indicators, as well as the VAT area, were higher among the elderly in both sexes. For men the percentage of excess in VAT area was 26.5% in adults and 62.2% in the elderly. For women the percentage was 12.5% and 42.9%, respectively.

Among men it was found that most of the anthropometric indicators showed high correlations with the VAT area and this occurred regardless the age group, with the highest correlations of WHtR ($r = 0.79$, $p \leq 0.01$, in both adults and elderly) and SAD/Height ($r = 0.78$, $p \leq 0.01$, adults; $r = 0.79$, $p \leq 0.01$, elderly) (table II).

For women, the anthropometric indicators showed positive and statistically significant correlations with

the VAT area. The WHtR and SAD/Height showed correlation of 0.73 ($p \leq 0.01$) and 0.64 ($p \leq 0.01$) respectively in adults and elderly. It was noted that in the group of elderly women the correlations between these indicators were not as strong when compared to the group of adult women (table II).

The lowest correlation was observed between thigh circumference and VAT area, in both sexes, statistical significance was observed among elderly men and adult women.

The table III shows the areas under the ROC curve of anthropometric indexes for detecting the excess in the area of visceral adipose tissue, their respective cutoffs points, sensibility and specificity values with better balance between themselves and their predictive positive and negative values. In general, it was observed

Table II
Correlation coefficient between the anthropometric indicators and the visceral adipose tissue area, in both sexes

	Visceral Adipose Tissue Area			
	Men		Women	
	Adults	Elderly	Adults	Elderly
WC	0.76**	0.74**	0.75**	0.60**
ThC	0.19	0.34*	0.36*	0.24
SAD	0.70**	0.76**	0.75**	0.62**
WHtR	0.79**	0.79**	0.73**	0.64**
WTR	0.64**	0.62**	0.53**	0.35*
SAD/Height	0.78**	0.79**	0.73**	0.64**
ADI	0.60**	0.66**	0.67**	0.48**

WC: Waist Circumference; SAD: Sagittal Abdominal Diameter; ThC:Thigh Circumference; WHtR: Waist-to- Height Ratio; WTR: Waist-to-Thigh Ratio; SAD/Height: Sagittal Abdominal Diameter Height Index; ADI: Abdominal Diameter Index (SAD/WThC).

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Table III
Cutoffs, sensitivity and specificity of the anthropometrics indexes that correspond to a VAT area of $\geq 130 \text{ cm}^2$ and the areas below the ROC Curve for men and women

	Visceral Adipose Tissue Area							
	Adults				Elderly			
	ROC Area (95% CI)	Cut-off	Sens. (PPV)	Spec. (NPV)	Roc Area (95% CI)	Cut-off	Sens. (PPV)	Spec. (NPV)
Men								
WHtR	0.91 ** (0.818- 1.008)	0.54	86.7 (66.9)	86.1 (95.2)	0.90 ** (0.882- 0.991)	0.55	85.7 (88.9)	82.4 (77.8)
WTR	0.90 ** (0.809 - 0.987)	1.77	93.3 (68.5)	86.1 (97.5)	0.87 ** (0.771- 0.973)	1.90	82.1 (85.2)	76.5 (72.2)
SAD/Height	0.84 ** (0.710- 0.964)	0.12	86.7 (50.3)	72.2 (94.4)	0.90 ** (0.791- 0.986)	0.12	82.1 (85.2)	76.5 (72.2)
ADI	0.83 ** (0.727- 0.943)	0.38	86.7 (50.3)	72.2 (94.4)	0.91 ** (0.828 - 0.991)	0.42	82.1 (88.5)	82.4 (73.7)
Women								
WHtR	0.87 ** (0.736- 1.008)	0.59	83.3 (42.2)	83.7 (97.2)	0.81 ** (0.678- 0.939)	0.58	81.0 (74.0)	78.6 (84.6)
WTR	0.80 * (0.637- 0.968)	1.57	83.3 (24.2)	62.8 (96.3)	0.63 (0.466- 0.789)	1.81	57.1 (50.0)	57.1 (63.9)
SAD/Height	0.88 ** (0.750- 1.002)	0.13	83.3 (39.0)	81.4 (97.2)	0.84 ** (0.716- 0.975)	0.13	81.0 (77.3)	82.1 (85.2)
ADI	0.84 ** (0.714- 0.968)	0.38	83.3 (31.7)	74.4 (96.9)	0.73 ** (0.589 - 0.877)	0.41	71.4 (65.2)	71.4 (76.9)

ROC: Receiver Operating Characteristic, AUC: Areas under the ROC curves, WHtR: Waist-to-Height Ratio; WTR: Waist-to-Thigh Ratio; SAD/Height: Sagittal Abdominal Diameter Height Index; ADI: Abdominal Diameter Index (SAD/WThC); Sens.: Sensitivity; Spec.: Specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; CI: Confidence interval (95%).

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

that most of the anthropometric obesity indicators showed areas of high discriminatory power, being statistically significant.

Among men, the WHtR had the highest predictive power for a VAT area > 130 cm², with an area under the ROC curve above 0.90 and positive predictive values (PPV) with the highest probability of detecting a man with excess visceral fat when WHtR is higher than the cutoff 0.54 (sens.: 86.7%; spec.: 86.1%) in adults and higher than 0.55 (sens.: 85.7%; spec.: 82.4%) among the elderly, with a PPV of 88.9% (table III).

It is noteworthy that among elderly men the cutoff points were higher than those of adults, except for the SAD/Height, in which the values were similar. Overall, among elderly men, the indicators that had better predictive values were WHtR, SAD/Height and ADI (table III).

For women, the SAD/Height and WHtR were the ones that had the best predictive power, with area under the ROC curve above 0.80, in elderly women, and above 0.86 in the adults. The cutoff of the WHtR to identify excess abdominal visceral fat for elderly women was 0.58 (sens.: 81.0%; spec.: 78.6%). Similar to men, most of the cutoffs in the group of elderly women was higher than of adults (table III).

The WHtR and SAD/Height were the indicators with higher PPV, which had a higher probability of detecting an elderly woman with excess VAT area when its cutoff point was greater than 0.58 and 0.13, respectively, this probability being higher than 74%. On the other hand, the negative predictive values (NPV) found no excess in the VAT area in 97.2% of cases among adult women when the WHtR and SAD/Height were below their cutoff. For elderly women, the indicator with the highest NPV was SAD/Height, which found women without excess VAT area when SAD/Height was lower than 0.13 in 85.2% (table III).

The WTR and ADI showed areas under the ROC curve greater than 0.80 ($p \leq 0.01$), in all age groups, except in elderly women (table III).

Discussion

The present study shows that anthropometric indicators of abdominal obesity performed well in estimating visceral fat measured by CT, in particular the WHtR and SAD/Height in the elderly, on both sexes. In fact, abdominal obesity is one of the characteristics of global cardiometabolic risk and represents the general risk of developing cardiovascular diseases and Diabetes Mellitus type 2¹ and early identification becomes essential, especially when considering the body changes and fat distribution that occur with aging. Thus, these would be alternative methods and replace the computed tomography for estimating visceral fat.

In this study, the highest averages of anthropometric indicators of abdominal obesity and area of VAT were

presented by elderly men and women. The physiological changes that occur with aging consist also in higher fat concentration in the abdominal area, mainly visceral, and when this accumulation becomes excessive, there are greater chances for disorders already mentioned²⁰⁻²² because this fat is metabolically active and influences normal and pathological processes. Visceral fat increase can occur independently of total or central adiposity changes and represents a clinically relevant phenotype²³⁻²⁵.

There are studies^{7,8} that suggest strong correlations between WC, the SAD and the VAT area measured by computed tomography, however, indexes derived from these anthropometrics indicators, such as WHtR and SAD/Height, have shown similar correlations with visceral fat, when compared with their isolated measurements, this was also found in the present study. However, Ashwell and Hsieh²⁶ showed that the WHtR is more sensitive to assess health risk than the WC in different populations, possibly by encompassing the adjustment for different heights. The elderly show a decrease in height that must be considered, and thus obtaining a more individualized evaluation of WC.

From this point of view, WHtR has been considered superior to several anthropometrics indicators for indicating high cardiovascular^{13,27} and coronary risk²⁸. The WHtR is also known as abdominal obesity index, its analysis suggests that waist circumference of an individual should not exceed half the value of its height^{26,29}. The WHtR has the effect of neutralizing the differences between heights allowing to individualize the interpretation of fat concentration for different ages since height influences the value of WC.

To identify the discriminatory power of the main indicators studied here in predicting the excess of visceral fat, areas under the ROC curve were created. The WHtR and SAD/Height were the best discriminators of risk for the elderly in both sexes. In this study, WHtR showed high values of these areas as well as in other studies^{27,30,31} translating into greater discriminatory power of the WHtR to identify androgenic obesity.

Of particular interest are the cutoffs those indicators for the elderly, that have not been previously identified, however the results presented here were from a specific group, and cannot be generalized. These cutoffs allow the detection of individuals at risk, being a practical, simple and widely applicable resource. It is important to consider the existence of body changes with the aging process, which could generate different WHtR cutoffs between age groups. In this study, the WHtR cutoffs (> 0.54 for men and > 0.58 for women) were slightly higher than those observed by other studies related to coronary disease risk, for hypertension and metabolic syndrome³²⁻³⁴. In general, the sensitivity and specificity of visceral obesity indicators were greater than 71.4% for most of the analyzes in this study.

There are indicators not yet explored such as WTR and ADI that were suggested as substitutes for the waist/hip ratio, able to estimate visceral fat and their risks^{17,35,36}. In

the present study, results similar to the literature were found, revealing that these indicators also have good discriminatory power to predict excess visceral fat, especially in men. However, both WTR as ADI do not take in consideration the proportionality with respect to height, and may remain unchanged, if there is an increase, or decrease, in the measures WC or SAD and ThC. This reinforces the importance of using WHtR and SAD/Height that only change if there is a change in their central measurements, the WC and SAD, respectively.

In this study, there was the limitation of not considering the race because of the difficulty in classifying due to the large miscegenation of the local population. Moreover, being a cross-sectional study, it is impossible to establish causal relationships.

The discrepancies found between studies may be related to methodological differences, varied ethnic characteristics and the age factor, where the elderly are generally included in the same group of adults for analysis, disregarding the peculiarities of aging. In this study, the careful selection of the sample provided a greater representation of equitable groups in respect to the amount of visceral fat. Many studies used different anthropometric techniques, especially for WC and SAD, and/or used another image method and not CT, the golden standard for visceral fat quantification. In the present study the most recommended anatomical location for anthropometric techniques was used^{17,37}.

This study complements the investigation published⁷ where a strong correlation and accuracy of WC and SAD to identify the excess of the VAT area in adults and elderly was observed. Thus, it was proposed to evaluate if the indexes with WC and SAD measures, including the height and/or the ThC, would have better results in this prediction. It has been verified that the correlations were similar and the areas under the ROC curve were larger.

The WHtR and SAD/Height were good in predicting the VAT area of risk in elderly, without the need of measuring it by computed tomography. From the clinical point of view, those results have potential for practical application, since an investigation by CT to evaluate visceral fat becomes more elaborate, costly and emits radiation. On the other hand, indicators of abdominal obesity, presented here, especially WHtR, use body measurements obtained by traditional and simple techniques, non-invasive, of rapid acquisition and interpretation, reproducible and inexpensive, reinforcing its superiority in detecting fat-related changes associated with obesity.

In this regard, it is recommended to periodically measure these anthropometric indexes, expanding their clinical use and in epidemiological studies, as well as in screening for monitoring elderly, essential in subsidizing preventive strategies in individuals and populations.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant.

Sources of Funding

This study was funded by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Study Association

This article is part of the thesis of the first author, Program Postgraduate in Medicine and Health, Federal University of Bahia.

Acknowledgements

The authors thank the participants, CAPES Foundation (Ministry of Education of Brazil) and the research team.

References

1. Shimabukuro M. Cardiac Adiposity and Global Cardiometabolic Risk New Concept and Clinical Implication. *Circ J* 2009; 73: 27-34.
2. Despre s JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E et al. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. Nature* 2006; 444: 881-7.
3. Smith JD, Borel AL, Nazare JA, Haffner SM, Balkau B, Ross R et al. Visceral Adipose Tissue Indicates the Severity of Cardiometabolic Risk in Patients with and without Type 2 Diabetes: Results from the INSPIRE ME IAA Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (5): 1517-25.
4. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21 (6): 697-738.
5. Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW, Kritchevsky SB, Ding J, Newman A et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (3): 413-20.
6. Van Der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17 (4): 187-96.
7. Roriz AKC, Oliveira CC, Almeida P et al. Methods of predicting visceral fat in adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography. *Arch Latinoamericanos Nutrición* 2011; 61 (1): 5-12.
8. Sampaio LR, Simões EJ, Assis AMO, Ramos LR. Validity and Reliability of the Sagittal Abdominal Diameter as a Predictor of Visceral Abdominal Fat. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 980-6.
9. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, Pieper L, Nauck M, John U et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1777-85.
10. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 547-56.
11. Kahn HS, Bullard KM, Barker LE, Imperatore G. Differences between Adiposity Indicators for Predicting All-Cause Mortality in a Representative Sample of United States Non-Elderly Adults. *PLoS ONE* 2012; 7 (11): e50428.
12. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 247-69.

13. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (7): 646-53.
14. World Health Organization-Obesity Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, WHO/NUT/NCD, 1998.
15. Nutrition Screening Initiative. Incorporating Nutrition Screening and Interventions into Medical Practice. A monograph for physicians. The Nutrition Screening Initiative. Washington (DC): The American Dietetic Association; 1994.
16. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Illinois: *Human Kinetics Books* 1988. p. 177.
17. Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin. Epidemiol* 1996; 49: 1017-24.
18. Seidell JC, Oosterlee A, Thijssen MAO, Burema J. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: relation between anthropometry and computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 7-13.
19. Hunter GR, Snyder SW, Kekes-Szabo T, Nicholson C, Berland L. Intra-abdominal adipose tissue values associated with risk of possessing elevated blood lipids and blood pressure. *Obes Res* 1994; 2: 563-8.
20. Donini LM, Savina C, Gennaro E, De Felice MR, Rosano A, Pandolfo MM et al. A systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2012; 16 (1): 89-98.
21. Sampaio LR. Avaliação Nutricional no envelhecimento. *Rev Nutr* 2004; 17 (4): 507-14.
22. Hughes V, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Singh MAF. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 475-82.
23. Zhang C, Rexrode KM, Van Dam RM, Li TY, MS, Hu FB. Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality Sixteen Years of Follow-Up in US Women. *Circulation* 2008; 117: 1658-67.
24. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004; 110 (18): 2781-5.
25. Turcato E, Bosello O, Francesco VD, Harris TB, Zoico E, Bissoli L et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: Their relation with cardiovascular risk factors. *Int J. Obes Relat Metab Disor* 2000; 24 (8): 1005-10.
26. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56: 303-7.
27. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2012; 13: 275-86.
28. Pitanga FJG, Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador-Bahia. *Arq Bra Cardiol* 2005; 85: 26-31.
29. Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. Comparison of body fat estimation using waist:height ratio using different 'waist' measurements in Australian adults. *British Journal of Nutrition* 2008; 100: 1135-41.
30. Haun, Pitanga FJG, Lessa I. Razão Cintura/Estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55 (6): 705-1.1.
31. Almeida RT, Almeida MMG, Araújo TM. Obesidade Abdominal e Risco Cardiovascular: Desempenho de Indicadores Antropométricos em Mulheres. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92 (5): 375-80.
32. Ho SY, Lam TH, Janus ED. Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study Steering Committee. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 683-91.
33. Lin WY, Lee LT, Chen CY, Lo H, Hsia HH, Liu IL et al. Optimal cut-off values for obesity: using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 26 (9): 1232/1238.
34. Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 157-61.
35. Ehrlich AC, Smith DA. Abdominal diameter index and 12-year cardiovascular disease incidence in male bridge and tunnel workers. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35 (3): 409-15.
36. Smith DA, Ness EM, Herbert R, Schechter CB, Phillips RA, Diamond JA et al. Abdominal diameter index: a more powerful anthropometric measure for prevalent coronary heart disease risk in adult males. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7 (4): 370-80.
37. Ashwell M, Browning LM. The Increasing Importance of Waist-to-Height Ratio to Assess Cardiometabolic Risk: A Plea for Consistent Terminology. *The Open Obesity Journal* 2011; 3: 70-7.



Original / *Deporte y ejercicio*

Beneficios de la ingesta del *Phlebodium decumanum* sobre el daño muscular al efectuar ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios

M. C. Vargas Corzo¹, M. J. Aguilar Cordero², C. de Teresa Galván³, D. Segura Millán⁴,
M. T. Miranda León⁵, G. Castillo Rueda⁶ y R. Guisado Barrilao⁷

¹Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Centro Andaluz de Medicina del Deporte de Granada. España. ²Catedrática. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Enfermería. Universidad de Granada. España. ³Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Centro Andaluz Medicina del Deporte de Granada. Hospital Universitario San Juan de Dios. España. ⁴Diplomado Universitario en Enfermería. Centro Andaluz de Medicina del Deporte de Granada. España. ⁵Profesora Titular de Universidad. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Granada. España. ⁶Diplomada Universitaria en Enfermería. Servicio Andaluz de Salud. Jaén. España. ⁷Catedrático. Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. España.

Resumen

Introducción: El ejercicio intenso provoca un daño muscular inflamatorio que, en sujetos sedentarios provoca un aumento del riesgo cardiovascular. El *Phlebodium decumanum* (PD) ha evidenciado efectos inmunomoduladores protectores frente a ese daño en los deportistas. Para conocer los efectos del PD en una población sedentaria frente al ejercicio excéntrico, y como modelo del daño muscular inflamatorio.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio experimental, doble ciego, multigrupo, randomizado, con un grupo experimental (n = 17) al que se le administró una formulación de PD (3,6 g/sujeto distribuidos en 9 dosis de 400 mg desde el 3.º día pretest), y un grupo control (n = 16) que tomó sustancia placebo. Se realizaron dos ergoespirometrías en tapiz rodante a cada participante: una previa al estudio (protocolo de Bruce modificado) para descartar signos de isquemia durante el esfuerzo y valorar el VO₂max; la segunda, aplicando un protocolo excéntrico (14% de desnivel descendente), durante 10 minutos en estado estable a una intensidad entre 70-80% del VO₂max individual, como protocolo experimental. Se efectuaron comparaciones intragrupo e intergrupo del porcentaje de cambio pre-postesfuerzo en variables sanguíneas y de funcionalidad muscular.

Resultados: El estudio evidencia aumentos significativos de enzimas musculares MG, CPK y LDH en los dos grupos de estudio, sin cambios para la TnI, siendo significativamente menores en el grupo al que se le administró PD. Se observaron reducciones significativas de los test funcionales SJ, CMJ en ambos grupos, lo que mostró un apreciable menor descenso en el grupo PD. Se apreció una

BENEFITS OF *DECUMANUM PHEBODIUM* INTAKE ON THE MUSCLE DAMAGE IN THE RESPONSE TO INTENSE PHYSICAL EXERCISE IN SEDENTARY SUBJECTS

Abstract

Introduction: Intense physical exercise provoke muscle damage, that in sedentary people can increase cardiovascular risk. *Phlebodium decumanum* (PD) has shown to have immunomodulator effects in models of moderate-intense physical activities in well conditioned groups. To evaluate the PD effects during eccentric exercise, as a model of muscle inflammation protocol, on a sedentary population with cardiovascular risk.

Methods. This is an experimental, double-blind, multi-group randomized study. Experimental Group 1 (n = 17) received PD, 9 dosis of 400 mg (total amount 3.6 g) every 8 hours during 3 days, and Control Group 2 (n = 16) received a placebo. All the subjects performed two treadmill ergoespirometry tests: first, a modified Bruce protocol to discard ischemic responses during exercise and to evaluate VO₂max before the experimental phase; and second, with an eccentric protocol (14% descending ramp test) during 10 minutes in stable state at 70-80% VO₂max, as experimental inflammatory protocol.

We compared intra and inter groups to evaluate differences in the pre and post-test differences results on blood muscle damage variables.

Results: The study shown statistically significant differences in all pre-post intra-groups results in muscle damage variables (CK, LDH and Myoglobin, but not in Cardiac Troponin), and in functional lower-limb test (SJ and CMJ). The comparison of inter-group results shown less muscle damage and less functional lower-limb deterioration in Group 1 compared with Control group, with statistical significance in both cases. Differences in hand grip dynamometry were not statistically significant.

Conclusions: The eccentric exercise protocol in that study has proven to be a good model to induce muscle and

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Av. Madrid, s/n.
Universidad de Granada.
18071 Granada
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 6-III-2013.
Aceptado: 22-III-2014.

reducción del índice elástico y de la dinamometría manual solo en el grupo control, aunque las diferencias con el grupo PD no alcanzaron una significación estadística.

Conclusiones: El protocolo del ejercicio excéntrico en el presente estudio ha inducido daños musculoesqueléticos y en la funcionalidad muscular, que han resultado significativamente menores en el grupo PD, al mostrar los efectos protectores del *Phlebodium Decumanum* en tratamientos cortos, frente al daño muscular también en el esfuerzo agudo.

(Nutr Hosp. 2014;29:1408-1418)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7407

Palabras clave: *Phlebodium decumanum*. Daño muscular. Sujetos sedentarios. Ejercicio físico intenso.

Introducción

La práctica regular del ejercicio físico ha demostrado los efectos beneficiosos para la salud; se trata de una potente herramienta de promoción de la salud y de prevención frente a las patologías crónicas no transmisibles más prevalentes en nuestro entorno (enfermedades cardiovasculares, metabólicas y osteoarticulares)¹⁻³.

Sin embargo, la realización de ejercicios a intensidades inadecuadas en poblaciones de riesgo, pacientes crónicos o con baja condición física, ha mostrado un incremento del riesgo de lesiones y de efectos no deseados de distinta magnitud, por lo que resulta imprescindible en estos casos una prescripción individualizada del ejercicio^{1,3,4}.

Uno de los objetivos del tratamiento farmacológico de los pacientes crónicos es la protección frente a los riesgos, especialmente los cardio-metabólicos, que se asocian al ejercicio intenso (elevación del gasto cardíaco y de la demanda miocárdica de oxígeno, estimulación adrenérgica, etc.)^{1,4}. Sin embargo, la prevención frente al daño muscular y a las respuestas inflamatorias y neuroendocrinas que este tipo de ejercicio provoca no suelen ser una prioridad dentro del abordaje farmacológico y nutricional de los pacientes, a pesar de haberse evidenciado una directa relación entre el daño muscular, la inflamación sistémica mediada por citoquinas y el riesgo cardiometabólico.

La mayoría de los estudios que evidencian los efectos protectores de los tratamientos antioxidantes e inmunomoduladores frente al daño tisular provocado por el ejercicio físico intenso se han realizado en deportistas de alto nivel y durante periodos prolongados de tiempo. Se desconocen, sin embargo, los efectos de esos suplementos en sujetos sedentarios y a corto plazo.

El *Phlebodium decumanum* es un helecho propio de climas subtropicales y tropicales y se obtiene en países de Centroamérica⁵. El extracto purificado y estandarizado de fronde EXPLY-37, obtenido siguiendo, con algunas modificaciones, el procedimiento descrito en la patente US 6.228.366 propiedad de HELSINT⁶, ha mostrado en distintos estudios un perfil inmodula-

functional damage in sedentary people. Short PD treatment has shown to reduce muscle and functional acute damages compared with placebo control group in this specific population.

(Nutr Hosp. 2014;29:1408-1418)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7407

Key words: *Phlebodium decumanum*. Muscle damage. Sedentary population. Intense physical exercise.

dor promoviendo la liberación por macrófagos de citoquinas antiinflamatorias (rsTNF, IL-1ra)⁷. También tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios que protegen frente a los riesgos ligados al daño muscular y a la disfunción inmune provocados por un ejercicio intenso y prolongado⁸⁻¹⁰. La mayor parte de los estudios realizados con este extracto se han llevado a cabo en grupos de deportistas de nivel medio-alto, pero no se dispone de información y resultados sobre los potenciales efectos a corto plazo y en grupos de población sedentaria.

Objetivos principales

- Evaluar en un grupo de sujetos sedentarios el daño tisular musculoesquelético agudo inducido por una carga uniforme y protocolizada de ejercicio físico intenso de predominio excéntrico.
- Valorar las acciones a corto plazo derivadas de la administración oral de *Phlebodium Decumanum* (1,2 g/día durante 3 días pre-ejercicio), en la atenuación del daño muscular, ante el mismo protocolo de ejercicio excéntrico en sujetos sedentarios.

Material y métodos

El estudio se desarrolló en el Centro Andaluz de Medicina del Deporte (Hospital Universitario de San Juan de Dios de Granada), y en el Hospital General y Traumatólogo de la Ciudad Sanitaria Virgen de las Nieves de Granada.

La muestra final quedó conformada por 33 varones sedentarios (48,3 ± 5,9 años), pertenecientes al colectivo de trabajadores del Servicio Público del Taxi de Granada, tras un muestreo no probabilístico en base a los criterios del estudio, y cuyo número se calculó en base a los errores α y β fijados (error α = 0,05 y potencia (1 - β) = 0,90).

En la fase inicial pre-experimental (T0) se les hizo a todos los sujetos una prueba ergométrica (Protocolo de Bruce modificado) para medir el consumo máximo de

oxígeno y determinar la intensidad del esfuerzo en la fase experimental T1, así como para descartar signos de isquemia durante el esfuerzo.

Los sujetos participantes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, que se muestran en la tabla I, siguiendo los protocolos de Both³ y Thomas¹¹.

En la fase experimental T1, los sujetos fueron asignados de forma aleatoria a cada uno de los grupos (experimental y control). El grupo experimental recibió la suplementación oral de *Phlebodium Decumanum* (3,6 g/sujeto distribuidos en 9 dosis de 400 mg administrados desde el tercer día pretest), y de sustancia placebo en el grupo control (bajo la misma posología y formato de presentación que el otro grupo).

Tras los 3 días de suplementación experimental, y habiendo dejado un tiempo de lavado de 10 días desde la fase T0 para evitar el efecto residual de la primera ergometría, se realizó la prueba experimental de esfuerzo físico en el periodo T1. Ésta consistió en una ergoespirometría en tapiz rodante, con control de gases espirados y de ECG durante el esfuerzo; se empleó un protocolo de ejercicio de predominio excéntrico (pendiente descendente constante del 14% en el tapiz), consistente en 2 tandas de ejercicio en estado estable de 5 minutos de duración (separadas por 2 minutos de recuperación activa), a una intensidad comprendida entre el 70 y el 80% del consumo máximo de oxígeno individual cuantificado en la etapa previa (T0). El estado estable fue alcanzado por todos los sujetos, entre los minutos 5 y 7 desde el inicio del ejercicio en la primera tanda, y entre los minutos 2 y 3 desde el final de la recuperación activa, en la segunda, homogeneizándose relativamente la

intensidad de ejercicio. Para la ergoespirometría, se utilizó un tapiz Porwejog GX 100 y un analizador de gases modelo CPX/D System de *Medical Graphics Corporation (Minnesota) USA, Ergometrix S.A.*

La valoración de las respuestas se realizó mediante la comparación intragrupo del cambio cuantitativo pre-postesfuerzo, y la evaluación de la eficacia protectora de *Phlebodium Decumanum* se efectuó mediante comparación del cambio porcentual experimentado entre el pre y el postesfuerzo.

Para valorar el daño muscular se midieron creatinfosfoquinasa (CPK), mioglobina (MG), láctico deshidrogenasa (LDH), y el daño miocárdico se evaluó mediante la troponina I cardíaca (TncI). También se efectuaron hemogramas estándar para calcular, a partir de los valores de hemoglobina y hematocrito y aplicando la fórmula propuesta por Dill y Costil¹², las modificaciones del volumen plasmático pre-postejercicio y para hacer las correcciones individuales de las variables analíticas musculares, en base a la hemoconcentración producida tras la actividad física.

La extracción de la muestra sanguínea fue realizada por venopunción periférica (en vena antecubital), en una cantidad de 13 ml con los individuos en sedestación. Todas las muestras previas a la ergometría se extrajeron en condiciones basales: en ayunas y entre las 8:30 AM y las 10:30 AM. Las muestras biológicas postesfuerzo fueron tomadas por la misma persona y bajo idénticas condiciones técnicas, en el minuto 6 tras la finalización del protocolo del ejercicio.

Para las determinaciones de los parámetros MG y TncI se aislaron alícuotas de suero que fueron congeladas a -80°C hasta su análisis, mediante técnicas de enzimoanálisis; para ello se emplearon kits específicos del laboratorio *Beckman Coulter Ireland, Inc.*

Las pruebas funcionales musculares fueron efectuadas entre los minutos 10-15 tras la finalización del ejercicio, para valorar así el posible deterioro funcional muscular inducido por la actividad física protocolizada. Se evaluaron también la fuerza máxima de presión manual y la fuerza explosiva y elástica de las extremidades inferiores.

La fuerza máxima de presión manual se evaluó mediante dinamometría (dinamómetro manual digital con precisión de 0,1 kg y rango de 5,0 a 100,0 kg, modelo TKK 5401 de *Takei Scientific Instruments CO*), según el protocolo de la batería *EUROFIT* (Test Europeo de Aptitud Física)¹³.

La determinación de fuerza explosiva y elástica de extremidades inferiores, se realizó mediante test de Bosco, empleando una plataforma de salto, modelo *Ergo Tester, de Globus Italia*. La evaluación funcional incluyó los test Squat Jump (SJ) y Countermovement Jump o Salto Vertical con Contramovimiento (CMJ). Los resultados de la altura fueron expresados en centímetros, con precisión de 0,1 centímetros, y el tiempo de vuelo en segundos, con precisión de 0,001 segundos. El índice elástico (IE) fue calculado mediante la fórmula: $IE = ((CMJ-SJ)/SJ)*100$

Tabla I

Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Criterios de inclusión

- Sexo masculino.
- Edad 35-55 años.
- Hábito sedentario o insuficientemente activo (IpAQ) o
- Permanencia en sedestación 14 horas/día y sin practicar ejercicio físico.
- VO_{2max} 18-41 mL Kg/min.
- Consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Enfermedades cardiovasculares diagnosticada.
- Signos o síntomas de enfermedad cardiovascular o pulmonar (CAEF)**.
- Enfermedades intercurrentes.
- Procesos inflamatorios en las 2 semanas anteriores al estudio.
- Consumo de medicamentos que interfieran con el PD.
- Consumo habitual de tóxicos o drogas.
- Tabaquismo en las 3 semanas antes del estudio.

*Clasificación IpQ. Booth y cols., 2011³.

**Cuestionario de Aptitud para el Ejercicio Físico (CAEF). Thomas y cols. 1992¹¹.

Tratamiento Estadístico de los Datos

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el paquete informático SPSS versión 19.0 para Windows. Antes de aplicar métodos de estadística inferencial, todas las variables se sometieron al test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y/o Shapiro-Wilk para conocer el carácter paramétrico, o no, de cada una de ellas.

Las variables cuantitativas fueron expresadas mediante el valor promedio, la desviación típica y el error típico de la media, analizándose por grupos (experimental o PD y control o placebo) y periodos (pretest y postest). Asimismo, se expresó para cada uno de estos parámetros, grupos y periodos, el porcentaje de cambio entre los valores pre y postejercicio.

Para realizar la estadística inferencial, los test de hipótesis intragrupo (pre-postest) fueron diferentes, según la distribución normal o no de dicha variable. Para parámetros normales, se utilizó el test de la T de Student para datos pareados, previa comprobación estadística de la asociación significativa entre las variables. En el caso de variables no normales, se aplicó el test de Wilcoxon para datos pareados. Se asumieron diferencias pretest-postest significativas, para $p < 0,05$.

Para comprobar la homogeneidad de las medias de los dos grupos en el pretest, y en el caso de variables normales, se aplicó la prueba de Levene de igualdad de varianzas y después, según su resultado, la prueba T de Student o Welch de igualdad de medias para las muestras independientes. Para variables no normales se empleó el test de la U de Mann-Whitney, asumiendo igualmente diferencias significativas, cuando $p < 0,05$.

Con el fin de evaluar las diferencias de las respuestas al ejercicio, entre el grupo experimental y el control, se utilizaron los test de contrastes intergrupos postest, con el mismo algoritmo metodológico que se acaba de exponer en el párrafo anterior, pero referido a los valores de los parámetros obtenidos tras el ejercicio. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias intergrupos en la respuesta al ejercicio, esto es, aquellas que dieron valores de $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla II se muestran los datos de la estadística descriptiva y del test de contraste de las hipótesis referidas a los parámetros sanguíneos de daño muscular,

Tabla II
Parámetros sanguíneos de daño muscular en respuesta al ejercicio. Estadística descriptiva y de contraste

Variable ¹	Período	Media	Desv. típica	Error Tip. de la media	Signific. p Intragrupo (Pre-postest)	Signific. p. % cambio intergrupos (Postest)
MG (ng/mL)	Pretest	41,8130	17,5990	4,3990	,000*	,045*
	Postest	54,1400	27,4120	4,1965		
	% Cambio Pre-postest	52,0300	33,7790	8,4450	,000*	
	Pretest	39,2530	17,3028	4,1965		
	Postest	73,27	31,2150	7,5710		
	% Cambio pre-postest	95,29:3	70,6000	16,9805		
CPK (U/L)	Pretest	145,6900	98,7430	25,5860	,000*	,000*
	Postest	154,3800	101,5120	25,4700		
	% Cambio Pre-postest	6,3260	5,4400	1,3600	,000*	
	Pretest	109,7600	52,1300	12,5430		
	Postest	135,5300	68,9720	16,7280		
	% Cambio pre-postest	22,8810	15,9140	3,8590		
LDH (U/L)	Pretest	276,2500	41,3350	10,3340	,000*	,000*
	Postest	292,1900	41,6140	10,4040		
	% Cambio pre-postest	5,9362	4,8969	1,2242	,000*	
	Pretest	268,4100	53,3540	12,9400		
	Postest	312,4100	46,7400	11,3380		
	% Cambio pre-postest	17,5944	9,5767	2,3227		
TnI (ng/mL)	Pretest	,0188	,0080	,0020	,317	572
	Postest	,0198	,0065	,0016		
	% Cambio pre-postest	5,3000	,0073	,0018	,200	
	Pretest	,0094	,0042	,0010		
	Postest	,0101	,002	,0003		
	% Cambio pre-postest	7,4400	,0022	,0001		

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las dos últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupos postest respectivamente. * Significación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

como respuesta al ejercicio: mioglobina (MG), creatinofosforina (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH) y troponina I cardiaca (TncI).

Los resultados del análisis pretest-postest intragrupo evidencian elevaciones significativas para las variables MG, CPK y LDH, tanto en el grupo experimental como en el control. Ello indica que el protocolo del ejercicio aplicado ha inducido daño muscular en los dos grupos de estudio, por lo que no se han detectado elevaciones en el postest para la TncI, en ninguno de los casos.

El análisis intergrupos postest ha mostrado diferencias significativas entre el porcentaje de cambio pretest-postest del grupo experimental y el del grupo control para las variables MG, CPK y LDH. Los resultados muestran que el grupo que tomó PD ha expresado menores incrementos de enzimas de daño muscular que el grupo control (fig. 1).

La tabla III refleja los datos de la estadística descriptiva y el test de contraste de las hipótesis referidas a los parámetros indicadores de fuerza de los trenes inferior y superior, obtenidos a través del test de salto vertical y fuerza máxima de prensión manual, respectivamente.

Los resultados del análisis pretest-postest intragrupo han objetivado disminuciones significativas de las variables SJ y CMJ, tanto en el grupo experimental como en el control; se evidencia en ambos grupos una reducción de la potencia muscular del tren inferior tras el es-

fuerzo. El índice elástico y la fuerza isométrica máxima de prensión manual han mostrado una reducción significativa en el postest respecto al pretest, pero solo en el grupo control, no en el grupo experimental.

El análisis intergrupos ha mostrado un menor porcentaje de cambio post-test estadísticamente significativo en el grupo experimental, frente al grupo control para todas las variables de funcionalidad muscular analizadas (SJ y CMJ, índice elástico y fuerza máxima de prensión manual), indicando menor deterioro funcional muscular en el grupo PD.

En todos los casos se ha demostrado la homogeneidad de muestras pretest, tanto para las variables serológicas, como para las de función muscular; se descarta, por tanto, que las diferencias anteriormente descritas, puedan ser atribuidas a distribuciones desiguales de las variables en condiciones basales.

En la figura 2 se reflejan estos resultados descritos mediante un gráfico de columnas.

Discusión y conclusión

El ejercicio físico acarrea efectos muy beneficiosos para la salud, siempre que se practique de forma adecuada, se conozcan los riesgos asociados a patologías subyacentes, así como al nivel de la condición física de

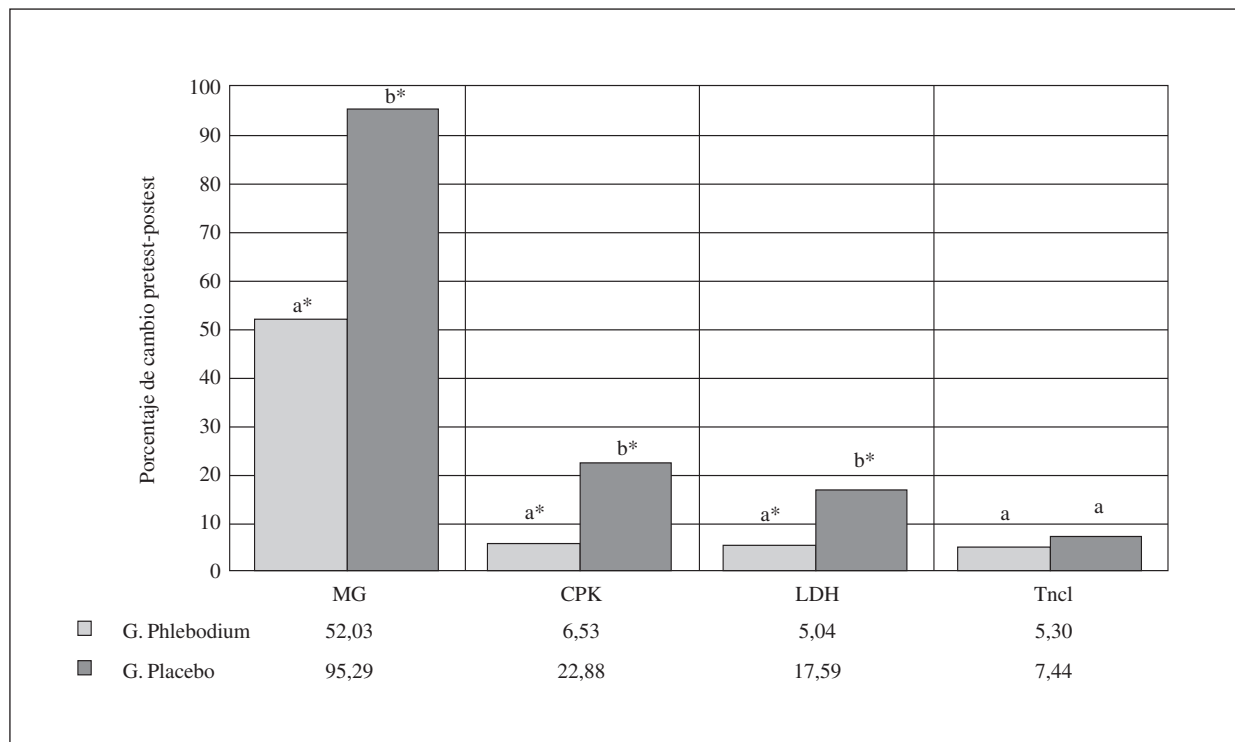


Fig. 1.—Porcentaje de cambio de enzimas de daño muscular en respuesta al ejercicio. Porcentaje de cambio entre el pretest y el postest de los niveles de las enzimas de daño muscular: mioglobina (MG), creatin fosfo kinasa (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH) y troponina I cardiaca (TncI), para cada grupo (G. Phlebotidium y G. Placebo). (*) Indica porcentaje de cambio pretest-postest intragrupo significativo para $p < 0,05$. Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los dos grupos ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor porcentual del cambio pretest-postest por variable y grupo.

Tabla III
Líneas de infusión de NE

Variable ¹	Período	Media	Desv. típica	Error Tip. de la media	Signific. p Intragrupo (Pre-postest)	Signific. p. % cambio intergrupos (Postest)
T. Salto vertic. (SJ) (cm)	Pretest	22,125	8,035	3,931	,0006*	,016*
	Postest	21,300	7,753	3,363		
	% Cambio Pre-postest	-3,530	1,441	0,329		
	Pretest	22,334	8,134	4,523		
	Postest	19,743	7,189	4,196		
% Cambio Pre-postest	-11,381	6,595	1,822			
T. Salto vertic. (CMJ) (cm)	Pretest	24,321	7,121	3,832	,004*	,000*
	Postest	22,912	7,165	3,817		
	% Cambio Pre-postest	-5,763	6,273	1,359		
	Pretest	24,331	6,222	4,621		
	Postest	20,435	4,105	3,411		
% Cambio Pre-postest	-15,802	7,316	2,685			

Se reflejan datos de estadística descriptiva (media, desviación típica y error típico de la media) para cada una de las variables especificadas en la primera columna, por grupo (experimental y control) y periodo (pretest y postest), así como el porcentaje de cambio (% cambio) entre ambos periodos para cada categoría. Las dos últimas columnas corresponden a los test de contraste de hipótesis: intragrupo pre-postest, intergrupos pretest e intergrupo postest respectivamente. * Significación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

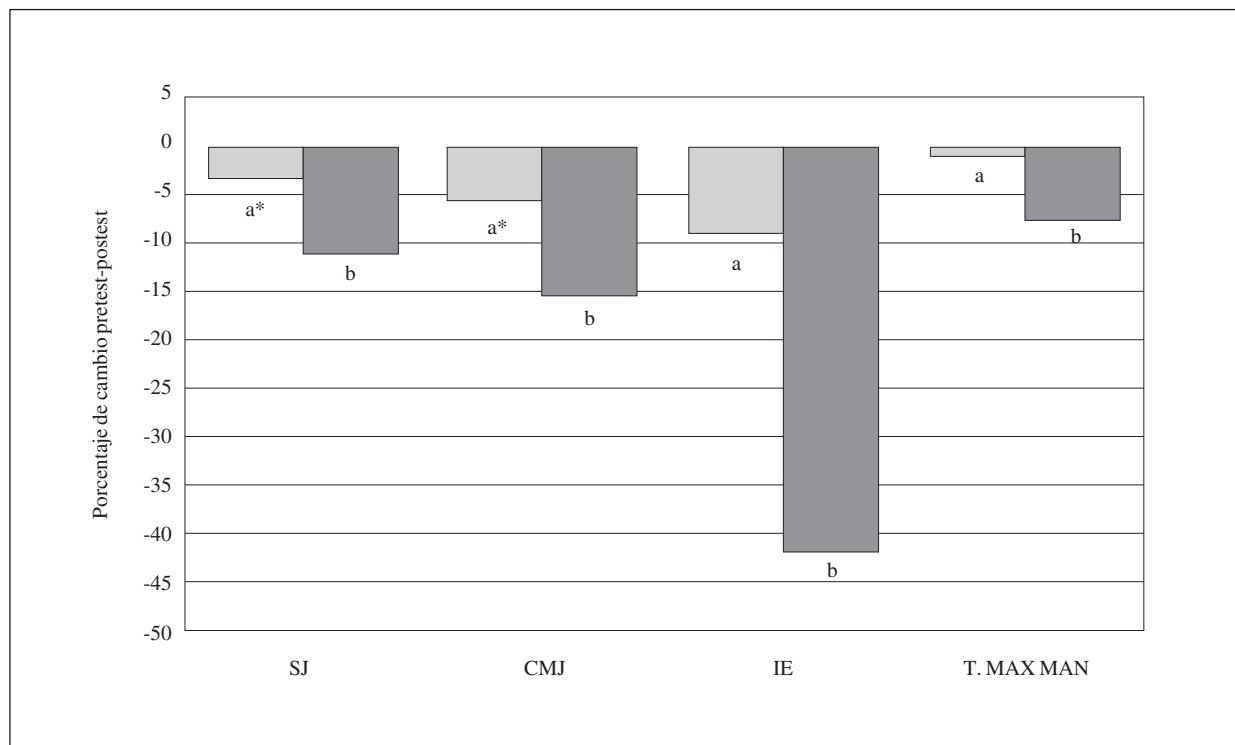


Fig. 2.— Porcentaje de cambio en los test de fuerza en respuesta al ejercicio. Porcentaje de cambio entre el pretest y el postest de las pruebas de Salto Vertical Squat Jump (SJ), Countermovement Jump (CMJ), índice de elasticidad (IE), y fuerza máxima de presión manual. (*) Indica porcentaje de cambio pretest-postest intragrupo significativo para $p < 0,05$. Las letras no coincidentes situadas sobre las columnas, indican que existen diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los dos grupos ($p < 0,05$) y si son coincidentes, indican la ausencia de diferencias significativas intergrupos ($p > 0,05$). En la tabla de datos, se refleja el valor porcentual del cambio pretest-postest por variable y grupo.

cada persona¹. Sin embargo, el ejercicio físico intenso en sujetos no entrenados, y muy especialmente si este es de predominio excéntrico, provoca daños en las fibras musculares (especialmente en las fibras rápidas).

En ocasiones, de gran severidad, y que se pueden manifestar clínicamente por una capacidad muscular funcional reducida, dolor, edema y otros signos inflamatorios musculares. También con alteraciones analíticas

sanguíneas que muestran elevaciones de distintas proteínas indicadoras de daño muscular esquelético, como parámetros inflamatorios¹⁴⁻²².

La prescripción individualizada del ejercicio es el mejor medio de evitar riesgos durante el esfuerzo, a lo que contribuyen las estrategias farmacológicas y nutricionales adecuadas¹.

En este estudio investigamos los efectos protectores del PD a corto plazo, frente a un ejercicio excéntrico que provocara daño muscular en una población sedentaria y de bajo nivel de condición física.

Para la inducción del daño muscular se optó por un protocolo de ejercicio con predominio excéntrico; ambos grupos mostraron elevaciones estadísticamente significativas de los marcadores serológicos de daño muscular (MG, CPK, y LDH). Puesto que se trata de indicadores inespecíficos de daño tisular, y por lo tanto los aumentos referidos podrían derivar de tejidos diferentes al músculo estriado esquelético, se descartó esencialmente la etiología cardíaca mediante la ausencia de alteraciones en la TncI, tanto por la gravedad de esta, como por las más altas posibilidades lesivas de dicho órgano durante el ejercicio²³⁻³⁴.

La mioglobina es el parámetro que ha mostrado mayores ascensos respecto al preejercicio, y en relación con los otros marcadores (52% en el grupo experimental y un 95% en el grupo placebo), concordando con su cinética de liberación más precoz y acusada para los ejercicios de carrera en pendiente descendente y en sujetos no entrenados, documentada en la literatura³⁵⁻³⁷.

La CPK y la LDH también han experimentado elevaciones en ambos grupos tras la actividad física, aunque éstas han sido más discretas que las observadas en la mioglobina: (CPK: 6% en el grupo experimental y 23% en el grupo placebo; LDH: 6% en el grupo experimental y 18% en el grupo placebo), respecto a los valores basales. Dichos incrementos han sido superiores a los esperados, teniendo en cuenta que se trata de un indicador tardío de daño muscular y también que, en el caso de los ejercicios excéntricos, al menos en los de características puras, su pico máximo suele sufrir un retraso temporal respecto a otras modalidades de ejercicio³⁸⁻⁴².

Las diferencias de la elevación postejercicio de la mioglobina, CPK y LDH detectadas entre los dos grupos, con ascensos significativamente menores en el grupo que tomó *Phlebodium Decumanum*, refuerzan una vez más el efecto protector del producto sobre el daño muscular.

Los estudios funcionales musculares evidencian un deterioro de la función muscular, inducido por el ejercicio excéntrico, que afecta a la fuerza explosiva y elástica de los miembros inferiores (CMJ y SJ) en los dos grupos del estudio. La disminución postejercicio del SJ (3,5% en el grupo experimental y 11,5% en el grupo placebo), respecto al preesfuerzo, muestra, por lo tanto, una afectación de la función muscular evidenciada, lo que concuerda con otros estudios⁴³. Puesto que este test también permite valorar de manera indirecta la capaci-

dad contráctil y de sincronización de la contracción de las fibras musculares, los resultados indicarían también un compromiso de la capacidad de reclutamiento de unidades motoras y del porcentaje de utilización de fibras rápidas producido tras el ejercicio^{44,45}.

Considerando que el test CMJ supone la realización de un trabajo muscular concéntrico precedido por una actividad excéntrica que permite evaluar principalmente la manifestación elástico-explosiva de la fuerza, la disminución postejercicio de su índice (en torno al 6% en el grupo PD y 16% en el grupo control), muestra un compromiso de la fuerza elástica y explosiva. Puesto que este test también aporta información indirecta sobre el reclutamiento de unidades motoras, el porcentaje de participación de fibras rápidas, la reutilización de energía elástica y la coordinación intra e intermuscular^{44,45}, los resultados obtenidos tras el ejercicio, sugieren una muy probable afectación de esas funciones.

La mayor afectación del índice CMJ, respecto al SJ, en ambos grupos, hace prever que el principal elemento diferenciador entre el CMJ y SJ sea el componente elástico de la fuerza. Este se desarrolla durante la fase del estiramiento muscular y las acciones musculares excéntricas repetidas por los sujetos de nuestro estudio, han provocado también un daño en el compartimento elástico de los músculos ejercitados, es decir, de su tejido conectivo; y que ello podría haber alcanzado una magnitud de moderada a severa⁴⁶.

Las diferencias intergrupos en las disminuciones de los índices funcionales SJ y CMJ concuerdan con las elevaciones enzimáticas de daño muscular halladas en nuestro estudio. Es decir, la menor reducción de los índices o menor deterioro funcional muscular manifestado en el grupo experimental se ha asociado a la también más discreta elevación enzimática indicativa de daño muscular, aplicándose el mismo razonamiento, pero a la inversa, al grupo placebo. Todo ello nos lleva a apoyar la hipótesis formulada en este estudio, sobre la acción positiva de *Phlebodium Decumanum* en la protección frente al daño muscular inducido por el ejercicio.

Nuestros hallazgos concuerdan con otros trabajos que han propugnado que las acciones repetitivas excéntricas producen una disminución ostensible de la capacidad contráctil del músculo. Lo que se evidencia mediante los descensos de la producción de fuerza tras el ejercicio y que parece tener una relación directa con los daños generados en las fibras musculares^{47,48}. Por contra, otros estudios sugieren que las contracciones excéntricas máximas se encuentran limitadas por una activación incompleta del grupo muscular utilizado^{48,49} e incluso con un menor deterioro de la fuerza en el ejercicio excéntrico, frente al isométrico y al concéntrico, lo que se atribuyó a una mayor eficacia mecánica^{50,51}. Este argumento podría ilustrarse con el hecho de que, para una misma carga de trabajo, el ejercicio excéntrico requiere un menor coste metabólico y neuronal.

Para estos autores, el componente elástico es el principal causante del mantenimiento del potencial de acción de las fibras musculares con la contracción excéntri-

ca^{52,53}. También consideran que en sujetos familiarizados con este tipo de trabajos, las pérdidas de fuerza y el daño muscular son menores e, incluso, han apuntado que el propio entrenamiento excéntrico promueve a largo plazo los mecanismos de protección frente al daño muscular.

Sobre el coste energético de las contracciones excéntricas al que hemos hecho mención en el apartado anterior, conviene reseñar que, en efecto, la gran mayoría de evidencias científicas apuntan a que estas acciones musculares permiten realizar altas intensidades de ejercicio con requerimientos metabólicos menores y con una respuesta circulatoria y respiratoria sensiblemente atenuada respecto a las actividades de predominio concéntrico e isométricas⁵⁴. En este sentido, O'Reilly y cols.⁵⁵ demostraron que el coste metabólico del ejercicio físico excéntrico era de un 53% a un 59% más bajo respecto al trabajo concéntrico de la misma carga. Sin embargo, estas particularidades que algunos investigadores^{50,51} interpretan como altamente beneficiosas por asociarlas a un menor riesgo de lesiones musculoesqueléticas al optimizar la eficiencia metabólica y neuronal, nuestros resultados muestran un aumento del riesgo de lesión muscular. De este modo, nuestro estudio evidencia que los sujetos con baja condición física, son capaces de soportar grandes cargas de trabajo excéntrico y por lo tanto, de someter a su musculatura a altas tensiones, lo que las expone a un elevado riesgo de lesiones, mientras que las exigencias cardiacas, respiratorias y metabólicas requeridas durante la actividad son relativamente bajas y, por lo tanto, la tolerancia cardiorrespiratoria al ejercicio resulta aceptable. Este ha sido, precisamente, uno de los argumentos de mayor peso a la hora de incluir en nuestro protocolo de trabajo la carrera en pendiente descendente como variable independiente.

Los estudios sobre el deterioro funcional muscular se han centrado principalmente en la valoración de las contracciones musculares estáticas de extremidades superiores⁵². Existen menos estudios sobre la capacidad contráctil dinámica^{15,56,57} y la capacidad de salto y el funcionamiento del denominado ciclo estiramiento-acortamiento, al menos con características homogéneas^{18,58,59}. De estos últimos estudios cabe destacar, por su similitud con el nuestro, el llevado a cabo por García-López y cols.⁴³ en el que se evidenciaron deterioros de la fuerza explosiva tras un entrenamiento excéntrico. El estudio publicado por Esteban⁸ mostró disminuciones significativas de fuerza en el tren inferior en profesionales de esquí alpino, tras inducirles a un estado agudo de fatiga a través de acciones similares a los gestos básicos de este deporte, es decir, flexoextensiones continuas de la rodilla que implicaban un componente importante de contracción excéntrica. En este estudio se evidenció el papel del *Phlebodium Decumanum* como agente inmunoprotector y de ayuda ergogénica capaz de mejorar el rendimiento deportivo, al retrasar la instauración de la fatiga y acelerar los procesos de recuperación tras el ejercicio físico inten-

so. Aunque las diferencias de diseño entre este estudio y el nuestro no permiten establecer analogías rigurosas entre los resultados obtenidos, si se puede afirmar que existe una gran correspondencia entre los dos trabajos, en lo que respecta al deterioro funcional muscular de miembros inferiores en la manifestación elástica y explosiva de la fuerza. Todo ello inducido por el ejercicio excéntrico, que coincide también en las conclusiones acerca de la acción beneficiosa del *Phlebodium Decumanum* sobre la atenuación de los efectos negativos que dicho ejercicio es capaz de ocasionar en los sujetos que lo practican.

Los resultados del test dinamométrico manual para la valoración de la fuerza isométrica máxima muestran mínimas disminuciones del índice de fuerza postejercicio en el grupo experimental, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, el grupo placebo mostró descensos de mayor magnitud (un 8% respecto a las cifras basales como valor medio de ambos brazos) y sólo resultaron significativos para $p < 0,1$. Asimismo, las diferencias intergrupos de las disminuciones porcentuales de la fuerza máxima de presión manual, sólo resultaron significativas para el mismo error $\alpha < 0,1$, no para el mínimo prefijado de 0,05.

Aunque en lo referente a los datos sobre fuerza máxima de presión manual, matemáticamente, sólo ha sido posible mostrar tendencias, esto es, respuestas próximas al nivel de significación. Lo cierto es que las diferencias intra e intergrupos manifestadas han resultado mayores a las esperadas, tratándose de la musculatura de miembros inferiores y no la del tren superior, la más ejercitada durante el protocolo de esfuerzo, y por lo tanto, la que se podía presuponer más afectada desde el punto de vista lesivo.

No obstante, si se tiene en cuenta que la fuerza máxima de presión manual es un indicador altamente representativo de la fuerza muscular total, evidencia sólidamente contrastada por la comunidad científica^{60,61}. Resulta coherente el hecho de que, por una parte, el deterioro de alguna de las manifestaciones de la fuerza que pueda afectar a cualquier grupo muscular, altere también la función isométrica máxima manual y, por otra, es lógico que se mantenga cierta proporcionalidad directa entre ambas variables; esto es, que cuanto más amplia sea la afectación muscular y su consecuente limitación funcional, mayor será el deterioro de la fuerza isométrica máxima manual.

Las razones y las conclusiones anteriormente referidas, al interpretar el papel protector del PD sobre el daño muscular, pueden ser extrapoladas en este caso, a la fuerza máxima manual, dado el semejante comportamiento experimentado por las otras variables dependientes análogas.

Los mecanismos celulares y moleculares precisos por los que el PD confiere su efecto protector al daño tisular en este tipo de ejercicios, en verdad, no han quedado completamente identificados hasta el momento; pero ha sido ampliamente aceptado desde el punto de vista experimental dado que:

- Por una parte, en el contexto del ejercicio físico excéntrico, el daño muscular inicial, predominantemente mecánico, culmina en una respuesta inflamatoria de severidad variable. Es directamente proporcional a la magnitud del proceso lesivo, causa o consecuencia de mecanismos de estrés oxidativo capaces de agravar o perpetuar en conjunto las lesiones tisulares inicialmente producidas; amplifican incluso la respuesta inflamatoria, desde el nivel sistémico.
- Teniendo en cuenta, por otro lado, los demostrados efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antioxidantes del *Phlebodium Decumanum*.

Consideramos que los efectos protectores musculares del PD a los que hacemos referencia, y que hemos constatado empíricamente a través de esta investigación, podrían atribuirse a la participación de dicha sustancia en la interrupción del circuito reverberante daño mecánico-inflamación-estrés oxidativo.

La finalidad de la inflamación es favorecer los procesos de reparación tisular, aspecto que puede considerarse altamente beneficioso, desde el punto de vista evolutivo. Sin embargo, las reacciones inflamatorias relacionadas con la actividad física excesivamente intensa, prolongada o de predominio excéntrico, el propio sedentarismo o la práctica deportiva no adaptada a las necesidades individuales, suelen manifestarse como procesos capaces de generar severos perjuicios tanto para rendimiento deportivo como para la salud.

En condiciones fisiológicas, al mismo tiempo que se inicia la respuesta proinflamatoria, se ponen en marcha los mecanismos antiinflamatorios que actúan como inmunomoduladores endógenos, delimitando este efecto potencialmente dañino de la inflamación. Análogamente a lo comentado en el párrafo anterior, en circunstancias patológicas o en situaciones límite, como puede suceder con los organismos sedentarios, en los que los mecanismos defensivos propios suelen ser deficitarios o inadecuados, es posible que la respuesta antiinflamatoria sea insuficiente para contrarrestar la hiperrespuesta proinflamatoria dejando al organismo a merced del daño producido⁶²⁻⁶⁴.

Así pues, por su perfil inmunomodulador altamente específico, el PD ha demostrado su utilidad y, por lo tanto, posee aplicaciones en todas aquellas situaciones en las que se ha descrito la existencia de una disfunción inmune caracterizada por una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias, en especial TNF- α e IL-1. En otro estudio realizado con modelos animales, concretamente con ratas sometidas a ejercicio físico extenuante, Molina y cols. (2002)⁶⁵ evidenció los efectos beneficiosos del PD sobre el daño oxidativo, al incrementar las concentraciones de antioxidantes. Díaz-Castro y cols. (2012)¹⁰, determinaron en un estudio efectuado con un grupo de maratonianos, cuya carrera se hizo en ascenso, que el PD era capaz de reducir los efectos indeseables derivados del estrés oxidativo, así como atenuar

los procesos inflamatorios asociados al ejercicio físico de alta intensidad.

En definitiva, estamos en condiciones de afirmar que existen evidencias científicas suficientes para confirmar las propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes del PD, así como sus ventajas en situaciones patológicas especialmente vinculadas a las alteraciones inmunes, y en el ámbito del rendimiento deportivo. En lo que respecta al segundo campo de aplicación, frente a las numerosas experiencias realizadas con sujetos deportistas, profesionales o no, pero físicamente activos, hasta el momento no existen estudios, al menos publicados, que hayan investigado las acciones del PD en los procesos inflamatorios e inmunes. Tampoco el daño muscular inducido por el ejercicio, en sujetos sedentarios sometidos a una carga aguda, intensa y uniforme de actividad física, bajo los efectos de dosis bajas y puntuales de PD administradas en el preejercicio inmediato.

Se ha podido demostrar que el ejercicio físico en varones adultos sedentarios, aplicando un protocolo de predominio excéntrico específico de este estudio induce daños musculoesqueléticos inmediatos. Han podido objetivarse, tanto mediante elevaciones enzimáticas sanguíneas indicativas de estos procesos, como a través de pruebas de funciones musculares.

Podemos concluir los efectos protectores atribuidos a la administración oral de *Phlebodium Decumanum* evidenciados en otras experiencias; en este caso, y bajo circunstancias hasta ahora no evaluadas, esto es, en sujetos sedentarios, y siendo administrado dos días antes de un ejercicio físico intenso de predominio excéntrico. Dichos efectos protectores se refieren a la capacidad para atenuar el daño tisular que forma parte de la respuesta aguda al ejercicio físico de las características que se han definido, centrando el interés en el tejido muscular esquelético.

Referencias

1. Pedersen BK, y Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scan J Med Sci Sport* 2006; 16 (1): 5-65.
2. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC y cols. American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116 (9): 1094-1105.
3. Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol* 2011; 111 (5): 1497-1504.
4. De Teresa C, Vargas MC, Adamuz C. Corazón y ejercicio físico. *Medicine* 2005; 9 (44): 2895-9.
5. Gattuso MA, Cortadi AA, Gattuso SJ. Caracteres morfoanatómicos de especies de *Phlebodium*. *Bol. Latinoam Caribe Plant Med Aromaticas* 2008; 7 (1): 10-7.
6. Patente de Invención. P-9900133. Helsint, S.A.L. Miguel Yesares Ferrer, Carlos de Teresa Galván, Antonio Alcaide García y Miguel Enrique Yesares Morillas. Empleo de formulaciones a base de fracciones hidrosolubles de *Phlebodium decumanum* (EXPLY-37) y *Polypodium leucotomos* como complemento nutricional en la prevención y reversión del síndrome de sobreesfuerzo físico. 1999. Oficina Española de patentes y Marcas.

7. Punzón C, Alcaide A, Fresno M. In vitro anti-inflammatory activity of *Phlebodium decumanum*. Modulation of tumor necrosis factor and soluble TNF receptors. *Int Immunopharmacol* 2003; 3 (9): 1293-9.
8. Esteban E, Guisado R, De Teresa C, Alejo JL, Vargas MC, García C. Aporte de *Phlebodium Decumanum* y acondicionamiento físico-salud para incremento de fuerza-potencia de miembro inferior: estrategias preventivas. *Revista Científica de Medicina del Deporte* 2005; 2: 3-10.
9. González-Jurado JA, Pradas F, Molina ES, De Teresa C. Effect of *Phlebodium decumanum* on the immune response induced by training in sedentary university students. *J Sports Sci Med* 2011; 10: 315-21.
10. Díaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N, García C, Guisado IM, De Teresa C y cols. *Phlebodium Decumanum* is a natural supplement that ameliorates the oxidative stress and inflammatory signalling induced by strenuous exercise in adult humans. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112 (8): 3119-28.
11. Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Can J Sport Sci* 1992; 17 (4): 338-345.
12. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*. 1974; 37 (2): 247-8.
13. Consejo de Europa: Eurofit para adultos. Consejo Superior de Deportes y Consejo de Europa. Madrid; 1998.
14. Proske U, Allen TJ. Damage to skeletal muscle from eccentric exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 33 (2): 98-104.
15. Byrne C, Twist C, Eston R. Neuromuscular function after exercise-induced muscle damage: theoretical and applied implications. *Sports Med* 2004; 34 (1): 49-69.
16. Häkkinen K, Komi PV, Alén M, Kauhanen H. EMG, muscle fibre and force production characteristics during a 1 year training period in elite weight-lifters. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1987; 56 (4): 419-27.
17. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J, Dyhre-Poulsen P. Inhibition during maximal eccentric and concentric quadriceps contraction: effects of resistance training. *J Appl Physiol* 2000; 89 (6): 2249-57.
18. McHugh MP, Connolly DA, Eston RG, Gartman EJ, Gleim GW. Electromyographic analysis of repeated bouts of eccentric exercise. *J Sports Sci* 2001; 19 (3): 163-70.
19. Warren GL, Hayes DA, Lowe DA, Armstrong RB. Mechanical factors in the initiation of eccentric contractions-induced injury in rat soleus muscle. *J Physiol* 1993; 464: 457-75.
20. Carreño JA, López JA. Efectos del ejercicio excéntrico sobre la estructura muscular: mecanismos lesionales. *Selección* 2002; 11 (2): 63-72.
21. Loss RL., Jones KD., Bennett RM., Ward RL, Druker BJ, y Wood LJ. Preliminary evidence of increased pain and elevated cytokines in fibromyalgia patients with defective growth hormone response to exercise. *Open Immunol J* 2010; 3: 9-18.
22. Ren K. y Dubner R. Interactions between the immune system and nervous system in pain. *Nat Med* 2010; 16 (11): 1267-76.
23. Armstrong RB. Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16 (6): 529-38.
24. Ogilvie RW, Armstrong RB, Baird KE, Bottoms CL. Lesions in the rat soleus muscle following eccentrically-biased exercise. *Am J Anat* 1988 182 (4): 335-46.
25. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006; 113 (8): 1071-8.
26. Eggert KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem* 2009; 55 (1): 85-92.
27. Roth HJ, Leithäuser RM, Doppelmayr H, Doppelmayr M, Finkernagel H, von Duvillard SP y cols. Cardiospecificity of the 3rd generation cardiac troponin T assay during and after a 216 km ultra-endurance marathon run in Death Valley. *Clin Res Cardiol*. 2007; 96 (6): 359-64.
28. Dawson EA, Shave R, George K, Whyte G, Ball D, Gaze D y cols. Cardiac drift during prolonged exercise with echocardiographic evidence of reduced diastolic function of the heart. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94 (3): 305-9.
29. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G y cols. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39 (12): 2099-106.
30. Scharhag J, George K, Shave R, Urhausen A, Kindermann W. Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40 (8): 1408-15.
31. Koller A. Exercise-induced increases in cardiac troponins and prothrombotic markers. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35 (3): 444-8.
32. Koller A, Sumann G, Griesmacher A, Falkensammer G, Klingler A, Fliri G y cols. Cardiac troponins after a downhill marathon. *Int J Cardiol* 2008; 129 (3): 449-52.
33. Koller A, Schobersberger W. Post-exercise release of cardiac troponins. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (15): 1341.
34. Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinson P, Shave R. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (22): 1813-4.
35. Sorichter S, Mair J, Koller A, Gebert W, Rama D, Calzolari C y cols. Skeletal troponin I as a marker of exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 1997; 83 (4): 1076-82.
36. Sorichter S, Martin M, Julius P, Schwirtz A, Huonker M, Luttmann W y cols. Effects of unaccustomed and accustomed exercise on the immune response in runners. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38 (10): 1739-45.
37. Barbosa T, Magalhaes P, Lopes V, Neuparth M, Duarte J. Comparacao da variacao da actividade neuromuscular, da creatina quinase e da forza isométrica máxima voluntaria entre dois protocolos exhaustivos e inhabituaes. *Revista Portuguesa de Ciencias do Desporto* 2003; 3 (1): 7-15.
38. Branaccio P, Limongelli F, Maffulli N. Monitoring of serum enzymes in sport. *Br J Sports Med* 2006; 40 (2): 541-4.
39. Rose LI, Bousser JE, Cooper KH. Serum enzymes after marathon running. *J Appl Physiol* 1970; 29 (3): 355-7.
40. Nuviala RJ, Roda L, Lapieza MG, Boned B, Giner A. Serum enzymes activities at rest and after a marathon race. *J Sports Med Phys Fitness* 1992; 32 (2): 180-6.
41. Schwane JA, Johnson SR, Vandenaeker CB, Armstrong RB. Delayed-onset muscular soreness and plasma CPK and LDH activities after downhill running. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15 (1): 51-6.
42. Córdova A, García de Tema J, Prieto C, Elósegui L. Marcadores de daño muscular asociado al ejercicio. En: Córdova A, Álvarez M. Inmunidad en el deporte. Madrid: Editorial Gymnos; 2001. pp.141-56.
43. García-López D, de Paz JA, Jiménez-Jiménez R, Bresciani G, De Souza-Teixeira F, Herrero JA y cols. Early explosive force reduction associated with exercise-induced muscle damage. *J Physiol Biochem* 2006; 62 (3): 163-9.
44. Bosco C. La valoración de la fuerza con el Test de Bosco. Barcelona: Editorial Paidotribo; 1979.
45. Bosco C. La fuerza muscular. Aspectos metodológicos. Barcelona: Editorial INDE; 2000.
46. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Fundamentos de Fisiología del Ejercicio. 2ª ed. Madrid: Editorial McGraw Hill-Interamericana; 2004.
47. Warren GL, Lowe DA, Hayes DA, Karwoski CJ, Prior BM, Armstrong RB. Excitation failure in eccentric contraction-induced injury of mouse soleus muscle. *J Physiol* 1993; 468: 487-99.
48. Westing SH, Cresswell AG, Thorstenson A. Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric Knee extension. *Eur J Appl Physiol* 1991; 62 (2): 104-8.
49. Enoka RM. Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol* 1996; 81 (6): 2339-46.
50. Hortobágyi T, Houmard JA, Stevenson JR, Fraser DD, Johns RA, Israel RG. The effects of detraining on power athletes. *Med Sports Exerc* 1993; 25 (8): 929-35.
51. Bosco C. La preparación física en el voleibol y el desarrollo de la fuerza en los deportes explosivo balísticos. Roma: Ed. Società Atampa Sportiva; 1985.

52. Clarkson PM, Nosaka K, Braun B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24 (5): 512-20.
53. García-López D, Häkkinen A, Cuevas MJ, Lima E, Kauhanen A, Mattila M y cols. Effects of strength and endurance training on antioxidant enzyme gene expression and activity in middle-aged men. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17 (5): 595-604.
54. Lastayo PC, Reich TE, Urquhart M, Hoppeler H, Lindstedt SL. Chronic eccentric exercise: improvements in muscle strength can occur with little demand for oxygen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999; 276 (2 Pt 2): R611-5.
55. O Reilly KP, Warhol MJ, Fielding MA, Frontera WR, Meredith CN, Evans W J. Eccentric exercise-induce muscle damage impairs muscle glycogen repletions. *J Appl Physiol* 1987; 63 (1): 252-6.
56. Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81 (Supl. 11): S52-69.
57. Skurvydas A, Brazaitis M, Vencknas T, Kamandulis S. Predictive value of strength loss as an indicator of muscle damage across multiple drop jumps. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36 (3): 353-360.
58. Higbie EJ, Cureton KJ, Warren GL 3rd, Prior BM. Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *J Appl Physiol* 1996; 81(5): 2173-81.
59. McHugh MP, Nesse M. Effect of stretching on strength loss and pain after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40 (3): 566-73.
60. Innes E. Handgrip strength testing: a review of the literature. *Aust Occup Ther J* 1999; 46: 120-40.
61. Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills* 2001; 93 (2): 323-8.
62. Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med* 2001; 35 (3): 170-3.
63. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. 2002; 16 (11): 1335-47.
64. Toumi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *Br J Sports Med*. 2003; 37 (4): 284-6.
65. Molina E. Efectos del *Phlebodium decumanum* sobre el daño oxidativo y la disfunción inmune provocados por el ejercicio físico extenuante. [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2002.
66. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Padilla López CA, Mur Villar N, Sánchez Marengo A, González Mendoza JL, Guisado Barrilao R. Influencia de un programa de actividad física en niños y adolescentes obesos con apnea del sueño; protocolo de estudio. *Nutr Hosp* 2013; 28 (3): 701-4.
67. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Padilla López CA, González Mendoza JL, Mur Villar N, Perona JS, Hermoso Rodríguez E. Influencia de un programa de actividad física en niños y adolescentes obesos; evaluación del estrés fisiológico mediante compuestos en la saliva; protocolo de estudio. *Nutr Hosp* 2013; 28 (3): 705-8.
68. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Mur Villar N, García García I, Guisado Barrilao R. Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño y factores de riesgo en el niño y el adolescente; revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2013; 28 (6): 1781-91.
69. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Padilla López CA, Álvarez Ferre J, Ocete Hita E, Rizo Baeza MM, Guisado Barrilao R, García Rivas F. Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos. *Nutr Hosp* 2012; 27 (1): 161-4.
70. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Ocete Hita E. Influencia del entorno familiar en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en una población de escolares de Granada (España). *Nutr Hosp* 2012; 27 (1): 177-84.
71. Bonfanti N, Fernández JM, Gomez-Delgado F, Pérez-Jiménez F. Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio físico sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal. *Nutr Hosp* 2014; 29 (3): 635-43.
72. Molinero O, Márquez S. Use of nutritional supplements in sports: risks, knowledge, and behavioural-related factors. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 128-34.
73. Úbeda N, Palacios Gil-Antuñano N, Montalvo Zenarruzabeitia Z, García Juan B, García A, Iglesias-Gutiérrez E. Hábitos alimenticios y composición corporal de deportistas españoles de élite pertenecientes a disciplinas de combate. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 414-21.
74. Oliver AS, Leon MT, Guerra-Hernandez E. Prevalence of protein supplement use at gyms. *Nutrición Hospitalaria* 2011; 26 (5): 1168-74.



Original / Valoración nutricional

Relación del estado nutricional, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis

M.^a de los Angeles Aguilera-Barreiro¹, Karla Fabiola Dávalos-Vázquez¹, Carolina Jiménez-Méndez², Daniel Jiménez-Mendoza³, Luis Ángel Olivarez-Padrón² y Mario Enrique Rodríguez-García⁴

¹Universidad Autónoma de Querétaro. Licenciatura de Nutrición. Facultad de Ciencias Naturales. Campus Juriquilla. Querétaro. Qro. México. ²Universidad del Valle de México. Escuela de Odontología. Ciencias de la Salud. Campus Juriquilla. Querétaro. Qro. México. ³División de Ciencias e Ingenierías, Universidad de Guanajuato. León. Gto. México. ⁴Universidad Nacional Autónoma de México. Departamento de Nanotecnología. Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada. Campus Juriquilla, Querétaro. Qro. México.

Resumen

Introducción: Durante la menopausia existe aumento de peso y disminución de densidad mineral ósea (DMO) el cual se ha relacionado con enfermedad periodontal (incidencia entre 5 a 30%), de ahí que sea indispensable evaluar factores de riesgo relacionados con antropometría y DMO.

Objetivo: Evaluar la relación entre el índice de masa corporal (IMC), complejión esquelética, circunferencia de cintura, pérdida dentaria, riesgo de fractura, DMO de columna, cadera, fémur y mandíbula en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis.

Sujetos y metodología: Se estudiaron 60 mujeres de 35-60 años, se estudiaron 4 grupos (n = 15): Grupo control: mujeres premenopáusicas sin periodontitis, Grupo experimental 1: mujeres premenopáusicas con periodontitis, Grupo experimental 2: mujeres postmenopáusicas sin periodontitis y Grupo experimental 3: mujeres postmenopáusicas con periodontitis. La periodontitis fue diagnosticada con sonda periodontal digital computarizada, la DMO de mandíbula por radiografía digital con conversión de rayos X, el número de dientes por radiografía panorámica digital. Se obtuvo: el IMC, la complejión esquelética, circunferencia de cintura, riesgo de fractura mediante el cuestionario FRAX.

Resultados: Las variables con correlaciones negativas a periodontitis: peso, IMC y DMO mandibular con riesgo de fractura (P < 0,05). El grupo con diferencias (ANOVA) fue el GE3: con mayor edad y con menor: talla, DMO mandibular y número de piezas dentarias (P < 0,05).

Conclusión: La periodontitis con presencia de menopausia se relaciona con mayor edad, menor talla, DMO mandibular baja y menor número de piezas dentarias. Con mayor riesgo de fractura en mujeres: con bajo peso e IMC y DMO mandibular.

(Nutr Hosp. 2014;29:1419-1426)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7382

Palabras clave: Periodontitis. Densidad mineral ósea. Estado nutricional. Número de dientes. Menopausia.

Correspondencia: M.^a de los Angeles Aguilera Barreiro.
Av. de las Ciencias, s/n.
76230 Juriquilla.
E-mail: angie_barreiro@hotmail.com

Recibido: 26-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

THE RELATIONSHIP OF NUTRITIONAL STATUS, BODY AND MANDIBULAR BONE MINERAL DENSITY, TOOTH LOSS AND FRACTURE RISK (FRAX) IN PRE-AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH PERIODONTITIS

Abstract

Introduction: During menopause there is weight gain and a decrease in bone mineral density (BMD) that has been related with periodontal disease (incidence between 5-30%); therefore, it is essential to assess the risk factors related with anthropometry and BMD.

Objective: To assess the relationship between body mass index (BMI), skeletal composition, waist circumference, tooth loss, fracture risk, BMD of the spine, hip, femur, and mandible in pre and post-menopausal women with periodontitis.

Subjects and methodology: We studied 60 women aged 35-60 years, divided in 4 groups (n = 15): Control group: premenopausal women without periodontitis; Experimental group 1: premenopausal women with periodontitis; Experimental group 2: postmenopausal women without periodontitis; and Experimental group 3: postmenopausal women with periodontitis. Periodontitis was diagnosed by means of a computerized digital periodontal probe; BMD of the mandible by means of digital radiograph with X ray conversion, the number of teeth by digital panoramic radiograph. We measured: BMI, skeletal composition, waist circumference, risk fracture by the FRAX questionnaire.

Results: The variables with a negative correlation with periodontitis were: weight, BMI, and BMD of the mandible with risk fracture (p < 0.05). The group that showed differences (ANOVA) was EG3: with older age, lower height, lower BMD of the mandible, and lower number of teeth (P < 0.05).

Conclusion: Periodontitis in the presence of menopause is related with older age, lower height, low BMD of the mandible, and lower mayor number of teeth. Higher fracture risk is associated with low weight and BMI and low BMD of the mandible.

(Nutr Hosp. 2014;29:1419-1426)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7382

Key words: Periodontitis. Bone mineral density. Nutritional status. Number of teeth. Menopause.

Abreviaturas

FRAX: Fracture risk assessment tool.
DMO: Densidad mineral ósea.
IMC: Índice de masa corporal.
ANOVA: Análisis de varianza.
GC: Grupo control.
GE1: Grupo experimental 1.
GE2: Grupo experimental 2.
GE3: Grupo experimental 3.
DXA: Densitometría dual de rayos X.

Introducción

La periodontitis es una lesión celular y molecular avanzada, con un daño en la estructura del periodonto, prácticamente irreversible, en su avance involucra regiones anatómicas y crea deformaciones estructurales severas en la unidad dentogingival y en la unidad dentoalveolar¹. La enfermedad periodontal afecta a buen número de hombres y mujeres con una incidencia que oscila entre un 5 a 30% de los adultos². El periodonto desde el punto de vista práctico reacciona al proceso de envejecimiento de dos formas: si hay poca higiene y el acúmulo de placa que afecta a los tejidos periodontales, lo cual provoca gingivitis, y con el tiempo en pacientes susceptibles retracción, formación de bolsas y pérdida dental^{3,4}. En la actualidad se sabe que la enfermedad periodontal no es únicamente un problema de salud oral sino también un problema asociado a la salud sistémica del paciente, pues diversos estudios han demostrado que la respuesta del huésped a los patógenos periodontales representa un determinante crucial en la etiopatogenia de la enfermedad⁵. Se ha relacionado el peso corporal con la enfermedad periodontal en diferentes estudios⁶ y algunos autores sugieren que la obesidad puede ser un factor de riesgo para periodontitis⁷.

La osteoporosis afecta la calidad y cantidad de hueso, y las fracturas de cadera y de columna lumbar son su complicación, las cuales representan un gran problema de salud pública. Desafortunadamente estas fracturas se encuentran en aumento por la esperanza de vida⁸. Actualmente se puede estimar el riesgo de fractura en población mexicana por medio de un cuestionario validado por la International Osteoporosis Foundation llamado FRAX (Fracture risk assessment tool)⁹. La osteoporosis posmenopáusica se encuentra fuertemente asociada a la deficiencia de estrógenos que resultan en aumento de la resorción ósea comparada con la formación ósea. La patogénesis de la osteoporosis posmenopáusica implica la interacción de muchos factores nutricionales, factores ambientales y genéticos¹⁰. La prevalencia de la osteoporosis, así como de la enfermedad periodontal, aumenta con el avance de la edad tanto en hombres como en mujeres con especial afectación sobre el sexo femenino debido a los cambios hormonales que la mujer sufre a par-

tir de la menopausia. Las manifestaciones periodontales en menopausia incluyen la resorción ósea alveolar que posteriormente se dará en una pérdida de dientes. El mecanismo por el cual puede haber pérdida ósea y mayor destrucción periodontal son la disminución local de DMO causada por una pérdida sistémica, respuesta local alterada al periodonto por infecciones, factores genéticos y cambio en los estilos de vida, como fumar y tomar alcohol entre otros¹¹, también puede ser causada por algunos tipos de medicamentos¹².

Estudios recientes en osteoporosis demuestran por medio de densitometría dual de rayos X (DXA) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis sistemática, que existe una correlación directa con una disminución de la densidad ósea mandibular¹³ y a nivel del maxilar¹⁴. En recientes estudios sobre la composición ósea dental se sugiere que la densidad mineral de la mandíbula se hace a expensas de hueso cortical correlacionada con la región de cadera y la maxilar por hueso trabecular similar a la región de columna lumbar¹⁵. Además algunos estudios han encontrado una asociación entre la condición periodontal, pérdida de dientes y osteoporosis^{11,16} principalmente los estudios se enfocan a mujeres posmenopáusicas^{17,18}, pero la información no es clara ni concluyente ya que los métodos de diagnóstico de DMO mandibular no son precisamente los de mejor diagnóstico (escala de grises), al igual que la DMO corporal, debido a que en algunos estudios utilizan radiografías de mano y muñeca, o solo una región de las dos que deben de ser evaluadas como es cadera y columna lumbar por densitometría dual de rayos X (DXA), además de no considerar el tratamiento de osteoporosis que llevan, lo cual puede producir sesgos en los resultados.

Algunos investigadores sugieren que el aumento de la resorción del hueso en el maxilar y en la mandíbula contribuye a que el hueso de soporte del diente sea susceptible a enfermedad periodontal y por esto la enfermedad periodontal es una manifestación temprana y patognomónica de osteoporosis¹⁹.

El diagnóstico de osteoporosis se ha realizado, en los últimos 20 años por medio de la densitometría ósea (DXA), la principal aplicación de este método es la medición cuantitativa de la densidad de los depósitos minerales de los huesos, denominada densidad mineral ósea (DMO). Las personas que presentan una DMO significativamente más baja que la de otras de similar edad y sexo son más susceptibles de padecer fracturas, que es el Z-score para diagnóstico, y el T-score es la diferencia en número de desviación estándar con respecto al valor del pico de masa ósea en adultos jóvenes sanos. De ahí que la Organización Mundial de la Salud clasifique la DMO de acuerdo a T-score de la población.

El estado de periodonto, actualmente se evalúa con una sonda periodontal digital que también permite el almacenamiento de los datos y corroborado con radiografía digital obtenida con un sensor de rayos X periapical. La DMO mandibular se mide en g/cm² siguiendo el pro-

cedimiento descrito por Jiménez-Mendoza (2011)²⁰, por medio de una ecuación de calibración basada en la ley de absorción de Lambert-Beer modificada.

Debido a que la pérdida dental está íntimamente relacionada con la pérdida del periodonto, por disminución de masa ósea, se llega a considerar como un problema de salud pública ya que provoca limitaciones sociales, económicas y de autoestima y pueden conducir a una mala nutrición, de ahí que sea tan importante estudiar los factores de riesgo antropométricos al igual que el riesgo de fractura de cadera futura (10 años de acuerdo al FRAX) que puede tener el individuo con masa ósea baja.

De todo lo anterior se desprende la necesidad de evaluar la relación que tiene el índice de masa corporal, la complexión del esqueleto, circunferencia de cintura, la pérdida dentaria, la densidad mineral ósea de columna lumbar, cadera, cuello de fémur y mandíbula y riesgo de fractura en mujeres tanto pre como postmenopáusicas con periodontitis de Querétaro para poder implementar políticas en salud pública que conciernen a todo el personal de la salud.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente estudio fue transversal de casos y controles. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, México.

Sujetos

Se estudiaron a 164 mujeres para la obtención de una muestra de 60 mujeres de 35 a 60 años de edad, obtenida de acuerdo a la prevalencia de periodontitis del 20% con un nivel de confianza del 95% y un error del 0,10. Las pacientes se agruparon por diagnóstico de enfermedad periodontal, en sanas y con periodontitis, y de acuerdo a su estado fisiológico: con y sin menopausia, independientemente de su DMO. Se estudiaron cuatro grupos de estudio: un control y tres experimentales: El grupo control (GC): n = 15 mujeres premenopáusicas sin enfermedad del periodonto, Grupo experimental 1 (GE1): n = 15 mujeres premenopáusicas con enfermedad del periodonto, Grupo experimental 2 (GE2): n = 15 mujeres posmenopáusicas sin enfermedad periodontal, y el Grupo experimental 3 (GE3): n = 15 mujeres posmenopáusicas con enfermedad periodontal. Todas las mujeres participantes recibieron detalladamente información acerca del estudio y firmaron carta de consentimiento. Los criterios de inclusión fueron: Mujeres de la ciudad de Querétaro en edad de 35 a 60 años, que tuvieran al menos 15 dientes naturales y que aceptaran participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: pa-

cientes que consumían antibióticos como profilaxis y medicamentos relacionados con el metabolismo óseo, enfermedad paratiroidea, cáncer, menopausia precoz, consumo de terapia hormonal de reemplazo por largo tiempo, calcio y embarazo. Se eliminaron a las participantes que no cumplieran con algún estudio.

Métodos de medición

La densidad mineral ósea (DMO) se obtuvo de acuerdo con la clasificación de la OMS²¹ de acuerdo al score T: DMO normal > -1.0 DS, DMO baja de -1.1 a -2.4 DS y osteoporosis < -2.5 DS, en una o las dos regiones diagnósticas que son la columna lumbar y la cadera total. El densitómetro que se utilizó para medir la DMO fue marca Hologic QDR* Explorer Series. Se les realizó un estudio densitométrico mediante DXA de dos regiones: cadera total con cuello de fémur y columna lumbar. El riesgo de fractura en población mexicana se calculó por medio de un cuestionario validado por la International Osteoporosis Foundation llamado FRAX (Fracture risk assessment tool) donde se requiere tener la DMO del cuello de fémur por DXA, la edad del paciente, y los factores de riesgo como: fracturas previas, padres con fractura de cadera, fumador activo, consumo de corticoides, presencia de artritis reumatoide, osteoporosis secundaria del paciente, consumo de más de 3 dosis de alcohol por día. Da como resultado el % de riesgo de fractura de cadera a 10 años⁹.

El sondeo periodontal (la distancia del margen gingival a la profundidad de la bolsa o surco gingival) y diagnóstico de periodontitis, se obtuvo por medio de una sonda periodontal digital (Sonda digital Florida Probe[®]) que permite el almacenamiento de los datos, se tomaron 6 medidas en cada diente y se corroboró con radiografía periapical digital por medio de la conversión de rayos X a señales electrónicas obteniendo la densidad mineral ósea de la mandíbula por medio de un sensor de rayos X periapical. La DMO mandibular se midió en g/cm² siguiendo el procedimiento descrito por Jiménez-Mendoza, (2011)²⁰, por medio de una ecuación de calibración basada en la ley de absorción de Lambert-Beer modificada. El número de dientes perdidos se obtuvo de una revisión clínica y radiografía panorámica (Ortopantomografía). Donde la dentición permanente o definitiva está formada por 32 dientes entre los que hay 8 incisivos, 4 caninos, 8 premolares y 12 molares²².

El Índice de masa corporal se calculó del peso y la talla obtenidos en la entrevista por medio de la siguiente operación: peso/talla² y se clasificara de acuerdo a la recomendación por la OMS²³: Bajo Peso < 18,5, Normal 18,5-24,9, Sobrepeso > 25-29,9, Obesidad 1 > 30-40 y Obesidad 2 > 40. La complexión esquelética se calculó de acuerdo a la fórmula de Talla (cm)/circunferencia de muñeca (cm)²⁴ donde la complexión pequeña es de > 11 cm/cm; la complexión mediana es de 10,1 a 11 cm/cm y la grande es de < 10 cm/cm.

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de tendencia central para las pruebas descriptivas, tanto medias y desviaciones estándar como frecuencias; se utilizaron pruebas de Chi² y razón de momios con su intervalo de confianza para las variables categóricas y análisis de varianza para la comparación de los cuatro grupos de estudio con prueba de Duncan al 95% de confianza, y correlaciones entre las variables continuas. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Estadístico SPSS versión 20.

Resultados

Se reclutaron a 164 mujeres con el fin de obtener el tamaño de muestra de 60 mujeres que cubrieron con los criterios de inclusión, se encontró de las 164 mujeres una prevalencia del 53,6% de periodontitis vs 46,4% sin enfermedad periodontal.

Los resultados de acuerdo a estadísticas descriptivas de las variables categóricas se muestran en la tabla I, se encontró una mayor prevalencia de osteoporosis en el GE3 (23%), en el GE2 mayor prevalencia de osteopenia o masa ósea baja y no hubo mujeres con osteoporosis en el GC. Sin embargo no se encontró asociación de periodontitis con osteoporosis ni riesgo por medio de Chi² y razón de momios respectivamente. Referente a la complejión (circunferencia de muñeca/talla) la mayor prevalencia en la complejión pe-

queña y grande, se observaron en el GC, la complejión mediana, se observó con mayor prevalencia en el GE3 y ninguna mujer presentó complejión grande, sin embargo, cabe mencionar que la complejión mediana fue la más prevalente en los tres grupos de estudio, sin asociación ni riesgo estadístico. Con respecto al diagnóstico nutricional por medio del IMC, no hubo mujeres con desnutrición ni bajo peso en ninguno de los grupos estudiados. La mayoría de las mujeres presentaron sobrepeso y obesidad I, sin embargo, el grupo que presentó mayor prevalencia de ambos diagnósticos fueron las del GC y GE1 (premenopáusicas con y sin periodontitis), y las de menor prevalencia, las mujeres del GE2 y GE3 (postmenopáusicas con y sin periodontitis). Cabe aclarar que la no asociación (chi²) y riesgo (OR) en esta variable de periodontitis es con sobrepeso y obesidad. En cuanto al riesgo cardiovascular se encontró una mayor incidencia en el GC y GE2 con mujeres sin periodontitis, tanto pre como post menopáusicas; sin riesgo cardiovascular la mayor prevalencia se observó en las mujeres del GE3, sin embargo tampoco se encontró asociación ni riesgo estadístico.

Al analizar las variables continuas de interés por medio de correlaciones de Pearson, de acuerdo a la presencia o no de periodontitis, se encontraron mayores correlaciones en ausencia de periodontitis. Con respecto al estado nutricional, las variables antropométricas como: peso, IMC y circunferencia de cintura, sin encontrar correlaciones en cuanto a talla y complejión corporal en mujeres sin periodontitis.

Tabla I
Frecuencias y riesgo de periodontitis por razón de momios (OR) de las mujeres en estudio por grupos (n = 60)

Variables	GC		GE1		GE2		GE3		Chi ² (P)*	OR (IC)
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Diagnostico DXA (OMS):										
Normal	7	50,0	6	40	5	27,8	6	46,2		
Baja Densidad ósea	7	50,0	7	46,7	10	55,6	4	30,8		
Osteoporosis	0	0,0	2	13,3	3	16,7	3	23,1	1.463(0,30)	1.704(0,63-4,50)
Complejión (Circun.muñeca/Talla):										
Pequeña	5	41,7	1	10,0	3	23,1	5	33,3	0,086(0,77)	1.190(0,36-3,87)
Mediana	3	25,0	5	50,0	6	46,2	10	66,7		
Grande	4	33,3	4	40	4	30,8	0	0,0		
Diagnostico Nutricio (IMC):										
Desnutrición	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Bajo peso	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Normal	4	30,8	4	28,6	8	57,1	8	53,3		
Sobrepeso	5	38,5	6	42,9	2	14,3	6	40,0	0.349(0,59)	0,841(0,47-1,50)
Obesidad 1	4	30,8	3	21,4	4	28,6	1	6,7		
Obesidad 2	0	0,0	1	7,1	0	0,0	0	0,0		
Riesgo Cardiovascular										
Circunferencia cintura:										
Con	6	46,2	5	35,7	7	46,7	3	20,0	1.054(0,23)	0,716(0,36-1,40)
Sin	7	53,8	9	64,3	8	53,3	12	80,0		

GC: Grupo control, perimenopáusicas sin periodontitis. GE1: Grupo experimental 1, Perimenopáusicas con periodontitis. GE2: Grupo experimental 2, Postmenopáusicas sin periodontitis. GE3: Grupo experimental 3, Postmenopáusicas con periodontitis, P < 0,05.

En la tabla II, se observan las variables que correlacionaron negativamente con la edad: No. de dientes, peso, IMC, circunferencia de cintura y DMO de la región de columna, en cuanto a la DMO tanto de columna como de cadera y fémur. Correlaciones positivas en edad con riesgo de fractura, circunferencia de cintura con DMO de columna y mandíbula, la DMO de columna con DMO de cadera, de fémur y mandibular, incluso se encontró también con peso. La DMO de cadera y de mandíbula se relacionó positivamente también con peso.

Referente a las mujeres con periodontitis presentaron correlaciones negativas de peso, IMC y DMO mandibular con riesgo de fractura. En cuanto a correlaciones positivas se encontraron las de la DMO de columna tanto para cadera como para fémur, y la DMO de cadera con la DMO de fémur.

De acuerdo a la tabla III se observan las variables continuas en estudio para cada grupo de acuerdo al análisis de varianza se encontraron diferencias significativas en la edad donde el GC presentó menor edad que el GE3, la talla, la DMO mandibular y el número de piezas dentarias fueron menores en el grupo GE3. Las variables de peso, IMC, circunferencia de cintura y las DMO tanto de columna, cadera y fémur no presentaron diferencias significativas.

Discusión

En la población estudiada se encontró una mayor prevalencia de periodontitis (53,6%) con respecto a los valores máximos de prevalencia Nacional que van del 5 hasta el 50%².

En la tabla I se muestran las frecuencias, asociación y riesgo de las variables categóricas, donde claramente se observa una mayor prevalencia de osteoporosis en el GE3, mujeres con periodontitis y menopausia, a pesar de no presentar asociación ni riesgo probablemente por el tamaño de muestra de mujeres con osteoporosis, ya que la prevalencia de la misma en Querétaro es de 6,9%²⁵, sin embargo esto se corrobora con un estudio donde sugieren que el aumento de la reabsorción del hueso en el maxilar y en la mandíbula contribuye a que el hueso de soporte del diente sea susceptible a enfermedad periodontal y por esto la enfermedad periodontal es una manifestación temprana y patognomónica de osteoporosis¹⁹. Con respecto a la complejión de acuerdo a la circunferencia de muñeca/talla, la más prevalente fue la complejión mediana, sin embargo la complejión pequeña que es la que pudiera ser un factor de riesgo ya que el hueso es más delgado, se encontró en el GC pero también se observó un alto porcentaje de complejión grande, cabe aclarar que este grupo no presentó mujeres con

Tabla II
Correlaciones significativas de las variables en estudio en mujeres con y sin presencia de periodontitis

<i>Variables</i>	<i>Correlación de Pearson</i>	<i>p</i>
Edad con No. dientes	-0,558**	0,002
Edad con Peso	-0,534**	0,003
Edad con riesgo de fractura	0,517**	0,008
Edad con IMC	-0,476**	0,009
Edad con Circ. Cintura	-0,390*	0,009
Edad con DMO columna	-0,496**	0,006
Circ. Cintura con DMO columna	0,503**	0,006
Circ. Cintura con DMO mandibular	0,465*	0,025
DMO columna con DMO cadera	0,662**	0,000
DMO columna con DMO fémur	0,773**	0,000
DMO columna con DMO mandibular	0,488*	0,015
DMO columna con riesgo de fractura	-0,517**	0,008
DMO columna con peso	0,384*	0,040
DMO cadera con DMO fémur	0,804**	0,000
DMO cadera con riesgo de fractura	-0,436*	0,029
DMO cadera con peso	0,422*	0,022
DMO fémur con riesgo de fractura	-0,560**	0,029
DMO mandibular con peso	0,432*	0,035
Con periodontitis		
Peso con riesgo de fractura	-0,515*	0,012
IMC con riesgo de fractura	-0,502*	0,012
DMO columna con DMO cadera	0,520**	0,006
DMO columna con DMO fémur	0,850**	0,006
DMO cadera con DMO fémur	0,671**	0,000
DMO mandibular con riesgo de fractura	-0,409*	0,047

* Correlación significativa al nivel 0,05 (bilateral)

** Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral)

P: significancia. No.: Número. Cir.: Circunferencia. DMO: Densidad mineral ósea.

Tabla III
Variables en estudio de 60 mujeres clasificadas por grupos de estudio

Variable	GC (Media ± DS)	GE1 (Media ± DS)	GE2 (Media ± DS)	GE3 (Media ± DS)
Edad (años)	46,3 ± 4,2 ^a	48,6 ± 5,2 ^{ab}	52,1 ± 5,7 ^{bc}	53,7 ± 4,7 ^c
Peso (Kg)	66,7 ± 9,8 ^a	65,1 ± 22,4 ^a	65,8 ± 13,8 ^a	60,0 ± 4,11 ^a
Talla (m)	1,57 ± 0,07 ^{ab}	1,58 ± 0,06 ^{ab}	1,58 ± 0,06 ^b	1,53 ± 0,05 ^a
IMC (g/cm ²)	26,8 ± 3,5 ^a	25,9 ± 8,28 ^a	24,6 ± 7,91 ^a	25,5 ± 2,4 ^a
Circ. Cintura (cm)	84,6 ± 8,7 ^a	86,7 ± 10,4 ^a	84,1 ± 11,1 ^a	82,2 ± 6,6 ^a
DMO columna (g/cm ²)	0,988 ± 0,14 ^a	0,925 ± 0,11 ^a	0,921 ± 0,14 ^a	0,922 ± 0,18 ^a
DMO Cadera Total (g/cm ²)	0,780 ± 0,21 ^a	0,645 ± 0,09 ^a	0,777 ± 0,24 ^a	0,692 ± 0,19 ^a
DMO Cuello femoral (g/cm ²)	0,830 ± 0,12 ^a	0,777 ± 0,11 ^a	0,752 ± 0,14 ^a	0,756 ± 0,15 ^a
DMO mandibular (g/cm ²)	1,425 ± 0,05 ^b	1,380 ± 0,10 ^{ab}	1,397 ± 0,08 ^b	1,270 ± 0,15 ^a
Riesgo de Fractura (FRAX) (%)	1,69 ± 1,09 ^a	1,17 ± 1,17 ^a	1,86 ± 1,14 ^a	1,75 ± 1,89 ^a
Número de piezas dentarias	27,7 ± 2,1 ^b	26,8 ± 3,2 ^{ab}	26,8 ± 2,3 ^{ab}	24,5 ± 3,7 ^a

GC: Grupo control perimenopausicas sin periodontitis; GE1: Grupo experimental 1, perimenopausicas con periodontitis; GE2: Grupo experimental 2 postmenopausicas sin periodontitis; GE3: Grupo experimental 3, postmenopausicas con periodontitis.

IMC: Índice de masa corporal.

Circ. Cintura: circunferencia de cintura.

DMO: Densidad mineral ósea.

^{abc}Valores en la misma fila con diferentes literales son significativamente diferentes de acuerdo a Análisis de Varianza, Duncan, $p < 0,05$.

osteoporosis, pero si con osteopenia en un 50%, y eran mujeres sin periodontitis, lo que indica que la periodontitis puede no tener asociación con la complexión corporal, sin embargo, el GE3 también presentó un alto porcentaje de complexión pequeña (33%) y ninguna con complexión grande, donde las mujeres si presentaban periodontitis y la mayor prevalencia de osteoporosis, además menopausia, lo cual podría dar una tendencia de que la complexión si pudiera ser un factor de riesgo de ambas condiciones, tanto la osteoporosis como la periodontitis. Respecto al diagnóstico nutricional se observó una mayor prevalencia en sobrepeso y obesidad I, si bien se conoce que el IMC bajo es un factor de riesgo de osteoporosis²⁶ y la obesidad factor protector en mujeres adultas de acuerdo a varios autores²⁷⁻³¹. Cabe recordar que las mujeres en estudio presentan menopausia y esta acarrea un aumento de peso ya que las mujeres posmenopausicas se parecen mucho al patrón masculino en cuanto a las reservas de grasa abdominal de tipo androide. El tejido graso es una fuente de estrógenos endógenos, en las mujeres posmenopausicas esta fuente adquiere una importancia mayor conforme la producción gonadal de hormonas disminuye. Con respecto a la periodontitis y obesidad en esta tabla se observa una tendencia a ser mayor tanto en sobrepeso como obesidad en los grupos de mujeres con periodontitis GE1 y GE3 a pesar de no encontrar asociación ni riesgo estadísticamente significativos, la tendencia es clara y afirma el vínculo entre obesidad y enfermedad periodontal el cual se debe a sustancias bioactivas secretadas por el tejido adiposo conocidas como adipocinas específicamente la llamada resistina proinflamatoria secretada por macrófagos de tejido adiposo⁶, el TNF- α estimula la resorción ósea, la degradación del colágeno y la activación de células endoteliales³². Además, es bien sabido, que el sobrepeso u obesidad resulta por una alta ingesta de alimentos de alta densidad energética y que dentro de estos se encuentran

los azúcares y harinas refinadas los cuales se adhieren a los dientes provocando una mayor cantidad de placa dento-bacteriana que aunado con un consumo frecuente en tiempos de comidas y sin la higiene recomendable, provocan gingivitis y posteriormente periodontitis. Con respecto al riesgo cardiovascular en cuanto a la circunferencia de cintura la mayor prevalencia de riesgo fue en todos los grupos menos en el GE3, ya que este grupo presentó menor obesidad I. El riesgo cardiovascular medido por la circunferencia de cintura es bien conocido que aumenta conforme aumenta la edad y la presencia de menopausia como se mencionó anteriormente.

Las correlaciones que se observan en la tabla II, fueron más en las mujeres sin periodontitis que en las mujeres que la presentan, se observa correlación de variables nutricias negativas con respecto a la edad en cuanto al peso, IMC y circunferencia de cintura que son menores conforme aumenta la edad, en cuanto a mujeres con periodontitis solo se encontraron correlaciones antropométricas en cuanto al peso e IMC, no con edad, pero si con el riesgo de fractura negativas entre menor peso tenga la mujer más riesgo de fractura, sin embargo no se encontró correlación con la complexión en ambas condiciones periodontales. Lo que indica que los factores de riesgo nutricios para periodontitis es el bajo peso o IMC (< 20 g/cm²). Por otro lado se observaron correlaciones directas con la densidad mineral ósea en todas las regiones, y la DMO mandibular incluso con riesgo de fractura (FRAX), únicamente en mujeres con periodontitis, lo que demuestra que si existe una relación de acuerdo a estudios previos sin ser determinante la DMO de una región corporal (cadera, fémur o columna) con la mandíbula^{13-15,19}, pero si con el riesgo de fractura. Lo que indica este estudio por sus resultados es que el diagnóstico de la densidad mineral ósea en la región de mandíbula puede ser una buena opción para que los odontólogos realicen pruebas de es-

crutinio en esta región con el fin de prevenir la osteoporosis por medio de radiografías periapicales y con sondeo periodontal digital para diagnosticar periodontitis y de esa forma lograr la prevención de la osteoporosis y por tanto la consecuente presencia de fracturas.

Con respecto a la tabla III, se puede observar la diferencia entre grupos de estudio en donde las mujeres con posmenopausia e incluso con periodontitis tienen mayor edad que las premenopáusicas, condición esperable. Sin embargo en cuanto a la talla, esta se presenta más baja (5 cm) en el GE3 en comparación de los otros grupos estudiados, en donde se demuestra claramente que la mayor prevalencia de osteoporosis se encuentra en este grupo. Es bien conocido que la talla baja es un factor de riesgo para osteoporosis, ya que la persona no alcanzó su máxima masa ósea a los 25 años de edad³³ además de un aplastamiento de las vértebras y futura fractura que conlleva a esta disminución de talla conforme avanza la edad. Con respecto a la DMO corporal (columna lumbar, cadera total y cuello de fémur), no se encontraron diferencias estadísticas, sin embargo en la DMO mandibular si se observó una menor densidad en el GE3 lo que corrobora nuevamente que la periodontitis y la posmenopausia son dos condiciones que la disminuyen y que son buenos indicadores de densidad mineral ósea, en este sentido se comprueba la conclusión de Khokhlovay (1995)³⁴ en cuanto a la reducción en la mineralización de los huesos que agrava los cambios patológicos a nivel de periodonto.

Referente al número de piezas dentarias que se pierden con la periodontitis y la presencia de la menopausia en el grupo GE3 con respecto a los demás grupos de estudio fue mayor de 3 piezas, esto por supuesto tiene que ver también con la edad avanzada. Por lo tanto, se puede afirmar que mantener el hueso alveolar en buenas condiciones de salud es fundamental para garantizar un buen soporte al diente.

Conclusión

Las mujeres posmenopáusicas con periodontitis presentan mayor riesgo con la edad, talla baja o disminución de la misma, bajo peso o IMC, DMO mandibular baja y menor número de piezas dentarias. Al igual que presentan un mayor riesgo de fractura de cadera a 10 años (FRAX).

Agradecimientos

Se agradece el financiamiento al Fondo para el fortalecimiento de la investigación 2012 de la Universidad Autónoma de Querétaro (FoFiUAQ).

También el apoyo económico de Fondos Mixtos de Querétaro de Conacyt (FOMIX-QRO) No. QRO-2009-C10-11072.

A los estudiantes de nutrición que apoyaron en el proyecto: Oscar Ricardo Escobar Álvarez y Jazmín Jiménez Arreola.

Referencias

1. Botero A, Alvear F. Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia: Enfermedad Periodontal del adulto. Proyecto ISS, ACFO 1999.
2. Committee of the American Academy of Periodontology. Epidemiology of periodontal Diseases. *J Periodontol* 2005; 76: 1406-19.
3. Bullón Fernández P, Velasco Ortega E. Odontostomatología geriátrica: la atención odontológica integral del paciente de edad avanzada. Madrid: Coordinación Editorial IM&C; 1996. pp. 2-29.
4. Chagas IJ das, Nascimento A do, Silveira MM da. Atención odontológica a idosos na OCM: uma análise epidemiológica. *Rev Bras Odontol* 2000; 57 (5): 332-5.
5. Kaur G, Gupta N, Goyal L. Reviewarticle: obesity and periodontal disease. *Indian J Dent Sci* 2010; 2 (5): 33-35.
6. Aiuto F, Suvan J. Obesity, inflammation in oral infections. Are microARNs the missing link? *J Dent Res* 2012; 91 (1): 5-7.
7. Saxil T, Ylostalo P, Suominen L, Aromaa A, Knuutila M. Overweight and obesity weakly predict the development of periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 1059-67.
8. Clark P, Carlos F, Barrera C, Guzmán J, Maetzel A, Lavielle P, Ramírez E, Robinson V, Rodríguez-Cabrera R, Tamayo J, Tugwell P. Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis from the Mexican health care system. *Osteoporos Int* 2008; 19: 269-76.
9. <http://www.iofbonehealth.org/frax-information-and-resources>
10. Delmas PD. Biochemical markers of bone turn over for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1993; 3 (1): 81-6.
11. Snophia Suresh, TSS Kumar, PK Saraswathy, KH Pani Shankar. Periodontitis and bone mineral density among pre and post menopausal women: A comparative study. *J Inian Soc Periodontology* Jan-mar 2010; 14 (1): 30-5.
12. Wactawski-Eende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001; 6: 197-208.
13. Von Wöern N, Hjorting-Hansen E. The mandibular bone mineral content in relation to vestibulo lingual sulcoplasty. A 2-years follow-up. *J Prosthe Dent* 1991; 65: 804-8.
14. Kribbs P.J, Chesnut CH, Otto SM. Oral findings in osteoporosis. Relationship between mandibular and skeletal bone. *J Prosthe Dent* 1990; 63: 86-9.
15. Klementi E. A review of residual ridge resorption and bonedensity. *J Prosthe Dent* 1966; 75: 512-4.
16. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N y cols. Efficacy of periodontal disease and tooth lost screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 9-14.
17. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in post menopausal women. *J Periodontol* Sep 2000; 71 (9): 1492-8.
18. Nishat Sltan, Jyoti Rao. Association between periodontal disease and bone mineral density in posmenopausal women: A cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* May 2011; 1: 16 (3): e440-7.
19. Hildebolt C.F. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofacial Radiology* 1997; 26: 3-15.
20. Daniel Jimenez-Mendoza, María de los Angeles Aguilera-Barrero, Carolina Jimenez-Mendez, Luis Angel Olivarez-Padron, Nora Patricia Salvatori-Morales, Juan Manuel Ruiz-Acosta, Mario E. Rodríguez-García. Single X-Ray Periapical Digital Radiography System for Bone Mineral Density Determination in Mandibular Bone. Jaws bone density determination by using digital x-ray radiography system. *Int J Scie and Advanced Tech* 2012; 2 (12). <http://www.ijstat.com>
21. Lewiecki EM, Baim S, Langman CB and Bilezikian JP. The official positions of the 430 International Society from Clinical Densitometry: perceptions and commentary. *J Clin Densitometry* 2009; 12 (3): 267-71.
22. Cuenca Sala, Emili. Odontología preventiva y comunitaria: principios, métodos y aplicaciones. Barcelona: Masson. 84-458-0818-4 11, 1999
23. Velásquez O, Rosas M, Lara A, Pastelón G. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la En-

- cuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch de Cardiología de México* 2003; 73 (1): 71-84.
24. Grant JP. Handbook of Total Parenteral Nutrition. Philadelphia. W.B. Saunde. 1980. p. 15.
 25. Aguilera Barreiro MA, Rivera Márquez JA, Trujillo Arriaga HM, Tamayo y Orozco JA, Barreira Mercado E and Rodríguez García ME. Intake of dehydrated nopal (*Opuntia ficus indica*) improves bone mineral density and calciuria in adult Mexican women. *Food & Nutrition Research* 2013. 57: 19106 - <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v57i0.19106>.
 26. Shapses SA, Cifuentes M. Body weight/composition and weight change: effects on bonehealth. In: Holick MF, Dawson-Hughes B, editors. Nutrition and bone health. Totowa, NJ: Humana Press Inc. 2004. pp. 549-73.
 27. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between bodysize and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 160-9.
 28. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567-73.
 29. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA. Factors associated with apendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 657-65.
 30. Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC. Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1118-23.
 31. Holbrook TL, Barrett-Connor E. The association of life time weight and weight control patterns with bone mineral density in an adult community. *Bone Miner* 1993; 20: 141-9.
 32. Kim E, Jin B, Bae K. Periodontitis and obesity: a study of the fourth Korean National Health and nutrition examination survey. *J Periodontol* 2011; 82 (4): 533-42.
 33. García P, Cons F, Delezé M, Barreira E, Morales J, Hernández JA. Avances en osteoporosis. Edit. M & M, SA de CV. Avalado por AMMOM 2007. pp. 165-71.
 34. Khokhlova EI, Volozhim AI, Markov BP, Novicov VE. The periodontal status of patients with hypoestrogenemia in relation to the severity of systemic osteoporosis. *Stomatologia-Mosk* 1995; 74: 31-3.



Original / Otros

Antibiotic treatments in zootechnology and effects induced on the food chain of domestic species and, comparatively, the human specie

Beniamino Palmieri, M. D. Ph.D.^{1,2}, Alessandro Di Cerbo, Ph.D.^{1,2} and Carmen Laurino M.Sc.^{1,2}

¹Surgical, Medical, Dental and Morphological Sciences Departments with interest in Transplants, Oncology and Regenerative Medicine. University of Modena and Reggio Emilia. Italy. ²Poliambulatorio del Secondo Parere. Modena. Italia.

Abstract

Introduction: Antibiotics are largely employed in zootechnical feed to preserve human and animal species from zoonosis due pathogenic infective agents.

Aim: Due to the increasing number of pathologies related to diet (e.g. food intolerances), we investigated the toxic effects induced by antibiotics residues, oxytetracyclines, present within the industrial food on both human and domestic animals' health. Zootechnical products obtained from animal bones industrial transformation, and their related toxic effects have been pointed out.

Methods: Comparative analysis of published papers has been conducted from 1910 up to 2014.

Results: The comparative analysis revealed the presence of oxytetracycline residues and other antibiotics in food intended for human and animal consumption, which resulted in multisystemic toxic effects.

Discussion: Either metabolism and possible measures to prevent exposure to oxytetracycline have also been examined, however a more detailed understanding of biochemical effects of such class of antibiotics is required.

(Nutr Hosp. 2014;29:1427-1433)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7350

Key words: *Oxytetracycline. Antibiotics. Toxicology. Human. Immunity.*

Abbreviations

ROS: Reactive Oxygen Species.

PMNL: Polymorphonuclear Leukocyte.

UV: Ultraviolet.

EU: European Union.

SLE: Systemic Lupus Erythematosus.

Correspondence: Carmen Laurino M. Sc.
Surgical, Medical, Dental and Morphological Sciences Departments
with interest in Transplants, Oncology and Regenerative
Medicine.

University of Modena and Reggio Emilia.
Italy.

E-mail: carmen.laurino@hotmail.it

Recibido: 14-II-2014.

1.ª Revisión: 17-II-2014.

Aceptado: 17-III-2014.

TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EN ZOOTECNOLOGÍA Y LOS EFECTOS INDUCIDOS SOBRE LA CADENA ALIMENTICIA DE LAS ESPECIES DOMÉSTICAS Y COMPARATIVAMENTE SOBRE LA ESPECIE HUMANA

Resumen

Introducción: los antibióticos se emplean ampliamente en la alimentación zootécnica para proteger a las especies humana y animal de las zoonosis por agentes infecciosos patogénicos. **Objetivo:** dado el creciente número de enfermedades relacionadas con la dieta (p. ej., intolerancias alimentarias), investigamos los efectos tóxicos inducidos por los residuos antibióticos, oxitetraciclinas, presentes en los alimentos industriales tanto sobre la salud humana como animal. Se destacan los productos zootécnicos obtenidos de la transformación industrial de los huesos animales y sus efectos tóxicos relacionados. **Métodos:** análisis comparativo de las publicaciones realizadas desde 1910 hasta 2014. **Resultados:** el análisis comparativo reveló la presencia de residuos de oxitetraciclina y otros antibióticos en alimentos pensados para el consumo humano y animal, lo que produjo efectos tóxicos multisistémicos. **Discusión:** el metabolismo y las posibles medidas para evitar la exposición a la oxitetraciclina también se han examinado, sin embargo, se precisa de un conocimiento más detallado de los efectos bioquímicos de tal clase de antibióticos.

(Nutr Hosp. 2014;29:1427-1433)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7350

Palabras clave: *Oxitetraciclina. Antibióticos. Toxicología. Humano. Inmunidad.*

FEDESA: European Federation of Animal Health.

MRL: maximum residue limit.

SDR: residues syndrome.

BCS: Body Condition Score.

Introduction

The use of antibiotics has undoubtedly helped preserving the human and animal species from zoonosis due pathogenic infective agents, but few research studies have been run to reduce its toxic and ecological effects and their consequences on health. This issue becomes particularly important especially in the zootechnical use of antibiotics in industrial breeding of animals for slaughter and edibility, with particular reference to its accumulation in animal feed

and food and the eventual chronic consequences deriving from its ingestion to the species fed with these foods.

Aim of the project

Our study model refers to the domestic animals, provided of great species affinity with the owner's. The analogy of any possible pathological findings related to the human race seems to be of great help in the a possible pathophysiological perspective interpretation and, consequently, prevention of similar or identical diseases.

Methods

We searched Pubmed/Medline using the terms "antibiotics", "industrial", "food", "oxytetracycline", "human", "pets", "toxicity", "immunological" and "reactions".

Selected papers from 1910 to 2014 were chosen on the basis of their content (evidence-based quality and reliability). Clinical and experimental articles on the environmental effects of antimicrobials were also included.

Results

Oxytetracycline is one of the most widely used compounds for pharmaco-economic reasons but on which the attention of the veterinary medicine is directed to due to certain observed findings in animal pathology. The oxytetracycline, chemically (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-tetracycline-2-carboxamide, on a pharmacokinetic profile, is absorbed in the duodenum almost completely after 2-3 hours, it forms complexes with metallic ions, unstable at acid pH and for this reason the introduction of this molecule in parallel with the introduction of foods reduces its serum concentrations by 20%. It is accumulated in lower amounts in bone tissue, skin, fat, tendons and muscles, and in greater amounts in the liver and in the gastrointestinal tract. Finally, it is excreted through the kidneys and the bile ducts and discharged with urine (35-60%) and stools¹.

As to the pharmacological range, oxytetracycline belongs to the tetracyclines class and is mainly active towards *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia* spp, *Hemophilis ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Neisseria* spp, *Treponema* spp, *Clostridium* spp, *Bacillus anthracis*, *Chlamydia* spp and secondarily (when intolerances toward penicillin are present) is used to treat infections by *Streptococcus* spp, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogens*, *Shigella* spp and *Klebsiella* spp².

Several studies have investigated, in humans, the toxic effects of these antibiotics, ingested in therapeutic doses, with the specific purpose of the eradication of pathogenic bacterial species, correlated with long-term exposure. The use of oxytetracycline showed teratogenic effects³. Gentamicin is responsible for the production of Reactive Oxygen Species (ROS) in the mitochondria of the epithelial cells of the renal tubules, where it activates the inflammatory mechanism by promoting apoptosis of these cells and macrophage infiltration in the renal tubular interstice⁴. Also streptomycin and vancomycin are responsible for renal damage^{5,6}. Kanamycin and neomycin, on the other hand, by bonding copper ions in physiological pH, become potential oxidizing agents and therefore affect the production of ROS and hydrogen peroxide, correlated with the mechanisms of oxidative stress, ototoxicity and nephrotoxicity, hepatotoxicity, neurotoxicity and hematotoxicity⁷. Finally, chloramphenicol is considered a carcinogenic agent because it inhibits protein synthesis in the mitochondria by ribosomal binding in blood cells, exhibiting aplastic anemia and leukemia⁸. A positive association between long-term treatment with cyclosporine (post kidney transplant) and basal cell carcinoma and sebaceous gland hyperplasia was identified by Yayli S et al. (2010)⁹.

Several studies have highlighted the effects of the oxytetracycline on the immune system, the pro-inflammatory effects and the activation of reactive species. Glette J et al. (1984) demonstrated, in vitro, that concentrations > 10 g/ml of oxytetracycline induced an increase of oxygen consumption by the human Polymorphonuclear Leukocyte (PMNL) when stimulated with Ultraviolet (UV) light and a transformation of the molecular oxygen in toxic species (superoxide anion, singlet oxygen, hydrogen peroxide), causing cellular damage and their chemotaxis toward the skin where skin damage is present¹⁰. Potts RC et al. (1983) have tested the effects of the antibiotic on mononuclear cells, observing how therapeutic doses (about 100 mg/day) determine a inhibition of protein synthesis by interfering with the aminoacyl-s-RNA in ribosomal complex and a 50% reduction in DNA synthesis and proliferation in the cells themselves, assuming a potential immunosuppressive effect in vivo in a long-term treatment with the antibiotic¹¹. Similar results were obtained by Van de Bogert C and Kroon AM (1982) in rats, which showed an inhibition of the proliferation of lymphocytic cells, but not erythrocytic cells, after continuous intravenous administration of 0.15 ml/h of oxytetracycline¹². Greater susceptibility to the antibiotic on cell proliferation in swine monocytes compared to PMNL (10-1500 g/ml of antibiotic) has been demonstrated by Myers MJ et al. (1995) by observing an imbalance in the respiratory functionality, in the peroxidase activity and the antibacterial activity¹³. Chi et al. (2010) studied the effects of the oxytetracycline (1.00 × 10⁻³ mol/L) on inhibition of bovine hepatic catalase activity, demonstrating that the antibiotic interacts

with the catalase through Van der Waals forces and hydrogen bonds, destabilizing the secondary structure of the enzyme and its activities¹⁴. Peters TL et al. (2002), on the other hand, have demonstrated the role of oxytetracycline (200 µg/ml) in the destruction of the cartilage tissue in chickens, thereby preventing the deposition of bone tissue due to the tetracyclines, bone tissue uptake, interfering with its mineralization and remodeling¹⁵. An accumulation of oxytetracycline has been detected in swine hair (85.1-1742.8 ng/g) and in muscle tissue (1010.2-1361.0 ng/g) after administration of 220 mg/day for 28 days of antibiotic through feed; while in cattle, a single intramuscular dose (8 mg) of oxytetracycline has determined an accumulation of 116.3-187.7 ng/g in the hair and 1660.1-1080.0 ng/g in the muscle¹⁶. Recently, Barros-Becker F et al. (2012) have observed that, by exposing a population of zebrafish to concentrations of oxytetracycline of 50-100 µg/kg/day from 3 to 21 days, the activation of their immune system was unbalanced, with the production of reactive species and pro-inflammatory molecules (cytokines, myeloperoxidase, transcription of the cytochrome P-450) that persist even after the interruption of the inflammatory process, extending the validation of the model to aquatic species which are in contact with the antibiotic in question for a prolonged period of time¹⁷. A similar result was also obtained by Yonar ME (2012) in a population of rainbow trout. He has observed an increase in the levels of malondialdehyde (indicator of lipid peroxidation), a reduction of levels of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the blood, liver, kidney and spleen, as well as a suppression of hematocrit values, the number of lymphocytes, of the total amount of proteins in the plasma, the immunoglobulins and phagocytic activity¹⁸. Lastly, Nonga HE et al. (2012) report the activation of the immune system in susceptible subjects, after the consumption of poultry meat and eggs; These effects are related to concentrations of oxytetracycline within the industrial foods suggesting its involvement in food allergic responses¹⁹. The analysis of 60 poultry meats from the Turkish market and distributed in the markets or supermarkets, finding residues of oxytetracycline that, although under the limits established by the European Union (EU) (100 µg/kg for meat; 300 µg/kg for the liver; 600 µg/kg for the kidney), are to keep under close monitoring due to the effects on the inception of allergic reactions and the dissemination of the phenomenon of the antibiotic-resistance against various bacterial species^{20,21}. Sternberg TH et al. (1963) focused their attention on a series of clinical disorders caused by food additives, among these, systemic lupus erythematosus (SLE), very similar to the idiopathic type and often not distinguishable (fever, myalgia, arthritis, polyneuritis, subcutaneous nodules, splenomegaly and lymphadenopathy and skin rashes), triggered by residues of penicillin, sulfonamides and tetracyclines in alimentary products. The mechanism of the onset of this syndrome is not

entirely clear, but it is thought that there is a mechanism of hypersensitization to drugs, which, binding endogenous proteins, might cause haptens delivery that would trigger immune reactions, in subjects genetically predisposed²².

A recent study (2013-unpublished data) showed the toxicity of milled bone from chickens treated with administration of oxytetracycline at 20% through the mechanism of watering carried out for 4 days of treatment and 2 weeks of suspension, compared to bone specimen from untreated animals. The first specimen displayed cytotoxicity up to a 1:4 dilution, from the analysis of the intact and not diluted specimen, while the bone specimen coming from non-treated animals did not show any cytotoxic effect; a second phase of the study, carried out later on another group of chickens, confirmed the same results.

In 1996, approximately 10200 tons of antibiotics have been used in the EU, half of which were intended for veterinary medicine as growth promoters. According to data provided by FEDESA (European Federation of Animal Health) in 1999, the consumption of antibiotics has increased by about 3000 tons, but only 6% of the total was intended for the promotion of growth in animals. This reduction was due to many antibiotics discharge for the industrial veterinary practice. In any case, it has been estimated that approximately 150000 tons of antibiotics are released into the environment each year with different consequences, not only ecological but also clinical²³.

The EU has set as the MRL (maximum residue limit) value for residues of tetracyclines in foods of animal origin to 100 µg/kg. This legislation became official in 1999. To test for these residues, both immunological and bacterial methods can be used. The immunological methods are very quick and simple to perform, but relatively more expensive; while the bacterial methods are fast enough (3-4 hours) and simple, but have a low sensitivity to antibiotic residues. Virolainen et al. (2013) have devised a bioluminescent bacterial test using cells of *Escherichia coli* K 12 (pTetKux1) as biosensors to detect the presence of residues of tetracyclines in poultry meat. This method also allows to detect the presence of the epimers for doxycycline, tetracycline, chlortetracycline and oxytetracycline, which are stereoisomers of the original compounds, with antibacterial activity similar with respect to the original compound. These cells enclose a plasmid coding for the *Photobacterium luminescens* luciferase (enzyme capable of producing luminous energy), which is controlled by Tn10 transposon in tetracyclines that becomes active without the need for an additional substrate. Being able to quantify the concentrations of the epimers in the compounds of animal origin, therefore, is important in order to understand the effects of these metabolites, keeping in mind the possibility of a reversion to their compound of origin²⁴.

Antibiotics are used in the commercial farms (table I and table II) to prevent infections in animals and

Table I
Antibiotics employed in industrial meat food and their related effects on human health

<i>Antibiotic</i>	<i>Target</i>	<i>Effect</i>
Bacitracin	Human	No risk.
Bambermycin	Human	Positive: prevents antibiotic resistance because it is capable of improving the bacterial flora, which is able to counteract the Salmonella pathogen.
Chlortetracycline	Human	Development of pathogenicity of the Coli intestinal commensals.
Erythromycin, ampicillin, tetracycline, chloramphenicol, streptomycin, gentamicin	Human, dog and cat	Development of resistance to these antibiotics.
Erythromycin	Human	Development of resistance by fecal enterococci and transfer of resistance to other antibiotics (vancomycin and ampicillin) by plasmid transfer.
Erythromycin, vancomycin	Human	Development of resistance of fecal enterococci.
Lasalocid	Human	No development of antibiotic resistance
Salinomycin	Human	Apoptosis of tumor cells.
Streptomycin, oxytetracycline, ampicillin, kanamycin, chloramphenicol, sulfametazol/trimethoprim,	Human	Development of resistance to these antibiotics.
Streptomycin, kanamycin, monomycin	Human	Resistance by strains of Proteus toward those antibiotics.
Tylosin, tetracycline, sulfamethazine, chloramphenicol	Human	Increase of resistance to these antibiotics.
Tylosin, virginiamycin, avoparcin	Human	Increase of the resistance toward macrolides, lincosamides, vancomycin, teicoplanin antibiotics by gene transfer.
Tylosin	Human	No development of resistance. No effect.
Gentamicin	Human	Colonization of the human intestine of enterococcus faecalis resistant to the antibiotic and responsible for intra-abdominal and pelvic abscesses, endocarditis and occasionally meningitis or pneumonia. This colonization can persist in the intestines for at least 10 days. Transfer of resistance by plasmids to other intestinal bacteria.
Nourseothricin	Human	Discovery of bacteria in the commensal intestinal flora and in Shigella pathogen resistant to the antibiotic in human population outside the hospital environment. Transfer of resistance from animal to human bacteria.
Vancomycin, erythromycin	Human	Antibiotic-resistant bacteria (enterococci) in the population in contact with animal meat treated with these antibiotics.
Avoparcin	Human	Responsible for vancomycin resistance in human enterococci.
Avoparcin	Human	Responsible for the resistance to vancomycin, quinupristin-dalfopristin and evernimycin in enterococci. Responsible for resistance to fluoroquinolones in campylobacter and responsible for multiple antibiotic resistances in E. coli and in thypimurium DT 104 salmonella.
Avoparcin	Human	Responsible for the resistance to oxacillin in staphylococcus haemolyticus.

increase their fitness and wellness. Several studies have highlighted the effects of these drugs on humans and on domestic animals (dogs and cats), which are in contact with the antibiotics through their daily diet. The main clinical adverse effects caused by these antibio-

tics are extension of antibiotic-resistance in humans and domestic animals both against the antibiotic itself and toward other classes of antibiotic by plasmid transfer between bacteria and the development of pathogenicity in generally harmless bacteria, such as

Table II
Antibiotics employed in industrial meat food and their related effects on peats health

<i>Antibiotic</i>	<i>Target</i>	<i>Effect</i>
Erythromycin, ampicillin, tetracycline, chloramphenicol, streptomycin, gentamicin	Human, dog and cat	Development of resistance to these antibiotics.
Ampicillin, enrofloxacin, gentamicin	Dog and cat	Development of resistance on the part of <i>E. faecium</i> and <i>E. faecalis</i> to these antibiotics
Carbadox	Dog	No toxic effect.
Vancomycin	Dogs	No resistant bacteria in dogs that have consumed raw meat.

the Coli of intestinal microflora. This effect would have a significant impact at the clinical level because it would lead to an increase in the number of pathology cases, an increase of the duration of the pathology and symptomatology, an increase in the number of cases of bacteremia with hospitalization and deceases²⁵

Discussion

Analysis on the assessment of antibiotic residues in meat, milk and eggs intended for human consumption within the African states, conducted by Darwish FS et al. (2013), has reported that 41.7% of the total of such residues concern tetracyclines, 17.60% B-lactam antibiotics, 5.88% chloramphenicol, nitrofurans, quinolones, macrolides. Specifically, it was found that 66 specimens of fresh poultry meat from the retail trade of the city of Cairo contained residues in excess of tetracyclines (+8% in the chest, +7% in thighs and +13% in the liver) with respect to the maximum limits allowed; while the analysis of 600 specimens of bovine meat has revealed that 2% was positive to residues over the allowable limit of oxytetracycline (+1.3%), evidencing the problem of non-compliance to production procedures, contamination of foods with fecal material and use of disallowed antibiotics, constituting a high risk, as a result of continuous exposure, for immunopathogenicity, carcinogenicity, mutagenicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity, reproduction disorders, and allergic reactions²⁶. Specifically, allergic reactions due to hypersensitivity concern, between 7% and 10% of the cases, penicillin and, 50% of these cases are chronic urticaria and asthma. Sulfonamides produce hypersensitivity in 3% of the patients and Netromycin in 10-30%. Streptomycin and spiramycin are responsible for contact dermatitis. Dayan AD (1993) supposes that these allergic reactions to antibiotic residues in foods due to the presence of specific antibodies would take place following a prolonged exposure in genetically prone subjects²⁷. Previously Levy SB et al., in 1976, had emphasized the role of antibiotic contamination in humans through the consumption of poultry meat and eggs in animals fed with feed treated with tetracyclines, revealing the presence in the

intestinal bacterial flora of the chickens of microorganisms resistant to these antibiotics, and in a family of farmers living with these animals who had eaten chicken meat and eggs daily for two months. Complex is instead the case of the concentration of antibiotics in honey, used for the control of the reproduction of bees and the increase in their growth and therefore the production of food, for which there is no legislation to determine the maximum dosages allowed. The consumption of tetracyclines in beekeeping also contributes to the spread of the phenomenon of antibiotic resistance by the bacteria of the intestinal flora of these insects, as well as in humans and other animals, as demonstrated by Levy SB and Marshall BM (2013) reporting the presence of 8 similar genes responsible for this phenomenon in both bees and humans, speculating an alimentary and environmental spread²⁸. Another potential risk to human health potentially linked to the antibiotic residues is represented by aquaculture; in fish farms, in fact, antibiotics are used, which, in addition to accumulating in the water basins, marine sediments and in bred fish species on which they have a potential toxic effect, come into contact with humans through food consumption. Particularly we suppose that people following high-protein diets, such as athletes and overweight patients have a major risk to develop oxytetracycline related side effects, in addition to kidney damage²⁹.

Oxytetracycline, one of the antimicrobials most widely administered to cattle, was recently the object of specific studies in domestic animals, particularly dogs, since, accumulating in bone tissue that acts as a substrate for feed, triggers a chain of intestinal, integumental, energy and behavioral functional IM balances that have aroused considerable attention in the field of veterinary medicine, especially in domestic animals. As evidence of the etiopathogenic role of this family of molecules, diets, selectively deprived of this pollutant, restore normal fitness and physical integrity to the same animals as demonstrated by a study (1995) on 1312 dogs followed between 1980 and 1995 that showed different clinical pictures (defined as residues syndrome-SDR) acknowledged responsibility to the presence of residues of oxytetracycline in regularly consumed foods (not published study). Replacing the

daily diet with food free of antibiotic residues, based on rice, vegetable oil, vegetables and sea fish (cod and hake) for 15 days a total remission of symptoms in 850 dogs (49% of symptoms) was observed. To support the hypothesis that these contaminants were responsible for SDR, the eliminated foods were gradually reintroduced (each food every 15 days), observing the symptoms reappear with a latency period varying from a few minutes to 12 hours, suggesting the sensitization of the subjects to these substances. Furthermore, recently, Pasquini et al. (2013) investigated the effects of diet on body weight and the oxidative and inflammatory status in a group of 12 adult dogs, showing a significant change, in terms of improvement, of parameters such as Body Condition Score (BCS), hematocrit, number of platelets, derivatives of oxygen reactive species and retinol, stressing the importance of antioxidants in the diet of the domestic animals.

The presence of a global market and the high index of mobility of the inhabitants of the planet, potentially, enhances the spread of this noxa, in the presence of well assessed iatrogenic pathology in domestic animals. A troubling, explosive escalation of food intolerances in humans is currently reported, without any apparent explanation, if not invoking the presence of impurities and contaminants, including no doubt the antibiotics that can act as haptens to unleash the immunoglobulinal reaction to many different types of food: ergo, in clinical analysis laboratories, food intolerance should be more appropriately investigated, performing tests that can detect antibiotics used in zootechnology and also from the study of the relationship between omega 3 and omega 6 in foods, as a possible contributory cause of phlogogenic imbalance of the alimentary metabolism. Sometimes currently drugs are not effective in the treatment of diseases, and patients have to resort to supplements³⁰. In table III, the protective mechanisms, carried out by a correct Omega 6-Omega 3 fatty acid balance, are summarized. Moreover, physiological aging is related to immune system

deregulation, called as immunosenescence, such as decreased activity of lymphocyte cells and increased levels of pro-inflammatory cytokines. Dietary fatty acids have been considered as regulators of inflammatory processes age-related³¹.

In conclusion, our discussion on the iatrogenic damage of compounds with antibacterial action chronically absorbed by animal species and humans that are nourished by zootechnically contaminated foods, expresses a warning of attention, not only for the domestic animals symptoms, but also for polymorphous human inflammatory and degenerative unexplained diseases. Also the development of food quality control promotion should be necessary to perform, in order to sensitize people about this problem³². Realistically, also in humans the antibiotic catabolites, contained as a fraction of impurities in consumed food and perhaps even in subliminal doses at the law. Limits could be, in chronic use, responsible or share responsibility for these phenomena, particularly where the action of the hapten or haptens triggering an immunological disorder is amplified by imbalances potentially related either to fatty acids in the diet or to excess of alimentary free radicals with a reduction in the amount of highly antioxidant foods: the synergy of these copathogenetic moments has to be highlighted and should be carefully investigated for each individual risk factor within the background of the individual genetic reactivity.

Acknowledgements

The authors contributed equally to this work. This article was not supported by grants.

The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

The authors hereby certify that all work contained in this article is original. The authors claim full responsibility for the contents of the article.

Table III
Anti-inflammatory and anti-oxidant mechanism of Omega 6 and Omega 3 fatty acids

<i>Therapeutic application</i>	<i>Mechanism of action</i>
Inflammation	Inhibition of the NLRP3 inflammasome in macrophages and the release of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-8, IL-33).
Cancer	Consolidation of the muscle structural proteins; inhibition of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-6); weight gain; best response to antitumoral therapies.
Angiogenesis	Inhibition of VEGF receptor (FLK-1) on the vessels endothelial cells (stopping the proliferation, cellular migration and the formation of vessels); reduction of the mRNA of PDGF-A and PDGF-B expression.
Neurodegenerative diseases	Antioxidant activity
Metabolic diseases (dyslipidemias and type II diabetes)	Antioxidant activity
Atherosclerosis and ischemia	Antioxidant activity
Multiple sclerosis	Immunomodulatory

References

1. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006; 58 (2): 256-65.
2. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1241: 17-32.
3. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2000; 88 (1): 27-33.
4. Ahn JM, You SJ, Lee YM, Oh SW, Ahn SY, Kim S et al. Hypoxia-inducible factor activation protects the kidney from gentamicin-induced acute injury. *PLoS one* 2012; 7 (11): e48952.
5. Aouam K, Chaabane A, Loussaief C, Ben Romdhane F, Boughattas NA, Chakroun M. [Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management]. *Medicine et maladies infectieuses* 2007; 37 (5): 253-61.
6. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clinical therapeutics* 2012; 34 (1): 149-57.
7. Szczepanik W, Kaczmarek P, Jezowska-Bojczuk M. Oxidative activity of copper (II) complexes with aminoglycoside antibiotics as implication to the toxicity of these drugs. *Bioinorganic chemistry and applications* 2004. pp. 55-68.
8. Chloramphenicol. Report on carcinogens: carcinogen profiles / US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. 2011; 12: 92-4.
9. Yayli S, Akyazi H, Bahadir S, Alpay K, Cobanoglu U. Coexistence of basal cell carcinomas and multiple sebaceous gland hyperplasias in a cyclosporine (ciclosporin)-treated renal transplant recipient. *American journal of clinical dermatology* 2010; 11 (1): 59-62.
10. Glette J, Sandberg S, Haneberg B, Solberg CO. Effect of tetracyclines and UV light on oxygen consumption by human leukocytes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1984; 26 (4): 489-92.
11. Potts RC, MacConnachie A, Brown RA, Gibbs JH, Robertson AJ, Hassan HA, et al. Some tetracycline drugs suppress mitogen-stimulated lymphocyte growth but others do not. *British journal of clinical pharmacology* 1983; 16 (2): 127-32.
12. Van den Bogert C, Kroon AM. Effects of oxytetracycline on in vivo proliferation and differentiation of erythroid and lymphoid cells in the rat. *Clinical and experimental immunology* 1982; 50 (2): 327-35.
13. Myers MJ, Farrell DE, Henderson M. In vitro modulation of bovine blood neutrophils and mononuclear cells by oxytetracycline. *American journal of veterinary research* 1995; 56 (8): 1007-11.
14. Chi Z, Liu R, Zhang H. Potential enzyme toxicity of oxytetracycline to catalase. *The Science of the total environment* 2010; 408 (22): 5399-404.
15. Peters TL, Fulton RM, Roberson KD, Orth MW. Effect of antibiotics on in vitro and in vivo avian cartilage degradation. *Avian diseases* 2002; 46 (1): 75-86.
16. Castellari M, Gratacos-Cubarsi M, Garcia-Regueiro JA. Detection of tetracycline and oxytetracycline residues in pig and calf hair by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography A* 2009; 1216 (46): 8096-100.
17. Barros-Becker F, Romero J, Pulgar A, Feijoo CG. Persistent oxytetracycline exposure induces an inflammatory process that improves regenerative capacity in zebrafish larvae. *PLoS one* 2012; 7 (5): e36827.
18. Yonar ME. The effect of lycopene on oxytetracycline-induced oxidative stress and immunosuppression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.). *Fish & shellfish immunology* 2012; 32 (6): 994-1001.
19. Nonga HE, Simon C, Karimuribo ED, Mdegela RH. Assessment of antimicrobial usage and residues in commercial chicken eggs from smallholder poultry keepers in Morogoro municipality, Tanzania. *Zoonoses and public health* 2010; 57 (5): 339-44.
20. Liu Y, Zhang C, Men L, Liu Z, Wang S. [Determination of tetracycline antibiotics residues in chicken muscle by liquid chromatography-tandem mass spectrometry]. *Se pu = Chinese journal of chromatography / Zhongguo hua xue hui*. 2006; 24 (2): 171-3.
21. Fletouris DJ, Papapanagioutou EP. A new liquid chromatographic method for routine determination of oxytetracycline marker residue in the edible tissues of farm animals. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2008; 391 (4): 1189-98.
22. Sternberg TH, Bierman SM. Unique syndromes involving the skin induced by drugs, food additives, and environmental contaminants. *Archives of dermatology* 1963; 88: 779-88.
23. Torres CM, Pico Y, Marin R, Manes J. Evaluation of organophosphorus pesticide residues in citrus fruits from the Valencian community (Spain). *Journal of AOAC International* 1997; 80 (5): 1122-8.
24. Virolainen NE, Pikkemaat MG, Elferink JW, Karp MT. Rapid detection of tetracyclines and their 4-epimer derivatives from poultry meat with bioluminescent biosensor bacteria. *Journal of agricultural and food chemistry* 2008; 56 (23): 11065-70.
25. Tollefson L, Karp BE. Human health impact from antimicrobial use in food animals. *Medicine et maladies infectieuses* 2004; 34 (11): 514-21.
26. Darwish WS, Eldaly EA, El-Abbasy MT, Ikenaka Y, Nakayama S, Ishizuka M. Antibiotic residues in food: the African scenario. *The Japanese journal of veterinary research* 2013; 61 (Supl.): S13-22.
27. Dayan AD. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. *Veterinary microbiology* 1993; 35 (3-4): 213-26.
28. Levy SB, Marshall BM. Honeybees and tetracycline resistance. *mBio* 2013; 4 (1): e00045-13.
29. Aparicio VA, Nebot E, Garcia-del Moral R, Machado-Vilchez M, Porres JM, Sanchez C et al. High-protein diets and renal status in rats. *Nutricion hospitalaria* 2013; 28 (1): 232-7.
30. Mauriz E, Laliena A, Vallejo D, Tunon MJ, Rodriguez-Lopez JM, Rodriguez-Perez R, et al. Effects of a low-fat diet with antioxidant supplementation on biochemical markers of multiple sclerosis long-term care residents. *Nutricion hospitalaria* 2013; 28 (n06): 2229-35.
31. Gonzalez S, Lopez P, Margolles A, Suarez A, Patterson AM, Cuervo A, et al. Fatty acids intake and immune parameters in the elderly. *Nutricion hospitalaria* 2013; 28 (2): 474-8.
32. Santana Porben S. [Quality control an assessment system. Its location within a program for food, nutrition and metabolic intervention]. *Nutricion hospitalaria* 2012; 27 (3): 894-907.



Original / Otros

Effects of *Undaria pinnatifida*, *Himantalia elongata* and *Porphyra umbilicalis* extracts on *in vitro* α -glucosidase activity and glucose diffusion

Adriana R. Schultz Moreira¹, Alba Garcimartín^{1,2}, Sara Bastida¹, Antonio Jiménez-Escrig³, Pilar Rupérez³, Brian D. Green⁴, Eamon Rafferty⁴, Francisco J. Sánchez-Muniz¹ and Juana Benedí²

¹Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Spain.

²Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Spain. ³Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN, CSIC). Madrid. Spain. ⁴Institute for Global Food Security; Biological Sciences. Queen's University. Belfast. Northern Ireland. UK.

Abstract

Background: Seaweeds are good sources of dietary fibre, which can influence glucose uptake and glycemic control.

Objective: To investigate and compare the *in vitro* inhibitory activity of different extracts from *Undaria pinnatifida* (Wakame), *Himantalia elongata* (Sea spaghetti) and *Porphyra umbilicalis* (Nori) on α -glucosidase activity and glucose diffusion.

Methods: The *in vitro* effects chloroform-, ethanol- and water-soluble extracts of the three algae were assayed on α -glucosidase activity and glucose diffusion through membrane. Principal Components Analysis (PCA) was applied to identify patterns in the data and to discriminate which extract will show the most proper effect.

Results: Only water extracts of Sea spaghetti possessed significant *in vitro* inhibitory effects on α -glucosidase activity (26.2% less mmol/L glucose production than control, $p < 0.05$) at 75 min. PCA distinguished Sea spaghetti effects, supporting that soluble fibre and polyphenols were involved. After 6 h, Ethanol-Sea spaghetti and water-Wakame extracts exerted the highest inhibitory effects on glucose diffusion (65.0% and 60.2% vs control, respectively). This extracts displayed the lowest slopes for glucose diffusion-time lineal adjustments (68.2% and 62.8% vs control, respectively).

Conclusions: The seaweed hypoglycemic effects appear multi-faceted and not necessarily concatenated. According to present results, ethanol and water extracts of Sea spaghetti, and water extracts of Wakame could be useful for the development of functional foods with specific hypoglycemic properties.

(Nutr Hosp. 2014;29:1434-1446)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7381

Key words: Glucose diffusion. α -Glucosidase. Glycemia control. Seaweed extracts.

Correspondence: Francisco José Sánchez-Muniz.
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).
Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid.
Plaza Ramón y Cajal, s/n.
28040 Madrid.
E-mail: frasan@ucm.es

Recibido: 24-II-2014.
Aceptado: 12-III-2014.

EFFECTOS DE EXTRACTOS DE *UNDARIA PINNATIFIDA*, *HIMANTALIA ELONGATA* Y *PORPHYRA UMBILICALIS* SOBRE LA ACTIVIDAD α -GLUCOSIDASA Y LA DIFUSIÓN DE LA GLUCOSA *IN VITRO*

Resumen

Antecedentes: Las algas son importante fuente alimentaria de fibra dietética y puede influir sobre la absorción de glucosa y el control glucémico.

Objetivo: Evaluar y comparar *in vitro* los efectos de diferentes extractos de las algas *Undaria pinnatifida* (Wakame), *Himantalia elongata* (Espagueti de mar) y *Porphyra umbilicalis* (Nori) sobre la actividad enzimática α -glucosidasa y la difusión de glucosa.

Métodos: Se estudiaron los efectos de los extractos clorofórmicos, etanólicos y acuosos de las tres algas sobre la actividad α -glucosidasa y la difusión de glucosa a través de una membrana de diálisis. Se aplicó a los resultados un análisis de los componentes principales (PCA) para identificar posibles patrones de composición y seleccionar el extracto que mejores propiedades posea.

Resultados: El extracto acuoso de Espagueti de mar inhibió de forma significativa la actividad α -glucosidasa (26,2% menos liberación de glucosa, $p < 0,05$). El PCA sugiere que la fibra soluble y los polifenoles son los responsables de tal efecto. Respecto a la difusión de glucosa, el extracto etanólico de Espagueti de mar y el acuoso de Wakame mostraron un mayor efecto inhibitorio después de 6 horas (65% y 60,2% vs control, respectivamente) y las menores pendientes en los ajustes lineales difusión de glucosa-tiempo (68,2% y 62,8% vs control respectivamente).

Conclusiones: Los resultados de los diferentes extractos sugieren que los efectos hipoglucémicos de las algas son variados y no están necesariamente concatenados. Los extractos acuosos y etanólicos de Espagueti de mar y los acuosos de Wakame parecen los más adecuados para el desarrollo de alimentos funcionales con propiedades hipoglucémicas.

(Nutr Hosp. 2014;29:1434-1446)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7381

Palabras clave: Difusión de glucosa. α -Glucosidasa. Control glucémico. Extractos de algas.

Abbreviations

- T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus.
MS: Metabolic syndrome.
SDF: Soluble dietary fibre.
PCA: Principal component analysis.
AUC: Area under the curve.
Pr: proteins.
SPP: soluble polyphenols.
GDM: glucose concentration for glucose diffusion at medium time.
IGDM: percentage inhibition for glucose diffusion at medium time.
GDF: glucose concentration for glucose diffusion at final time.
IGDF: percentage inhibition for glucose diffusion at final time.
AGM: glucose concentration for α -glucosidase activity at medium time.
IAGM: percentage inhibition for α -glucosidase activity at medium time.
AGF: glucose concentration for α -glucosidase activity at final time.
IAGF: percentage inhibition for α -glucosidase activity at final time.
GAE: Gallic acid equivalents.

Introduction

Growing evidence suggests that abnormal increases in postprandial glycemia are a key risk factor for Type 2 diabetes (T2DM) and metabolic syndrome (MS)¹. Reducing postprandial hyperglycemia through inhibiting carbohydrate-digestive enzymes and/or delaying glucose absorption in the small intestine, are central aspects in the blood glucose level control². α -glucosidase inhibitors, such as acarbose, are prescribed for T2DM patients to control their blood glucose levels^{3,4}. Several authors have reported the positive influence of fibre on glycemic control in T2DM patients⁵.

Seaweeds are good sources of total and soluble/viscous dietary fibre, which can influence satiety and glucose uptake⁶. Furthermore, they contain fibre-associated bioactive compounds, such as polyphenols^{7,9}. Iwai et al.³ found some antidiabetic effects, based on the α -glucosidase (EC 3.2.1) inhibitory activity, of the phlorotannins present in the brown alga *Ecklonia stolonifera*. Fucoxanthin (the main carotenoid in brown seaweed) has been found to help lower body-weight¹⁰. Cofrades et al.¹¹ have concluded that *Porphyra*, *Undaria*, and *Himanthalia* offer considerable potential as functional food ingredients, which can produce many different kinds of biological activities, and also for their high antioxidant capacity and potential effects on glycemia. Thus, these three algae have been employed as ingredients in functional meat product^{12,13}. In order to search for the health benefits of

seaweeds, the use of several *in vitro* models to screen for highly potential activities of different seaweed extracts could be a useful approach¹⁴. The measurement of glucose movement across dialysis membrane into external solution is considered a convenient model for assessing factors affecting glucose absorption *in vitro*¹⁵. However, few studies have examined the effect of seaweed extracts on glucose diffusion. Similarly, decreases in the α -glucosidase activity can be used as a marker of inhibitory effects on carbohydrate digestion¹⁶.

Algal extracts present a very complex composition, thus, their compounds' identification results difficult and tedious. Extracting solvents will determine extracts composition. Soluble dietary fibre (SDF) is mostly found in water-soluble extracts^{9,17,18} while pigments and non-polar fats in chloroform extracts¹⁹, and polyphenols and polar fats in ethanol extracts²⁰. Consequently, the physiological properties/effects of algal extracts (e.g. antihyperglycemic) could be related, at least indirectly, to major compounds and bioactive compounds present in them. Principal Component Analysis (PCA) would help to easily understand which seaweed extracts would exert better antihyperglycemic properties and the bioactive compound candidates involved.

As, natural ingredients from seaweeds can exert potential benefits on glucose metabolism and diabetes^{2,3,6}, in this paper we hypothesized that chloroform-, ethanol- and water-soluble algal extracts would possess different effects on glucose diffusion and α -glucosidase activity. Thus, taking into account the aforementioned information, present study aims to obtain ethanol-, chloroform-, and water-soluble extracts from three commonly consumed algae *Undaria pinnatifida* (Wakame), *Himanthalia elongata* (Sea spaghetti) and *Porphyra umbilicalis* (Nori) in order to investigate which extract shows the highest *in vitro* effects on α -glucosidase inhibition and glucose absorption.

Material and methods

Seaweeds samples and preparation of the seaweed extracts

Freeze-dried algae *Undaria pinnatifida*, *Porphyra umbilicalis*, and *Himanthalia elongata* were obtained from Algamar (Pontevedra, Spain). These seaweeds were finely powdered and stored at room temperature (20 ± 2 °C) in opaque screw-top jars until analysis. Extraction of seaweed was carried out according to the method reported by Gray and Flatt²¹ using high polarity solvents such as water and ethanol; and medium polarity solvents such as chloroform. Then 1 g of the powdered sample were placed for infusion in 40 mL of boiling distilled water, ethanol (95% v/v) or chloroform, depending on the extract required, and stirred thoroughly. The mixture was transferred into a 50 mL centrifuge tube and placed onto a roller mixer for 15

min. The tubes were closed with Teflon caps and centrifuged for 10 min at 4,000 rpm (2,500 × g) at 4 °C and each supernatant was collected into bijoux tubes. Aliquots of extracts (5 mL) were dried under vacuum (Savant SPD121P Speed Vac, Labcare, Buckinghamshire, England), stored at -20 °C. For activity analysis, dried seaweed extracts were reconstituted with PBS buffer (0.002 M KH₂PO₄ and 0.14 M NaCl) pH 7.4 at 4 °C just before use.

Total phenolic content

Phenolic contents of extracts were estimated by the method of Taga et al.²² Briefly, 100 µL aliquot of sample was mixed with 2.0 mL of 2% Na₂CO₃ and allowed to stand for 2 min at room temperature. After incubation, 100 µL of 50% Folin-Ciocalteu's phenol reagent was added, and the reaction mixture was mixed thoroughly and allowed to stand for 30 min at room temperature in the dark. Absorbance of all the sample solutions was measured at 720 nm using spectrophotometer (Shimadzu, UV-160, Japan). Phenolic contents are expressed as Gallic acid equivalent per gram (GE g⁻¹). All tests were carried out in triplicate and the results were presented as means ± SD.

α-glucosidase activity measurement

α-glucosidase, as maltase activity, was tested measuring the production of glucose from maltose solution according to the Mai et al. method²³. Rat intestinal acetone powder (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) was homogenised in a maleate buffer (pH 6.0). The homogenate was centrifuged at 3,000 rpm 10 min and the supernatant obtained was used as crude enzyme solution for assay. In short, a mix of 300 µL of maltose (20 µg/L) and 150 µL of the different dried seaweed extracts reconstituted with PBS buffer to the concentration of 50 g/L were pre-incubated at 37 °C for 5 min. Afterwards, 150 µL of crude enzyme solution was immediately added, and the reaction mixture vortexed and incubated at 37 °C. PBS buffer was used as a blank control. Acarbose, 1 mg/L in PBS buffer, was used as positive control as it has being referenced as α-glucosidase inhibitor (Anderson et al., 2004; Iwai, 2008). Glucose concentrations were measured at 15, 30, 45, 60 and 75 min on a Microstat P-GM7 portable analyser (Analox Instruments USA Inc, Lunenburg MA). α-glucosidase activity was expressed as mmol/L glucose produced *per* min. All tests were carried out in triplicate and the results were presented as means ± SD.

Glucose diffusion measurement

An adaptation of the Gallagher et al.¹⁵ method was used to evaluate the effects of the different seaweed extracts on

in vitro glucose diffusion. The seaweed extracts used have a concentration of 25 g/L. Briefly, the model used in the present experiments consisted of a dialysis tube (6 cm × 10 mm; dialysis tubing cellulose membrane, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) into which 1,750 µL of D-glucose (0.22 M) and 250 µL of the different dried seaweed extracts reconstituted with PBS buffer to the concentration of 25 g/L were added. The dialysis bag was sealed at each end and placed in a tube containing 100 mL 0.9 g/L NaCl. Glucose on external NaCl solution was measured each 30 min for 6 h. Blank control tests were conducted with PBS buffer in the absence of seaweed samples. Glucose concentrations were measured using a Microstat P-GM7 portable analyser (Analox Instruments USA inc, Lunenburg MA, USA). All tests were carried out in triplicate and the results presented as means ± SD. To correspond with the *in vivo* glucose tolerance oral test (American Diabetes Association, 2011), the areas under the curve (AUC) of glucose were plotted after 180 min and 360 min taking into account glucose concentration diffused at each 30 min intervals.

Principal component analysis (PCA)

PCA was applied to identify patterns in the data and to highlight similarities/differences and used a statistical multivariate analysis to discriminate which extract will show the most proper effect. Since chloroform-extracts were largely devoid of activity (see below), PCA was only conducted on the water and ethanol extracts to investigate the relation between the soluble bioactive constituents of seaweeds and the glucose diffusion and α-glucosidase activity. Twelve different variables were tested, four related with composition: (proteins (Pr), ash, soluble polyphenols (SPP) and soluble dietary fibre (SDF)), and eight about evaluated parameters: glucose concentration and percentage inhibition for glucose diffusion at medium (GDM and IGDM) and final times (GDF and IGDF) and for α-glucosidase activity and percentage inhibition for α-glucosidase activity at medium (AGM and IAGM) and final times (AGF and IAGF).

Statistical analysis

Glucose concentrations were plotted against incubation time and the linear adjustments were tested using the SPSS statistical package (version 19.0). Linear adjustments for the different extracts and control were compared using SAS 9.2 statistical package. Statistical comparisons between seaweed extracts were assessed by one way ANOVA followed by the Bonferroni *post hoc* test. The multivariate PCA analysis was applied to summarise the information in a reduced number of principal components, that explain the percentage of the total variance, selecting those values with eigen-

values >1.0. Then, the factors were rotated, using Varimax method, to obtain the expected weight for each extraction factor. The PCA scatter plot would inform that parameter located further to the left along principal compounds shows the highest glucosidase inhibition percentage while those contributing with relatively low percentage to the variance on glucose diffusion data, will be placed in upper side and negative part of the plot. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

Seaweeds composition

Table I summarizes composition of some relevant compounds for the three seaweeds tested as well as their swelling, water and oil retention capacities. Nori showed the highest protein content but lowest swelling capacity, water and oil retention capacities. Sea spaghetti displayed the highest total fibre and SDF content. Nori has lower ash content than the other seaweeds (120 g/kg dry matter (dm) vs 370 g/kg dm of Wakame and 300 g/kg dm of Sea spaghetti), mainly due to its lower sodium, potassium, calcium, and magnesium contents (data not shown).

The phenolic contents in all extracts were significantly different among species ($p < 0.05$). All type of Sea spaghetti extracts showed higher phenolic content than their Wakame and Nori counterparts. In compar-

ison to other solvents, ethanol extracts of Wakame and Sea spaghetti showed the highest phenolic content (25.12 and 34.43 mg Gallic acid equivalents (GAE)/g, respectively) (table II).

α -Glucosidase activity

Table III shows the effect of blank control, acarbose, chloroform, ethanol, and water extracts from seaweeds on α -glucosidase activities *in vitro* at different time intervals. These activities were differently affected by the different extracts (at least, $p = 0.007$). Water-Sea spaghetti extract induced significant decrease in α -glucosidase after 30 min (at least, $p < 0.05$) with respect to blank control and to the other water extracts. Ethanol-Nori and Ehanol-Sea spaghetti extracts increased α -glucosidase activity with respect to blank control at 15 min ($p < 0.05$). Acarbose showed throughout the whole experiment (on α -glucosidase and glucose diffusion models $p < 0.001$) a potent inhibitory effect on α -glucosidase activity (all extracts, $p < 0.001$).

Figure 1 summarizes inhibitory effects of the different water extracts on α -glucosidase activity at different time intervals expressed as percentage of inhibition. Acarbose was stated at 100% inhibition level while blank control at 0%. Water Sea spaghetti induced a steady state inhibition (about 70%; $p < 0.001$) with respect to its blank control after 30 min experiment.

Table I
Composition, dietary fibre, and selected physico-chemical properties of *Porphyra umbilicalis* (Nori), *Undaria pinnatifida* (Wakame) and *Himanthalia elongata* (Sea spaghetti)

	Nori	Wakame	Sea spaghetti
Ash (g/kg dm)	120 ¹	370 ¹	300 ¹
Protein (g/kg dm)	365 ¹	112 ¹	48 ¹
Total fibre (g/kg dm)	370 ¹	420 ¹	510 ¹
Soluble fibre (g/kg dm)	220 ¹	140 ¹	250 ¹
Swelling capacity (mL/g dm)	6.08 ²	10.53 ²	10.97 ³
Water retention capacity (g/g dm)	5.12 ²	10.96 ²	7.26 ³
Oil retention capacity (g/g dm)	1.04 ²	0.96 ²	1.61 ³

dm, dry matter; ¹according to Cofrades et al.¹¹; ²according to Rupérez and Saura-Calixto¹⁸; ³according to Gómez-Ordóñez et al.²⁴

Table II
Total phenolic content (mg gallic acid equivalents/g extract) of water, ethanol and chloroform extracts from *Porphyra umbilicalis* (Nori), *Undaria pinnatifida* (Wakame) and *Himanthalia elongata* (Sea spaghetti)

Seaweeds	Water extracts	Ethanol extracts	Chloroform extracts
Nori	4.41 ± 0.11 ^a	8.43 ± 1.02 ^a	3.21 ± 1.12 ^a
Wakame	11.12 ± 1.13 ^b	25.12 ± 1.34 ^b	7.24 ± 0.78 ^b
Sea spaghetti	18.45 ± 2.04 ^c	34.43 ± 2.11 ^c	11.56 ± 1.24 ^c

All values are mean ± SD of three determinations. Different superscript letters within the same column indicate significant differences between samples at the level of $p < 0.05$.

Table III
Effect of chloroform, ethanol and water extracts from *Porphyra umbilicalis* (Nori), *Undaria pinnatifida* (Wakame) and *Himantalia elongata* (Sea spaghetti) on α -glucosidase activity *in vitro*¹

Time (min)	15	30	45	60	75
Blank control	1.3 ± 0.2 ^b	2.5 ± 0.05 ^c	5.5 ± 0.3 ^c	7.7 ± 0.3 ^{ab}	9.2 ± 0.4 ^a
Ch-Nori	1.8 ± 0.1 ^{abc}	3.9 ± 0.5 ^b	6.1 ± 0.2 ^{abc}	7.6 ± 0.5 ^{ab}	9.4 ± 0.4 ^a
Ch-Wakame	1.5 ± 0.4 ^{bc}	3.5 ± 0.2 ^b	6.1 ± 0.3 ^{abc}	7.3 ± 0.0 ^b	9.3 ± 0.4 ^a
Ch-Sea spaghetti	2.2 ± 0.1 ^a	4.4 ± 0.2 ^a	6.4 ± 0.2 ^b	8.2 ± 0.3 ^a	9.7 ± 0.1 ^a
Acarbose	0.2 ± 0.1 ^d	1.5 ± 0.1 ^d	1.2 ± 0.2 ^d	0.8 ± 0.3 ^c	1.4 ± 0.5 ^b
ANOVA	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Blank control	1.6 ± 0.2 ^b	2.9 ± 0.5 ^{ab}	5.7 ± 0.0 ^{ab}	7.7 ± 0.4 ^b	9.4 ± 0.0 ^a
Eth-Nori	2.1 ± 0.2 ^a	3.5 ± 0.9 ^a	6.0 ± 0.3 ^a	8.8 ± 0.0 ^a	10.1 ± 0.9 ^a
Eth-Wakame	1.4 ± 0.3 ^b	3.6 ± 0.3 ^a	5.1 ± 0.1 ^{ab}	8.1 ± 0.1 ^b	10.0 ± 0.3 ^a
Eth-Sea spaghetti	2.1 ± 0.1 ^a	4.0 ± 0.2 ^a	6.7 ± 0.1 ^a	8.5 ± 0.3 ^{ab}	10.4 ± 0.05 ^a
Acarbose	0.3 ± 0.0 ^c	0.9 ± 0.2 ^c	1.0 ± 0.4 ^c	0.5 ± 0.2 ^c	0.8 ± 0.0 ^b
ANOVA	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Blank control	1.1 ± 0.2 ^b	3.3 ± 0.1 ^b	4.0 ± 1.4 ^b	7.0 ± 0.2 ^a	8.7 ± 0.0 ^a
W-Nori	1.7 ± 0.1 ^a	4.0 ± 0.2 ^a	6.4 ± 0.1 ^a	8.2 ± 0.2 ^a	10.4 ± 0.3 ^b
W-Wakame	1.7 ± 0.1 ^a	3.9 ± 0.0 ^a	5.7 ± 0.0 ^{ab}	8.3 ± 0.0 ^a	9.4 ± 0.5 ^{ab}
W-Sea spaghetti	1.3 ± 0.4 ^b	1.7 ± 0.3 ^c	2.2 ± 0.2 ^c	2.7 ± 0.9 ^b	3.3 ± 0.6 ^c
Acarbose	0.7 ± 0.3 ^c	1.0 ± 0.1 ^d	1.6 ± 0.2 ^c	1.4 ± 0.5 ^b	0.9 ± 0.2 ^d
ANOVA	0.007	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

¹Determined as glucose released (mmol/L glucose) from maltose. Mean ± SD of three determinations. Values within a column with unlike super-script letters were significantly different ($p < 0.05$). Ch, chloroform; Eth, ethanol; W, Water.

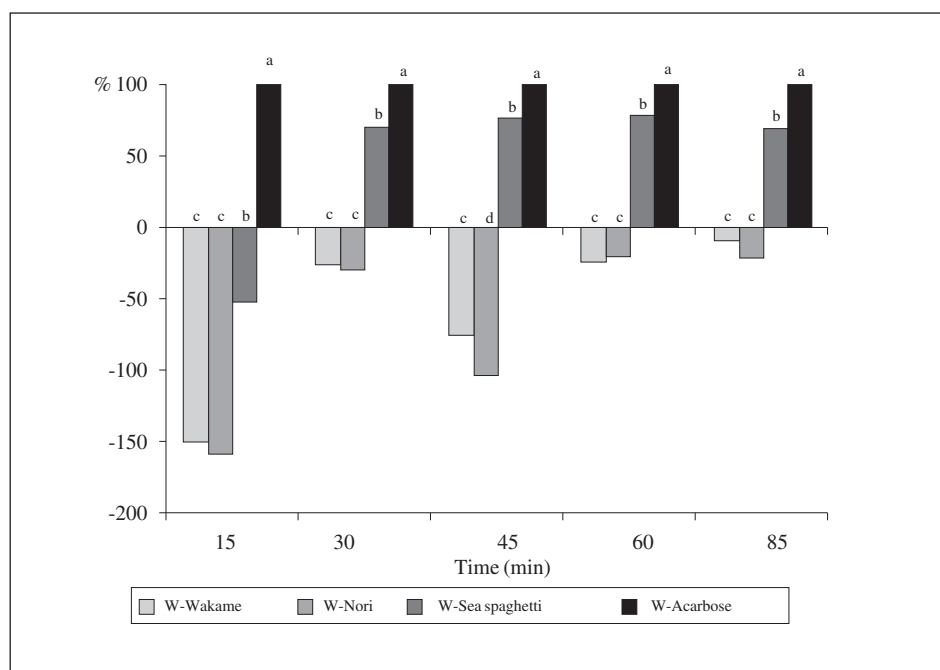


Fig. 1.— α -Glucosidase inhibition (%) of water extracts from seaweeds in comparison to blank control at different experimental times. Bars bearing different letters were significantly different ($p < 0.05$, Bonferroni test). (W-, water extract). Notice that acarbose inhibition was started at +100% level while negative values mean an increase of α -glucosidase activity.

In vitro glucose diffusion

Table IV shows the effects of the different seaweed extracts tested upon glucose diffusion *in vitro*. The glucose diffusion at the different times assayed was significantly different between chloroform extracts (at least $p = 0.046$), ethanol extracts (at least $P = 0.036$),

and water extracts (at least $p = 0.005$). During the first 60 min, two chloroform extracts (chloroform-Wakame and chloroform-Sea spaghetti), two ethanol extracts (ethanol-Wakame and ethanol-Nori), and two water extracts (water-Nori and water-Sea spaghetti) increased (at least $p < 0.05$), while ethanol-Sea spaghetti decreased (at least $p < 0.05$) the glucose

Table IV
Effect of chloroform, ethanol and water extracts from *Porphyra umbilicalis* (Nori), *Undaria pinnatifida* (Wakame) and *Himanthalia elongata* (Sea spaghetti) on glucose diffusion *in vitro*

Time (min)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Blank control	1.4±0.2 ^b	1.5±0.1 ^c	2.7±1.2 ^a	3.7±0.2 ^a	4.1±0.1 ^{ab}	4.5±0.1 ^b	4.9±0.3 ^c	5.5±0.2 ^d	6.2±0.2 ^c	6.7±0.1 ^c	7.9±0.3 ^a	8.8±0.3 ^a
Ch-Nori	2.0±0.1 ^a	1.9±0.3 ^c	2.7±0.2 ^a	4.3±0.6 ^a	5.0±0.1 ^a	5.4±0.2 ^a	5.9±0.1 ^b	5.9±0.0 ^c	6.1±0.1 ^c	6.5±0.1 ^d	6.7±0.2 ^b	6.9±0.1 ^b
Ch-Wakame	2.2±0.1 ^a	3.5±0.4 ^a	4.2±0.1 ^a	4.7±0.3 ^a	5.0±0.2 ^a	5.5±0.2 ^a	6.6±0.1 ^a	6.9±0.1 ^a	7.2±0.2 ^a	7.6±0.1 ^a	8.1±0.2 ^a	8.4±0.3 ^a
Ch-Sea spaghetti	2.1±0.1 ^a	2.7±0.1 ^b	3.6±0.2 ^a	4.4±0.0 ^a	3.3±1.2 ^b	4.6±0.1 ^b	5.3±0.3 ^{bc}	6.5±0.2 ^b	6.7±0.1 ^b	7.1±0.1 ^b	7.7±0.1 ^a	8.8±0.1 ^a
ANOVA	<0.001	<0.001	0.041	0.046	0.019	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Blank control	1.4±0.2 ^b	1.5±0.1 ^c	2.7±1.2 ^a	3.7±0.2 ^a	4.1±0.1 ^{ab}	4.5±0.1 ^b	4.9±0.3 ^c	5.5±0.2 ^d	6.2±0.2 ^c	6.7±0.1 ^c	7.9±0.3 ^a	8.8±0.3 ^a
Eth-Nori	1.7±0.1 ^a	1.8±0.1 ^b	3.1±0.6 ^a	2.5±0.9 ^{ab}	1.7±0.1 ^b	3.9±0.1 ^b	4.1±0.1 ^b	4.6±0.1 ^b	5.2±0.2 ^b	5.5±0.1 ^c	6.3±0.1 ^b	7.0±0.1 ^b
Eth-Wakame	1.75±0.1 ^a	2.2±0.1 ^a	2.9±0.0 ^a	3.3±0.2 ^a	4.0±0.1 ^a	4.7±0.1 ^a	5.1±0.1 ^a	5.4±0.2 ^a	5.9±0.5 ^a	6.2±0.2 ^b	7.7±0.2 ^a	8.6±0.1 ^a
Eth-Sea spaghetti	1.0±0.1 ^c	1.1±0.1 ^d	1.3±0.2 ^a	1.4±0.2 ^b	1.7±0.1 ^b	2.1±0.1 ^c	2.3±0.1 ^c	2.4±0.1 ^c	2.5±0.1 ^c	2.7±0.1 ^d	2.7±0.1 ^c	3.1±0.1 ^c
ANOVA	<0.001	<0.001	0.036	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Blank control	1.4±0.2 ^b	1.5±0.1 ^c	2.7±1.2 ^a	3.7±0.2 ^{bc}	4.1±0.1 ^{ab}	4.5±0.1 ^b	4.9±0.3 ^c	5.5±0.2 ^b	6.2±0.2 ^c	6.7±0.1 ^c	7.9±0.3 ^a	8.8±0.3 ^a
W-Nori	2.4±0.4 ^a	3.0±0.1 ^b	3.5±0.5 ^b	4.2±0.1 ^b	4.0±0.1 ^b	3.9±0.1 ^c	4.3±0.3 ^c	4.6±0.1 ^c	5.2±0.1 ^c	5.6±0.1 ^c	6.8±0.1 ^c	7.7±0.3 ^b
W-Wakame	1.7±0.3 ^b	1.8±0.1 ^c	2.0±0.1 ^b	2.8±0.8 ^c	2.5±0.7 ^c	1.8±0.1 ^d	2.0±0.1 ^d	2.3±0.1 ^d	2.7±0.1 ^d	2.9±0.1 ^d	3.1±0.1 ^d	3.6±0.1 ^c
W-Sea spaghetti	1.7±0.1 ^{bc}	4.6±1.0 ^b	6.1±0.5 ^b	8.0±0.0 ^a	7.7±0.3 ^a	8.0±0.1 ^a	8.3±0.2 ^a	8.6±0.1 ^a	9.1±0.1 ^a	9.5±0.1 ^a	10.6±0.1 ^a	11.8±0.8 ^b
ANOVA	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Mean (mmol L⁻¹ glucose) ± SD of three determinations. Values in the same column bearing different ^{small} letters were significantly different (*P* < 0.05). Ch, chloroform; Eth, ethanol; W, Water.

diffusion in comparison to its respective blank control. Significant decreases in the glucose diffusion with respect to the blank control were observed for corresponding extracts of chloroform-Nori after 300 min ($p < 0.05$), ethanol-Nori after 150 min (all $P \leq 0.001$) and ethanol-Sea spaghetti after 120 min (at least, $p = 0.002$), water-Wakame after 150 min (at least, $P < 0.05$) and water-Nori after 180 min (at least $p = 0.05$). The water-Sea spaghetti increased glucose diffusion vs. the blank control at any time tested ($p \leq 0.001$).

Table V shows the linear adjustments of glucose diffusion and time through the experiment for the different seaweed extracts. Blank control and all extracts in chloroform, ethanol and water were linearly adjusted ($r^2 > 0.882$; $p < 0.001$). Significant differences were observed between linear adjustments of blank control vs. chloroform-Nori, and between those of chloroform-Nori vs chloroform-Wakame (at least, $p < 0.05$). Significant differences between linear adjustments of ethanol-Nori and ethanol-Sea spaghetti vs the blank control, and among all ethanol algal extracts (all $p < 0.001$) were observed. Linear adjustments significantly differed between water-Wakame and water-Nori vs blank control; and among all water algal extracts (all $p < 0.001$).

Figure 2a shows that AUC from the extracts were significantly different ($p < 0.001$; ANOVA test) except for chloroform extracts at 180 min. Ethanol-Sea spaghetti at 180 (fig. 2a) and 360 min (fig. 2b) and water-Wakame at 360 min (fig. 2b) displayed significantly lower AUC values than the other extracts (at least, $p < 0.05$). Water-Sea spaghetti showed higher AUC ($p < 0.05$) than their counterparts (figs. 2a and 2b).

Principal components analysis

Since chloroform extracts were largely devoid of activity (tables III and IV), PCA was conducted only on the water and ethanol extracts to investigate the relation between the soluble bioactive constituents of seaweeds and the glucose diffusion and α -glucosidase activity (table VI and figs. 3 and 4). PCA was applied to identify patterns in our data and to highlight similarities/differences between extracts. Different variables were measured: four related with composition (Pr, ash, soluble SPP, and SDF) and eight derived from the combination of two extract types [in water and in ethanol], two experiments [glucose diffusion (GD) and α -glucosidase activity (AG) both expressed as glucose concentration and inhibition percentage] at two times [medium (M) and final times (F)].

The PCA scatter plot (fig. 3) indicates that entities located to the left had the highest α -glucosidase inhibition percentage while those with relatively low inhibition percentage were located to the top and negative part of the plot. The first three components in the PCA explained 96.2% of the total variance in the data set (eigenvalues = 7.023, 3.114, and 1.407, respectively). The first component (PC-1) accounted for 58.5% of the variance and correlated with the variance of glucose diffusion at medium time, and with the variance of α -glucosidase inhibition at both medium and final time. PC-1 also correlated with the variance of protein and ash (positively) and polyphenol (negatively) constituents. The second component (PC-2) accounted for 22.9% of the total variance and correlated with the variance of glucose diffusion both at medium and final

Table V
Linear regressions of glucose diffusion rate ($\text{mmol L}^{-1} \text{min}^{-1}$) by chloroform, ethanol and water extracts from *Porphyra umbilicalis* (Nori), *Undaria pinnatifida* (Wakame) and *Himanthalia elongata* (Sea spaghetti)

Linear regression	Intercept \pm SE	Slope \pm SE	R^2 ; (β -coefficient)	Linear adjustment	p^*
Blank control	0.449 \pm 0.190	0.022 \pm 0.001	0.962; (0.981)	<0.001	Nori vs blank control ($p = 0.036$)
Ch-Nori	1.342 \pm 0.280	0.018 \pm 0.001	0.882; (0.939)	<0.001	
Ch-Wakame	1.699 \pm 0.251	0.020 \pm 0.001	0.924; (0.961)	<0.001	Wakame vs Nori ($p = 0.040$)
Ch-Sea spaghetti	1.067 \pm 0.244	0.021 \pm 0.001	0.932; (0.965)	<0.001	
Blank control	0.449 \pm 0.190	0.022 \pm 0.001	0.962; (0.981)	<0.001	Nori vs blank control ($p < 0.001$);
Eth-Nori	0.570 \pm 0.243	0.017 \pm 0.001	0.902; (0.950)	<0.001	Sea Spaghetti vs blank control ($p < 0.001$);
Eth-Wakame	0.752 \pm 0.157	0.020 \pm 0.001	0.969; (0.985)	<0.001	Wakame vs Nori ($p < 0.001$);
Eth-Sea spaghetti	0.506 \pm 0.077	0.007 \pm 0.000	0.946; (0.972)	<0.001	Wakame vs Sea Spaghetti ($p < 0.001$) Nori vs Sea Spaghetti ($p < 0.001$)
Blank control	0.449 \pm 0.190	0.022 \pm 0.001	0.962; (0.981)	<0.001	Wakame vs blank control ($p < 0.001$);
W-Nori	1.430 \pm 0.266	0.015 \pm 0.001	0.864; (0.930)	<0.001	Nori vs blank control ($p = 0.018$);
W-Wakame	1.105 \pm 0.221	0.006 \pm 0.001	0.592; (0.769)	<0.001	Wakame vs Nori ($p < 0.001$);
W-Sea spaghetti	2.403 \pm 0.498	0.027 \pm 0.002	0.844; (0.919)	<0.001	Wakame vs Sea Spaghetti ($p < 0.001$); Nori vs Sea Spaghetti ($p < 0.001$)

p : differences between linear adjustments *Only significant differences shown. Ch, chloroform; Eth, ethanol; W, Water

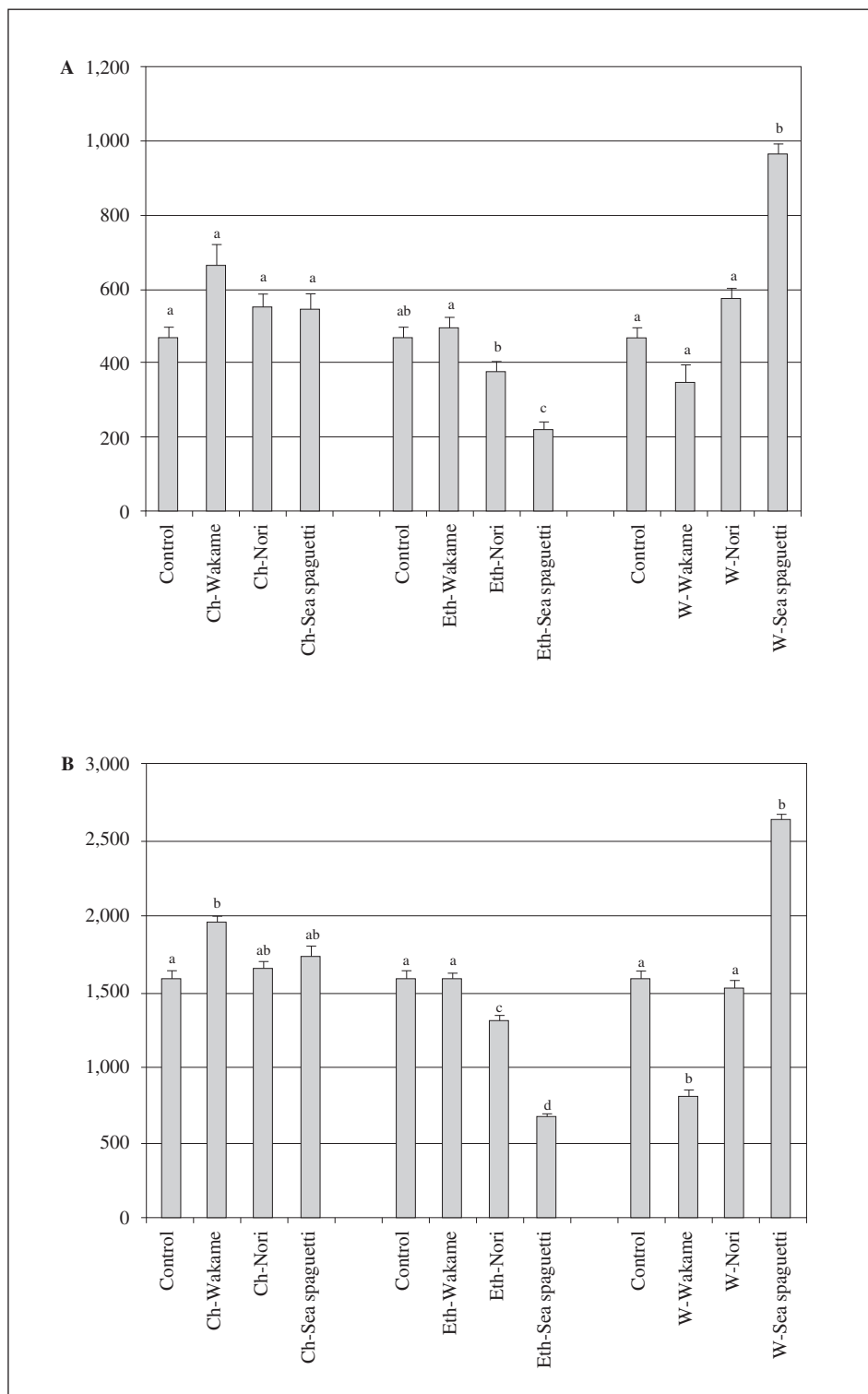


Fig. 2.—Effect of seaweeds extracts on the Area under the curve (AUC) values for glucose diffusion. A. AUC value at 180 min arbitrary square units. B. AUC values at 360 min. Values for the same type of extracts bearing different letter were significantly different ($p < 0.05$, Bonferroni test). All multiple comparison were significantly different (at least, $p = 0.021$) according to ANOVA test except for those of chloroform at 180 min (all, non significant). (Ch-, chloroform extract; Eth-, ethanol extract; W-, water extract).

time, and also correlated positively with the protein constituent. The third component (PC-3) accounted for 11.7% of the total variance, and correlated with the variance of SPP and SDF (both positively), and ash (negatively) components (table VI). Using the rotated component matrix, it could be inferred (fig. 3) that e.g. the water-Sea spaghetti, with the highest glucosidase

inhibition percentage, was located further to the left along PC-1; while water-Nori, ethanol-Nori and ethanol-Wakame, showing the lowest inhibition enzyme activities, were located on the opposite side of the PC-1. Summarizing, the PCA scatter plot provides the following associations: For water-Sea spaghetti, the inhibition of α -glucosidase activity together with

Table VI

Rotated component matrix for the analysis of the relation between bioactive compounds in water and ethanol extracts from Porphyra umbilicalis (Nori), Undaria pinnatifida (Wakame) and Himanthalia elongata (Sea spaghetti) on glucose diffusion and α -glucosidase assays

Variable	PC1	PC2	PC3
Soluble Dietary Fibre	-0.036	0.149	0.983
Soluble Polyphenols	-0.535	-0.221	0.790
Ash	0.399	0.110	-0.903
Protein	0.756	0.505	-0.026
Diffusion Assay			
GDM	-0.612	0.749	0.230
GDF	0.612	-0.749	-0.230
% IGDM	-0.113	0.971	-0.109
% IGDF	0.124	-0.971	0.104
Enzymatic Assay			
AGM	0.905	-0.275	-0.239
AGF	-0.905	0.275	0.239
% IAGM	0.896	-0.311	-0.288
% IAGF	-0.896	0.311	0.288

Factors were extracted with the principal component analysis using the Varimax rotation. PC, principal component; AGF, α -glucosidase activity at final time (determination at 90 min); AGM, α -glucosidase activity at medium time (determination at 45 min); GDF, glucose concentration at final time (determination at 360 min); GDM glucose concentration at medium time (determination at 180 min); %IGDM, inhibition percentage of glucose diffusion at 180 min; %IAGM, inhibition of α -glucosidase activity at 45 min; %IAGF, inhibition of α -glucosidase activity at 90 min; %IGDF, inhibition percentage of glucose diffusion at 360 min.

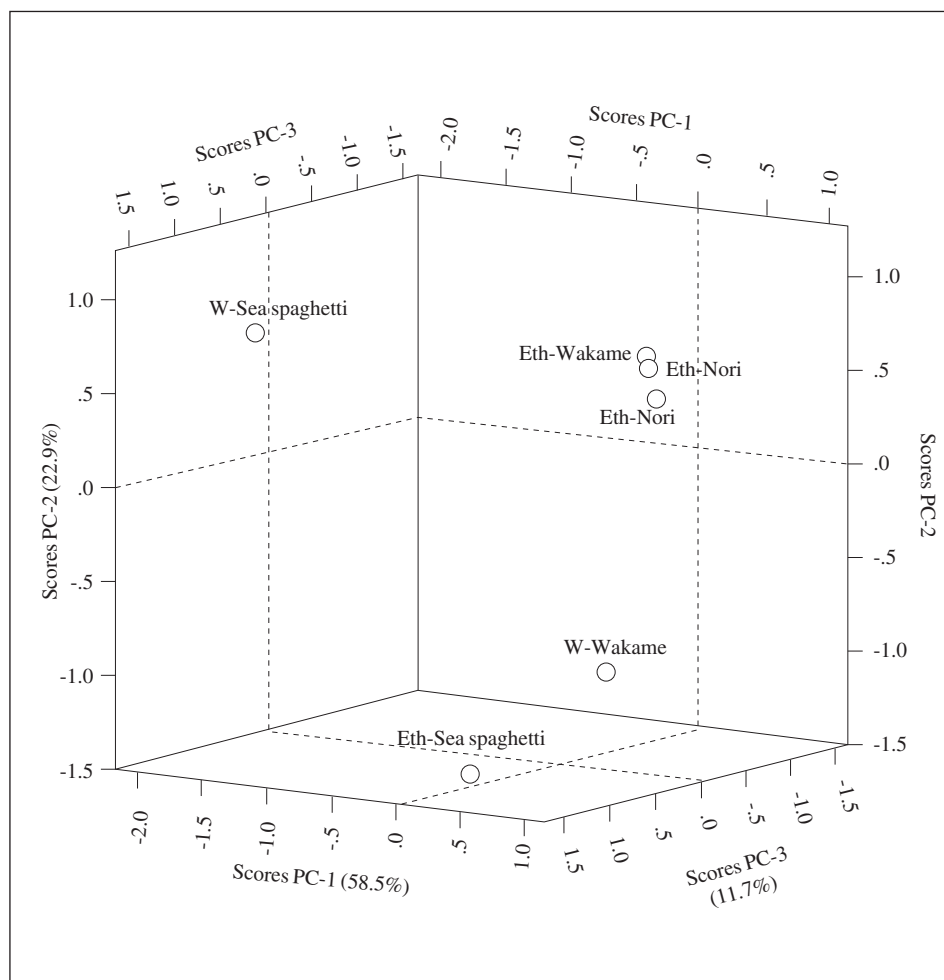


Fig. 3.—Principal Component analysis (PCA) scatter tri-plot using twelve variables in the study of the in vitro glucose diffusion and α -glucosidase activity in ethanol- (Eth-) and water- (W-) extracts from Sea spaghetti (Ss), Wakame (Wk) and Nori (No) seaweeds. PC-1, PC-2, and PC-3 accounted for 58.5%, 22.9%, and 11.7% of the variance, respectively. Dot lines at 0 in the PC-1, PC-2 and PC-3 scales means no explanation by the specific PC to the variability found in each seaweed entity. Notice that chloroform extracts were not included due to their low effect on the in vitro glucose diffusion and α -glucosidase activity studies.

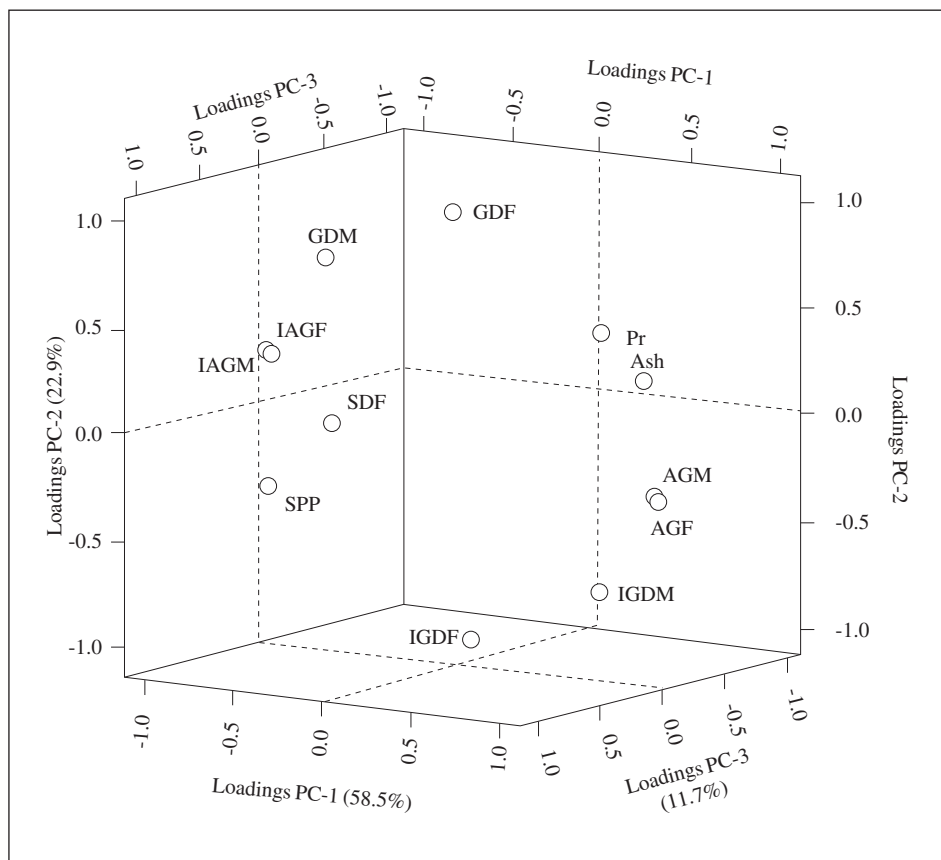


Fig. 4.—Loading PCA triplot for protein (Pr), ash (Ash), soluble polyphenols (SPP), and soluble dietary fibre (SDF) contents of the three seaweeds which were in vitro tested for glucose concentration and inhibition percentage of glucose diffusion at medium (GDM and IGDM) and final times (GDF and IGDF) and for α -glucosidase activity at medium (AGM and IAGM) and final times (AGF and IAGF) on water and ethanol extracts. Dot lines at 0 in the PC-1, PC-2 and PC-3 scales mean no contribution of each variable to the specific PC. This figure shows the different correlations between the different variables considered taking into account the three PCA components. Notice that chloroform extracts were not included due to their low effect on the in vitro glucose diffusion and α -glucosidase activity studies.

the high glucose diffusion seemed related to its relative SDF and SPP high contents. For ethanol-Sea spaghetti and water-Wakame, the low glucose diffusion and low inhibition of α -glucosidase activity appeared related to a lower SDF and SPP contents. Finally, for ethanol-Wakame, ethanol-Nori and water-Nori, the high glucose diffusion and the low inhibition of α -glucosidase activity seemed related to low contents in soluble bioactive compounds. Figure 4 suggests a high correlation between the two soluble compounds, SDF and SPP, and the inhibition of the glucosidase activity both at medium and final incubation time. No significant correlations were found between glucose diffusion activity through the membrane and the compounds analysed.

Discussion

Although algal extracts are thought to exert potential glycemic control through inhibiting carbohydrate-digestive enzymes and/or delaying glucose absorption, the topic remains controversial and understudied. The present study indicated that algal extracts affected both on α -glucosidase activity and glucose diffusion but via different and independent mechanisms. Although complex mix of compounds could be responsible of results, data of this study emphasizes the importance per se of the extracts in the glycemic control.

As previously commented, the three tested algae differed qualitatively and quantitatively in composition (e.g. total fibre, SDF, polyphenols and mineral contents)¹¹. Sea spaghetti is a brown seaweed rich in SDF and uronic acids but has a low-medium mineral content, presenting higher oil retention and swelling capacities than the other alga tested²⁴. On the contrary, Wakame contains lower SDF but higher mineral content, and exhibits a higher water retention capacity¹⁸. Nori (red seaweed) displays medium values for polyphenols, ash, SDF and oil retention capacity but the highest protein content and the lowest swelling and water retention capacities¹⁸. Thus, differences in the effects of these algal extracts on carbohydrate digestion and glucose movement through dialysis membrane would be discussed in relation to algal composition.

Phenolic compounds are commonly found in plants and have been reported to have several biological activities. Polyphenols from edible seaweeds have been suggested to influence responses relevant to diabetes through modulation of glucose-induced oxidative stress²⁵, as well as through inhibition of starch-digestive enzymes²⁶. Indeed, polyphenol-rich extracts from *Ascophyllum* inhibited glucosidase and showed promising anti-diabetic effects in mouse models²⁷ and polyphenols from *Ecklonia* have shown positive effects on genetically diabetic mice³. There is not sufficient information yet either on individual

phenols in algae or about their physiological function in the human organism.

Higher amount of polyphenols in brown algae than in red and green algae has been reported²⁸. Phenolic compounds are generally more soluble in polar solvents. The major active compounds in different seaweed extracts have been reported to be phlorotannins and fucoxanthin²⁹. Ethanol extracts from brown algae showed higher polyphenol contents than green algae³⁰. Brown algae had a total phenol content of 5-45 mg GAE/g dm. In our study, Sea spaghetti extracts showed the highest polyphenol content. The differences between the phenolic compounds in water and ethanol extracts reflects, at least in part, the polarity of the same and the extent to which they can be esterified and/or glycosylated. The lower amount of phenolic compounds in chloroform extracts seems due to the lower polarity of this solvent in comparison to water and ethanol. These results are in line with those of Moller et al.³¹ who unexpectedly found a higher amount of phenolic compounds in the water extract of dittany (*Origanum dictamnus*) as compared to those ones obtained with organic solvents. Ethanolic and water extracts are the most widely employed due to their more hygienic characteristics³².

Intestinal α -glucosidase plays an important role in carbohydrate digestion and its inhibition is considered a suitable strategy for treating postprandial hyperglycemia, frequently associated with T2DM. Present results suggest that chloroform extracts displayed, among the extracts assayed, the lowest correlation among studied variables with the α -glucosidase activity inhibition (data not shown). Preliminary PCA results (data not shown) indicated that plots for chloroform extracts were centred, thus indicative of their low effect. Therefore, in the final PCA study only water and ethanol extracts were considered. Clearly, water-Sea spaghetti could be used as antidiabetic agent since these extracts induced the maximum α -glucosidase inhibitory activities. PCA analysis indicated that SDF and SPP are the most likely candidates for inhibiting α -glucosidase activity (fig. 4). Sea spaghetti is much richer in polyphenols than the other two algae (table I), explaining, at least in part, the present results. Several studies have determined that the antidiabetic properties of algae are mostly due to the effects of some polyphenols on carbohydrate digestion. Among brown algae, polyphenols (i.e. phlorotannins) present in alcoholic extracts, have been found to inhibit α -glucosidase activity. Phlorotannins in general³³ and particularly those isolated from *Ascophyllum nodosum* have shown potential antidiabetic effects through the inhibition of both α -amylase and α -glucosidase enzymes³⁴. Methanolic extracts of *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis*, and their isolated phlorotannins are potent α -glucosidase inhibitors. Molecular size and number of hydroxyl groups were crucial for the grade/intensity of this inhibition.³⁵ Methanolic extracts of *Ecklonia stolonifera*, rich in phlorotannins, show

stronger α -glucosidase inhibitory activity than water extracts, and contain more polyphenol.³ Phloroglucinol from *Ecklonia cava* showed α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities²⁶.

The influence of SDF on inhibition of starch digestive enzymes at a very low level and maintenance of the *in vivo* glycemic control has been suggested.³⁶ The hypoglycemic properties of fibre polysaccharides from Sea spaghetti were demonstrated in rabbits by Lamela et al.³⁷ Sea spaghetti is rich in SDF, and its fucoidans, rich in glucuronic acid, have a similar structure to fucoidans of *Ascophyllum*, which present a known α -glucosidase inhibitory activity³⁸. *Fucus vesiculosus* showed inhibition of α -glucosidase activity that correlated with phenolic contents.³⁶ Furthermore, the interaction between SDF and SPP should not be discarded, as these types of compounds are often associated in seaweeds⁹. Wakame, although is a brown seaweed, presented lower amount of SDF, composed essentially by alginates³⁹, and its fucoidans structure is quite different from those of Sea Spaghetti³⁸. The ineffectiveness of Wakame polysaccharides as α -glucosidase inhibitors was shown by Cho et al.⁴⁰ who observed that they only had inhibitory effect when sulphation degree increased. Moreover, aqueous extracts should contain both compounds (fucoidans and polyphenols), being much richer the aqueous extracts from Sea spaghetti than those from the other two algae, explaining our present results on α -glucosidase inhibition.

Among possible mechanisms related with the anti-hyperglycemic action of seaweeds, the decrease in glucose absorption should be emphasised. Seaweed extracts inhibit glucose movement dealing with viscosity of the plant extract and soluble polysaccharides, as glucose absorption is intimately related to gastric emptying and time inhibition⁴¹. Previous reports show the effect of seaweed extracts on glucose absorption models¹⁵. However, to the best of our knowledge this is the first report investigating extracts of Sea spaghetti. The extracts distinctly modified the movement of glucose across membrane. Comparing slope adjustments of all extracts assayed, ethanol-Sea spaghetti and water-Wakame demonstrated the highest inhibitory effects on glucose diffusion compared with control; while water-Sea spaghetti increased the trend diffusion. Interestingly, during the first hour all extracts, except for that of ethanol-Sea spaghetti, increased glucose diffusion through membrane. No hypothesis is available at present to explain this short-term effect. Coinciding with the lower glucose absorption trends, ethanol-Sea spaghetti and water-Wakame showed the lowest AUC for glucose. Thus, it can be suggested the potential utility to promote decreases of glucose diffusion in terms of trend and intensity of both previously cited extracts.

Present results suggest that chloroform extracts displayed, among the extracts assayed, the lowest effects in glucose diffusion activity. As in the case of the α -glucosidase inhibition analysis, preliminary PCA

results (data not shown) indicated that plots for chloroform extracts at final time were almost centred; thus, indicative of their lower effect on glucose diffusion. Therefore, in the final PCA study performed only water and ethanol extracts were considered. However, no clear association was found in the PCA between major compound composition and glucose diffusion (fig. 4). As Wakame was richer in alginate³⁹, and Sea spaghetti in polyphenols¹¹, alginates in the water-Wakame and polyphenols in the ethanol-Sea spaghetti seemed the potential candidates to exert inhibition on glucose diffusion. However, the type and total concentration of polyphenols and other compounds (e.g. alginates) or even their time-course effects did not overlap, explaining the absence of concurrence in the PCA. Several reports suggest the glucose absorption delay promoted by alginates. Thus, it has been demonstrated that alginates act on glucose absorption and insulin response in non-diabetic⁴² and T2DM patients.⁴³ Moreover, methanolic extracts from *Ecklonia stolonifera*, rich in phlorotannins³, suppressed the increase of plasma glucose levels in diabetic kk-A mice, emphasizing the contribution of polyphenols and alginates to our hypothesis.

Conclusions

Present study suggests that the particular solvent used to extract the seaweed material will have a dramatic effect on the anti-diabetic activity⁴³. Future studies should be conducted to ascertain which specific active compounds or group of compounds are mainly responsible for the effects observed and to address the best way to isolate them. According to present results, ethanol and water extracts of Sea spaghetti, and water extracts of Wakame could be useful for the development of functional foods with specific hypoglycemic properties. Since the effects of seaweed extracts on glucose diffusion and α -glucosidase activity do not coincide, the alga antidiabetic/hypoglycemic effects should be viewed as simplistic, and studies to discover the source of their activity need to be conducted.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

The study was granted by the Spanish project AGL-2011 25644-C02-02 and by Consolider-Ingenio 2010 project reference CSD2007-00016. We acknowledge the predoctoral fellowship to Adriana Schultz and her predoctoral short scientific stay at the Queen's University of Belfast. We also acknowledge the predoctoral

fellowship associated to the AGL project granted to Alba Garcimartín (FPI, reference BES-2012-054752).

References

1. Gil B, Maldonado A, Soto JA, Gómez Jiménez FJ. Hiper-glucemia postprandial como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 399-402.
2. Hwang H, Kim I, Nam M. Polysaccharides from *Capsosiphon fulvescens* stimulate the growth of gastrointestinal cells, in *Marine medicinal foods: Implications and applications, macro and microalgae*, ed. by Kim SK. Advances in Food & Nutrition Research, New York: Academic Press 2011. pp. 179-90.
3. Iwai K. Antidiabetic and antioxidant effects of polyphenols in brown alga *Ecklonia stolonifera* in genetically diabetic KK-A(y) mice. *Plant Foods Hum Nutr* 2008; 63: 163-9.
4. Kumar RV, Sinha VR. Newer insights into the drug delivery approaches of 354 α -glucosidase inhibitors. *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9: 403-16.
5. Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 5-17.
6. Brownlee IA, Allen A, Pearson JP, Dettmar PW, Havler ME, Atherton MR, Onsøyen E. Alginate as a source of dietary fiber. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45: 497-510.
7. Bocanegra A, Bastida S, Benedí J, Rodenas S, Sánchez-Muniz FJ. Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *J Med Food* 2009; 12: 236-58.
8. Dawczynski C, Schubert R, Jahreis G. Amino acids, fatty acids, and dietary fibre in edible seaweed products. *Food Chem* 2007; 103: 891-9.
9. Jiménez-Escrig A, Sanchez Muniz FJ. Dietary fibre from edible seaweeds: Chemical structure, physicochemical properties and effects on cholesterol metabolism. *Nutr Res* 2000; 20: 585-98.
10. Maeda H, Hosokawa M, Sashima, T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 392-7.
11. Cofrades S, López-López I, Bravo L, Ruiz-Capillas C, Bastida S, Larrea MT, Jimenez-Colmenero F. Nutritional and antioxidant properties of different brown and red Spanish edible seaweeds. *Food Sci Technol Int* 2010; 16: 361-70.
12. Olivero David R, Schultz-Moreira A, Vázquez-Velasco M, González-Torres L, Bastida S, Benedí J, Sánchez-Reus MI, González-Muñoz MJ, Sánchez-Muniz FJ. Effects of Nori- and Wakame-enriched meat with or without supplementary cholesterol on arylesterase activity, lipaemia, and lipoproteinaemia in growing Wistar rats. *Br J Nutr* 2011; 106: 1476-86.
13. Schultz Moreira A, Benedí J, Bastida S, Sánchez-Reus MI, Sánchez-Muniz FJ. Nori- and Sea spaghetti- but not Wakame-restructured pork decrease the liver proapoptotic short-term effects of high-dietary cholesterol consumption. *Nutr Hosp* 2013; 28: 1422-9.
14. Mortensen A, Sorensen IK, Wilde C, Dragoni S, Mullerová D, Toussaint O, Zloch Z, Sgaragli G, Ovesna J. Biological models for phytochemical research: from cell to human organism. *Br J Nutr* 2008; 99: 118-26.
15. Gallagher AM, Flatt PR, Duffy G, Abdel-Wahab Y. The effects of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion. *Nutr Res* 2003; 23: 413-24.
16. Jo SH, Lee HS, Apostolidis E, Jang HD, Kwon YI. Comparison of antioxidant potential and rat intestinal α -glucosidases inhibitory activities of quercetin, rutin, and isoquercetin. *Int J Appl Res Nat Prod* 2009; 2: 52-60.
17. Jiménez-Escrig A, Gómez-Ordóñez E, Rupérez P. Brown and red seaweeds as potential sources of antioxidant nutraceuticals. *J Appl Phycol* 2012; 24: 1123-32.
18. Rupérez P, Saura-Calixto F. Dietary fibre and physicochemical properties of edible Spanish seaweeds. *Eur Food Res Technol* 2001; 212: 349-54.

19. Gerasimenko NI, Chaykina EL, Busarova NG, Anisimov MM. Antimicrobial and hemolytic activity of low-molecular metabolites of brown seaweed *Laminaria cichorioides* (Miyabe). *Appl Biochem Microbiol* 2010; 46: 426-30.
20. Shojaei-Aliabadi S, Hosseini SM, Tiwari B, Hashemi M, Fadavi G, Khaksar R. Polyphenols content and antioxidant activity of Ghure (*Unripe grape*) marc extract: Influence of extraction time, temperature and solvent type. *Int J Food Sci Technol* 2013; 48: 412-8.
21. Gray AM, Flatt PR. Actions of the traditional anti-diabetic plant, *Agrimony eupatoria* (agrimony): effects on hyperglycaemia, cellular glucose metabolism and insulin secretion. *Br J Nutr* 1998; 80: 109-14.
22. Taga MS, Miller EE, Pratt DE. Chia seeds as a source of natural lipid antioxidants. *J Am Oil Chem Soc* 1984; 61: 928-31.
23. Mai TT, Thu NN, Tien PG, Van Chuyen N. Alpha-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Vietnamese edible plants and their relationships with polyphenol contents. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53: 267-76.
24. Gómez-Ordóñez E, Jiménez-Escrig A, Rupérez P. Dietary fibre and physicochemical properties of several edible seaweeds from the northwestern Spanish coast. *Food Res Int* 2010; 43: 2289-94.
25. Lee SH, Han JS, Heo SJ, Hwang JY, Jeon YJ. Protective effects of dieckol isolated from *Ecklonia cava* against high glucose-induced oxidative stress in human umbilical endothelial cells. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 375-81.
26. Lee SH, Li Y, Karadeniz F, Kim MM, Kim S. α -Glucosidase and -amylase inhibitory activities of phloroglucinol derivatives from edible marine brown alga, *Ecklonia cava*. *J Sci Food Agric* 2009; 89: 1552-1558.
27. Zhang J, Tiller C, Shen J, Wang C, Girraud GS, Dennis D, Barrow CJ, Miao CJ, Ewart HS. Antidiabetic properties of polysaccharide- and polyphenolic-enriched fractions from the brown seaweed *Ascophyllum nodosum*. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 1115-23.
28. Devi GK, Manivannan K, Thirumanan G, Rajathi FA, Anantharaman P. In vitro antioxidant activities of selected seaweeds from Southeast coast of India. *Asian Pac J Trop Med* 2011; 4: 205-11.
29. Yan XJ, Chuda Y, Suzuki M, Nagata T. Fucoxanthin as the major antioxidant in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63: 605-7.
30. Gunji S, Santoso J, Yoshie-Stark Y, Suzuki T. Effects of extracts from tropical seaweeds on DPPH radicals and Caco-2 cells treated with hydrogen peroxide. *Food Sci Technol Res* 2007; 13: 275-9.
31. Moller JKS, Madsen HL, Aaltonen T, Skibsted LH. Dittany (*Origanum dictamnus*) as a source of water-extractable antioxidants. *Food Chem* 1999; 64: 215-9.
32. Moure A, Cruz JM, Franco D, Domínguez JM, Sineiro J, Domínguez H, Núñez MJ, Parajó JC. Review: Natural antioxidants from residual sources. *Food Chem* 2000; 72: 145-71.
33. Thomas VN, Kim S. Potential pharmacological applications of polyphenolic derivatives from marine brown algae. *Environ Toxicol Pharmacol* 2011; 32: 325-35.
34. Nwosu F, Morris J, Lund VA, Stewart D, Ross HA, McDougall GJ. Anti-proliferative and potential antidiabetic effects of phenolic-rich extracts from edible marine algae. *Food Chem* 2011; 126: 1006-12.
35. Moon HE, Islam N, Ahn BR, Chowdhury SS, Sohn HS, Jung HA, Choi JS. Protein Tyrosine Phosphatase 1B and α -Glucosidase inhibitory phlorotannins from edible Brown algae, *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 1472-80.
36. Kim KT. Seasonal variation of seaweed components and novel biological function of fucoidan extracted from brown algae in Quebec. PhD Thesis. Quebec, Canada, 2012.
37. Lamela M, Anca J, Villar R, Otero J, Calleja M. Hypoglycemic activity of several seaweed extract. *J Ethnopharmacol* 1989; 27: 35-43.
38. Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoidan: Structure and Bioactivity. *Molecules* 2008; 13: 1671-95.
39. Ikeda K, Kitamura A, Machida H, Watanabe M, Negishi H, Hiraoka J, Nakano T. Effect of *Undaria Pinnatifida* (Wakame) on the development of cerebrovascular diseases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 44-8.
40. Cho M, Han JH, You S. Inhibitory effects of fucan sulfates on enzymatic hydrolysis of starch. *LWT -Food Sci Technol* 2011; 44: 1164-71.
41. Jenkins DJ, Kendall CW, Alexen M, Augustin LS, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 49-56.
42. Wolf BW, Lai C, Kipnes MS, Ataya DG, Wheeler KB, Zinker BA, Garbec KA, Firkins JL. Glycemic and insulinemic responses of nondiabetic healthy adult subjects to an experimental acid-induced viscosity complex incorporated into a glucose beverage. *Nutrition* 2002; 18: 621-6.
43. Torsdottir I, Alpsten M, Holm G, Sandberg AS, Tolli JA. A small dose of soluble alginate-fibre affects postprandial glycemia and gastric emptying in humans with diabetes. *J Nutr* 1991; 121: 795-9.



Caso clínico

Paciente con paraplejia y obesidad mórbida; nuevo reto en la cirugía bariátrica

Noelia Gros Herguido¹, José Luis Pereira Cunill¹, Antonio Barranco Moreno², Maria Socas Macias², Salvador Morales-Conde² y Pedro Pablo García-Luna¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. ²Servicio de Cirugía Bariátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Resumen

La pérdida de la movilidad, como consecuencia de una lesión medular, es un factor de riesgo para el aumento de peso. A pesar de los resultados bien documentados de la cirugía bariátrica en pacientes ambulatorios, hay poca información disponible acerca de la cirugía en pacientes parapléjicos. Presentamos dos casos clínicos de pacientes con obesidad mórbida y lesión medular. Tras varios intentos para perder peso de forma conservadora, fueron valorados por el equipo multidisciplinar de nuestro hospital y finalmente se intervinieron mediante bypass gástrico por vía laparoscópica. El caso 1, tras dos años de seguimiento, presenta un peso de 84 kg (IMC 25,08 kg/m²). El caso 2, tras un mes de la cirugía ha reducido de peso y ha dejado de tomar tratamiento hipotensor. En ellos, destaca la disposición de la cirugía bariátrica como una opción a tener en cuenta si todas las intervenciones no quirúrgicas fracasan.

(Nutr Hosp. 2014;29:1447-1449)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7400

Palabras clave: Lesión medular. Cirugía bariátrica. Bypass gástrico. Obesidad.

Abreviaturas

Cm: centímetros.
IBP: Inhibidores de la bomba de protones.
IMC: Índice de masa corporal.
Kg: kilogramos.
Mg/dl: miligramo/ decilitro.
TA: Tensión arterial.

Correspondencia: Noelia Gros Herguido.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.
E-mail: ngros.h@gmail.com

Recibido: 4-III-2014.
Aceptado: 22-III-2014.

PARAPLEGIA PATIENT AND MORBID OBESITY; NEW CHALLENGE IN BARIATRIC SURGERY

Abstract

The loss of mobility due to spinal cord injury is a risk factor for weight gain. Despite the well-documented outcomes of bariatric surgery in outpatients, little information is available about the surgery in paraplegic patients. We present two cases of patients with morbid obesity and spinal cord injury. After several attempts to lose weight conservatively, were assessed by the multidisciplinary team of our hospital and finally intervened by laparoscopic gastric bypass. After surgery have been no post-surgical complications. The patient in case 1, after two years of follow-up, a weight of 84 kg (BMI 25.08 kg/m²). Case 2, after a month of surgery has reduced weight and stopped taking antihypertensive therapy. It is available to bariatric surgery as an important option to consider if all non-surgical interventions fail is highlighted.

(Nutr Hosp. 2014;29:1447-1449)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7400

Key words: Spinal cord injury. Bariatric surgery. Gastric bypass. Obesity.

Introducción

La obesidad es la gran pandemia del siglo XXI; en las tres últimas décadas; el número de obesos se ha triplicado; en la actualidad un total de 502 millones de ciudadanos en el planeta son obesos¹. La obesidad es muy frecuente después de una lesión de médula espinal. Un estudio multicéntrico reciente en el Reino Unido encontró que el 45% de los pacientes con lesión de médula espinal tenía sobrepeso y el 15,3% eran obesos². La pérdida de movilidad, como consecuencia de una lesión medular, es un factor de riesgo para el aumento de peso, de manera que la obesidad es reconocida como una consecuencia de la enfermedad.

Las razones por cual, la obesidad después de una lesión medular, es frecuente, son multifactoriales e incluyen los cambios fisiológicos, psicológicos y sociales

asociados con el envejecimiento, que afectan a la ingesta de alimentos y el peso corporal, exacerbados por la presencia de la enfermedad. La energía tiende a disminuir conforme avanza el tiempo después de la lesión medular en relación a la pérdida de masa muscular³. Si antes las causas de mortalidad después de una lesión medular eran las infecciones (urogenitales fundamentalmente), ahora han pasado a ser las enfermedades respiratorias y cardiovasculares. Ambas enfermedades están asociadas comúnmente con la obesidad, y su prevalencia supera las tasas de prevalencia en las personas sanas². De esta forma podemos decir, que la obesidad es un factor de mal pronóstico en la evolución del paciente parapléjico.

La cirugía bariátrica es un arma terapéutica, capaz de conseguir una importante pérdida de peso; pero no está exenta de riesgos y complicaciones. Por ello hay que seleccionar a los candidatos a este tratamiento. Más allá de las indicaciones clásicas que estableció la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO) y la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) en el año 2004; la cirugía bariátrica podría ser una buena opción terapéutica para perder peso en pacientes con lesión medular⁴.

Caso clínico 1

Se trata de un varón de 37 años, que nos remiten por primera vez en Septiembre del 2009 desde el Servicio de Rehabilitación de nuestro hospital, para valoración de pérdida de peso. El equipo multidisciplinar de rehabilitación, identificó su exceso de peso como un factor negativo para su recuperación funcional y el éxito en el logro de las metas propuestas en su programa de rehabilitación.

En el año 2000, tras un accidente de tráfico; sufre una lesión medular incompleta, que le deja como secuela una paraplejía a nivel motor L1 y a nivel sensitivo L3.

El paciente, cuando es valorado por primera vez en nuestras consultas, refiere que desde siempre ha presentado exceso de peso, su peso previo al accidente de tráfico era de 110 kg. A raíz de la lesión, fue ganando peso y esto condicionó el abandono de su programa de rehabilitación (realizaba tres veces por semana natación) así como mayor dificultad para desplazarse de forma progresiva (precisando de muletas para el desplazamiento por interiores y silla de ruedas para el desplazamiento por exteriores).

Había realizado varios intentos para perder peso, sin éxito. Su peso 150 kg y su altura 1,83 cm², índice de masa corporal (IMC) 44,08 kg/m²; cintura 140 cm. Tensión Arterial (TA) 145/89. En la analítica presentaba una función renal y hepática normal; glucemia en ayunas 82 mg/dl; Colesterol total 165 mg/dl y triglicéridos 119 mg/dl.

Teniendo en cuenta su alto riesgo para desarrollar cormobilidades y alta mortalidad asociada a su obesidad mórbida, junto con su madurez y el cumplimiento

satisfactorio de los regímenes higiénico-dietéticos anteriores, se sometió finalmente a una valoración por el equipo multidisciplinar, compuesto por las Unidades Clínicas de Endocrinología y Nutrición, Salud Mental y Cirugía Laparoscópica. Tras descartar que no presentaba alteraciones en la esfera spicoafectiva ni contraindicaciones quirúrgicas, su caso fue aprobado; y se sometió a un Bypass gástrico en Y de Roux por vía laparoscópica en octubre 2011.

Tras la cirugía bariátrica el paciente ha presentado una pérdida de peso importante, con un porcentaje de pérdida de peso de 44% de su peso corporal tras dos años. Su peso actual, es de 84 kg que corresponde a un IMC 25,08 kg/m² (tabla I). A pesar de sus limitaciones físicas, secundarias a su paraplejía, el paciente ha retomado la natación. . Analíticamente no ha presentado ningún déficit vitamínico ni alteraciones en el hemograma y toma como tratamiento un complejo vitamínico. Como complicaciones post-quirúrgicas, tiene una enfermedad por reflujo gastroesofágico leve que trata con la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP) a diario.

Caso clínico 2

Varón de 47 años, que nos remiten desde Servicio de Rehabilitación en febrero 2011, para valoración de su obesidad. El paciente presentaba como antecedente personal una lesión medular tras accidente laboral en el año 2004, con fractura vertebral y paraplejía incompleta a nivel de L1. Fumador de más de 20 cigarros al día y tiene una hipertensión arterial que trata con enalapril 20/hidroclorotiazida 12,5 cada 24 horas y una hipertrigliceridemia sin tratamiento.

En la anamnesis dirigida, refería mucha dificultad para su vida diaria (precisa silla de ruedas para desplazarse y utiliza la bipedestación para las transferencias). Reconocía tener mucho apetito y picotear entre horas. Desde el 2006 ha intentado en varias ocasiones perder peso, sin éxito. A la exploración presentaba peso 135 kg y una talla 1,72 cm, IMC 46,62 kg/m². TA 145/92. En analítica destacaba colesterol 222 mg/dl y triglicéridos 260 mg/dL con Colesterol HDL 41 mg/dl.

Tras ser valorado por equipo multidisciplinar de nuestro hospital, y descartar contraindicaciones para la cirugía, su caso fue aprobado y se sometió a un Bypass gástrico en Y de Roux por vía laparoscópica en Enero 2014.

Tabla I
Evolución de medidas antropométricas

	Peso (kg)	Cintura (cm)	IMC (kg/m ²)
Pre- Cirugía	150	140	44,08
6 meses Post -Cirugía	115		34,33
14 meses Post- Cirugía	90	96	26,87
24 meses Post-Cirugía	84	87	25,08

Un mes después de la cirugía el paciente se encuentra bien, no presentó complicaciones en el postoperatorio inmediato; y niega vómitos en la actualidad. Tiene menos apetito y toma dieta líquida fraccionada. Su peso actual es de 120 kg. Desde el punto de vista de sus comorbilidades, ha dejado el tratamiento hipotensor y el control de TA en su domicilio es óptimo (110/90). Analíticamente no ha presentado déficit vitamínico, con suplementación de un complejo vitamínico al día.

Discusión

La obesidad se convierte en un tema ineludible en pacientes con lesión medular, debido a la inactividad forzada secundaria a la parálisis y posterior cambio en la composición corporal. La parálisis neurológica se traduce en discapacidad motriz, sobre todo en la deambulación y en la reducción de la actividad física, se traduce en la disminución del 10% al 20% en el gasto de energía.⁵

En los últimos años, el abordaje laparoscópico ha producido una gran revolución en el campo de la cirugía bariátrica, disminuyendo la morbi-mortalidad operatoria, respecto a los procedimientos abiertos⁶, y de esta forma la cirugía bariátrica es capaz de conseguir una importante pérdida de peso, aunque no está exenta de riesgos, por lo que se debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes candidatos a este tratamiento, dentro de un equipo multidisciplinar.

El bypass gástrico por vía laparoscópica con reconstrucción en Y de Roux es la técnica quirúrgica más utilizada en cirugía bariátrica, siendo una técnica mixta restrictiva y al mismo tiempo con un componente menor de malabsorción que consigue pérdidas de peso mantenidas de hasta el 60% a los 10 años⁷, y así en nuestros pacientes se ha conseguido una pérdida de peso de casi el 50%.

Estos son los primeros casos publicados hasta el momento en la literatura española, donde se describe co-

mo la cirugía bariátrica llevada a cabo por un equipo multidisciplinar; puede producir una pérdida de peso exitosa, en una paciente con obesidad mórbida y lesión medular. Además la mejora en la calidad de vida y el potencial para el autocuidado y la vida independiente, apoya la adecuación del tratamiento quirúrgico de la obesidad severa en pacientes con paraplejía.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ y cols. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011 Feb 12; 377 (9765): 557-67.
2. Wong S, Derry F, Jamous A, Hirani SP, Grimble G, Forbes A. The prevalence of malnutrition in spinal cord injuries patients: a UK multicentre study. *Br J Nutr* 2012 Sep; 108 (5): 918-23.
3. Laughton GE, Buchholz AC, Martin Ginis KA, Goy RE, SHAPE SCI Research Group. Lowering body mass index cutoffs better identifies obese persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009 Oct; 47 (10): 757-62.
4. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clínica* 2007 Feb 10; 128 (5): 184-96; quiz 1 p following 200.
5. Buchholz AC, Pencharz PB. Energy expenditure in chronic spinal cord injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 Nov; 7 (6): 635-9.
6. Morales-Conde S, Rubio-Manzanares M, Barranco A, Alarcón I, Pereira JL, García-Luna PP. Single-port Roux-en-Y gastric bypass: toward a less invasive procedure with the same surgical results and a better comesis. *Surg Endosc* 2013; 27: 4347-753.
7. Luja J, Frutos MD, Hernández Q, Liron R, Cuenca JR, Valero G y cols. Long-term results of laparoscopic gastric bypass in patients with morbid obesity. *Cir Esp* 2008; 83: 71-7.



Nutrición Hospitalaria

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

Índice Volumen 29

- Índice autores
- Índice de palabras clave
- Índice general

Vol. 29-2014

ÍNDICE DE AUTORES

A

Aballay L. R., 618
 Abilés J., 50, 695
 Abilés V., 50
 Abreu Jabur Makluf B., 344
 Accioly E., 547
 Aceves-Martins M., 246
 Acosta-Escribano J., 1345
 Aguilar Cordero M. J., 960, 1250, 1408
 Aguilar Diosdado M., 508, 922
 Aguilera-Barreiro M.^a de los A., 1419
 Akhtar R., 388
 Akutsu R., 102
 Alacid F., 121
 Albala C., 611, 1394
 Alberici Pastore C., 629
 Alcaraz-Cebrián F., 719
 Alcaraz-Meléndez L., 1109, 1116
 Alhambra Expósito M.^a R., 1020
 Ali M., 388
 Aller R., 751, 889
 Almanza López S., 1345
 Almeida Brito J., 420
 Alonso-Valdivielso J. L., 760
 Álvarez Amor L., 1188
 Álvarez Freire P., 300
 Álvarez González M., 300
 Álvarez Hernández J., 1339, (Supl. 2) 1
 Álvarez J., 1290, 1360
 Álvarez Payero M., (Supl. 2) 47
 Alvarez V., 50, 73
 Álvarez-Lario B., 760
 Alves Chagas M., 376
 Amezcua Prieto C., 1335
 Amigo Lanza T., 652
 Anadón Navarro A., 719
 Andrade E. R., 812
 Andrade M., 1004
 Ángel B., 611, 1394
 Angulo-Guerrero O., 173
 Antolín Guerra O., 652
 Aparicio A., 1283
 Apezetxea Celaya A., 1339, 1360
 Ara I., 894
 Aragón J. A., 880
 Aranceta Bartrina J., 719
 Arancibia E., 1394
 Aranda Medina E., 665
 Araújo dos Santos C., 1070
 Araya Quezada M., 969
 Archanjo Ferraro A., 344
 Arenas Villafranca J. J., 695
 Arias Álvarez J. R., 300
 Arrabal Durán P., 1123
 Arribas L., (Supl. 3) 21

Arrieta F., 456
 Artalejo E., 331
 Asensio E., 212
 Ashbaugh R., (Supl. 3) 28
 Ávila-Alpírez H., 822
 Ayala L., 674
 Ayala Ortega C., 922
 Aydar Nogueira M., 94
 Azevedo de Jesus V., 140
 Aznar S., 1224

B

Babio N., 1163, 1171
 Bacardí Gascón M., 397, 997, 771
 Bachiller R., 889
 Badia-Tahull M. B., 411
 Bagilet D. H., 166
 Baile J. I., 829
 Bailón M., 212
 Baladia E., 479
 Barra Ferreira Barbosa K., 26
 Barranco Moreno A., 1447
 Barranco Pérez J., 1210
 Barraza Aguirre E., (Supl. 2) 22
 Barreto da Silva Feijó M., 370
 Barril G., 735
 Barrio J. P., 812
 Bascuñán Gamboa K. A., 969
 Bassett M. N., 322
 Bastida S., 1434
 Basulto J., 479
 Becaria Coquet J., 618
 Belmonte Cortés S., 180, 719
 Benedí J., 1434
 Beniamino Palmieri M. D., 1427
 Benítez Brito N., 1149
 Benito P. J., 1224
 Bentacour Ancona D. A., 10, 776
 Berlanga M.^a del R., 1004
 Bermúdez V. H., 1327
 Bernabeu-Mestre J., 227
 Bernal C. A., 591
 Bernal Losada O., 1210
 Berry M., 73
 Bezerra Duarte S. M., 94
 Bibiloni M.^a del M., 470, 880
 Blach Italiani M. A., 300
 Blanco Fernández A., 941
 Blanco J. I., 212
 Blondet de Azeredo V., 140
 Bolaños-Ríos P., 1188
 Bonfanti N., 635
 Boroni Moreira A. P., 269, 1024
 Botella-Carretero J. I., 452, 456
 Brasil Lopes M., 575
 Bressan J., 513, 1024, 1070

Bretón Lesmes I., 50, 704, 1123, (Supl. 2) 38, 57
 Brito J., 359
 Brunoro Costa N. M.^a, 1024
 Buendía Bravo S., 1123
 Buncuga M., 166
 Burgos Peláez R., 1339, 1360, (Supl. 2) 38, 57
 Burguete-García A. I., 1327
 Burneo M., 223
 Buthers J. M., 444

C

Caballero A., 687
 Caballero J. M., 687
 Cabral de Lira P. I., 1320
 Calañas A., 456
 Calber D., 479
 Calle M.^a E., 1047
 Calleja Fernández A., 1339
 Calvo Sagardoy R., 941
 Câmara Vicente G., 376
 Camblor Álvarez M., 1123, (Supl. 2) 38
 Campillo R., 212
 Campino C., 350
 Campos Corgosinho F., 305
 Campos Martín C., 1339, 1360
 Campoy Folgoso C., 852
 Cancer E., 50
 Candela M.^a E., 601
 Canevari-de-Oliveira M., 681
 Cánovas Gaillemín B., 1339
 Canteras M., 601
 Cantero L., 1290
 Caporossi C., 563, 681
 Carballo-Costa L., 237
 Cárdenas-Villarreal V. M., 822
 Carmona-Garcés I. C., 858
 Carneiro Bustani N., 1240
 Carneiro Roriz A. K., 1401
 Carnero Gregorio M., 300
 Carnero Gregorio O., 300
 Carolina Cunha de Oliveira C., 1401
 Carral San Laureano F., 922
 Carrasco Martínez M., 652
 Carrero C., 1360
 Carrero Caballero M. C., 1339
 Carrilho F. J., 94
 Carvajal C., 350
 Carvalho A., 136
 Carvalho Pereira K., 80
 Carvalí Meza N. Y., 771
 Casado-Pérez C., 1262
 Casajús J. A., 894, 1224
 Castellanos S. A., 259

Castillo Rueda G., 1408
 Castro de Andrade Cairo R., 1240
 Castro Lyra A., 575
 Casulari L. A., 1081
 Casuso Ruiz I., 652
 Cayón Blanco M., 508
 Cegielyny T., 365
 Ceolin J., 1141
 Cervero M., 128
 Cestonaro T., 437
 Chavarria E. Y., 331
 Chen Y., 1033
 Chong Dubí D., 1352
 Chourdakis M., 365
 Clímaco Cruz K. J., 57
 Cobo-Sacristán S., 411
 Cocate P. G., 444
 Codesal Julián R., 941
 Coelho Araújo W. M.^a, 102
 Coelho Cabral P., 1320
 Colarossi A., 204
 Concha F., 1004
 Contreras Ramírez M. M., 844
 Coqueugniot M., 1305
 Córdoba Ramos M.^a de G., 665
 Correia Pereira M. A., 420
 Cortés Castell E., 153, 960, 1388
 Costa Dias Pitangueira J., 865
 Cremonesi Japur C., 526
 Creus G., (Supl. 3) 21
 Cruz M., 1327
 Cuerdo Compes C., 1123, 1339, 1360,
 (Supl. 2) 38, (Supl. 3) 3, 5
 Cuervo M., 337
 Cuevas A., 73
 Cuevas M.^a J., 979
 Culebras J. M., 1, 50, 712, 957

D

D'Almeida V., 865
 Da Cunha Costa R., 681
 Da Silva Alves V., 1154
 Da Silva Ash L., 370
 Da Silva Ferreira H., 1320
 Da Silva J., 1141
 Dal Molin Netto B., 305
 Dalla Corte C. L., 812
 Dalsgaard H., 547
 Dâmas A. R., 305
 Damiani D., 344
 Dani L., 1210
 Dantas de Oliveira K. H., 158
 Dantas Ferreira Marques C., 1240
 Das Graças de Almeida C., 553
 Dávalos-Vázquez K. F., 1419
 De Abril Alexandra Soriano-Melgar
 LL., 1109, 1116
 De Aguiar-Nascimento J. E., 681
 De Almeida Moreira P., 1401
 De Andrade Gomes Silva M.^a I., 158
 De Arruda Moreira M., 1320
 De Carvalho Padilha P., 1132

De Carvalho Vidigal F., 935
 De Cássia Gonçalves Alfenas R., 444,
 553, 1024
 De Cassia Lanes Ribeiro R., 935
 De Cassya Lopes Neri L., 344
 De Castro M. L., 50
 De Freitas Bauermann L., 1141
 De Lima M. F. C., 1070
 De Lima Sanches P., 305
 De Lorenzo Pinto A., 1123
 De Luces Fortes Ferreira C. L., 1352
 De Luis D. A., 212, 751, 889, 1360
 De Morais Cardoso L., 553
 De Oliveira A., 444
 De Oliveira Assis A. M., 865
 De Oliveira L. L., 444
 De Pizzol C., 1305
 De Rosa P., 1305
 De Salgado Rêgo T., 370
 De Salvo Castro E., 140
 De Sousa dos Santos A., 370
 De Sousa Moraes L. F., 1070
 De Souza Costa Sobrinho P., 80
 De Teresa Galván C., 1408
 De Tomás J., 223
 De Ulibarri Pérez J. I., 785, 797
 Debek W., 559
 Del Olmo García M. D., 1339
 Del Riego Valledor A., 259
 Del Río Mata J., 1210
 Del Rocío Martínez-Ruiz N., 173
 Del Toro-Equihua M., 88, 531
 Delgadillo-Velazquez J., 1038
 Della Manna T., 344
 Di Cerbo A., 1419
 Díaz Burke Y., 315
 Díaz López A. M.^a, 797
 Díaz M.^a del P., 618
 Díaz Ramírez G., 771
 Diaz Savoldelli R., 344
 Díaz Sirgo B., 1149
 Díaz-Martín J. J., 537
 Diez-García R. W., 526
 Diniz Rosa D., 1352
 Do Carmo castro Franceschini S., 935
 Do Carmo Gouveia Peluzio M., 269,
 1352
 Do Nascimento Marreiro D., 57
 Do Nascimento Nogueira N., 57
 Dos Santos Barbosa Brito F., 519
 Dos Santos E. C., 444
 Driemeyer Correia Horvath J., 292
 Duarte Moreira Alves R., 1024
 Duprat Ceniccola G., 102
 Durá-Gúrpide B., 1311
 Durá-Travé T., 1311
 Durán Agüero S., 1271
 Duthie M. S., 26

E

Eickemberg M., 1401
 Elton-Puente J. E., 204

Enguix Armada A., 1210
 Erasmo de Oliveira F., 57
 Escobar Jiménez L., 508
 Espino L., 894
 Espinosa Castaño I., 1352
 Espinosa Cuevas M.^a de los A., 582
 Esteban-Gonzalo L., 1047
 Estrada-Velasco B., 1327

F

Faintuch J., 94
 Fantelli Pateiro L., 1305
 Fardella C. E., 350
 Farias M.^a M., 73
 Fariás S. S., 1380
 Fariña A. C., 591
 Farran-Codina A., 382
 Faus Felipe V., 695
 Feliciano Pereira P., 553
 Fenández-Alvira J. M., 1163, 1171
 Fernandes I. C., 196
 Fernandes T., 359
 Fernández Cabrera J., 665
 Fernández G., 797
 Fernández J. M., 635
 Fernández Ovies J. M., 1210
 Fernández-Crehuet Navajas J., 1210
 Fernandez-Llimos F., 1372
 Ferraz de Campos Mazo D., 94
 Ferreira Medeiros de França
 Cardozo L., 376
 Ferreira-Pêgo C., 1163, 1171
 Fiche Salles Teixeira T., 269
 Firmino Nogueira Netto J., 1103
 Florea D. I., 658
 Flores Ruelas Y., 88, 531
 Flores-Peña Y., 822
 Fondevila J., 282
 Fonseca de Andrade C., 907
 Fonseca J., 359, 420
 Forga M.^a, 382
 Franca C., 136
 Franco R., 223
 Franco Vargas E., 719
 Frandsen Paez de Lima Rosado L. E.,
 935
 Frías Soriano L., 269, 1123, (Supl. 2)
 13, (Supl. 3) 5
 Friedman R., 292

G

IG. Peluzio M.^a do C., 444
 Galarreta J. A., 259
 Galiana-Sánchez M.^a E., 227
 Gallego Morales L. T., 941
 Gallegos-Martínez J., 822
 Galvão Cândido F., 553
 Gálvez Moreno M.^a A., 1020
 Gamba Rincón M. R., 146
 Gamundi A., 674

García A. A., 64
 García A., 337
 García A., 913
 García de Lorenzo A., 1, 957
 García Domínguez G., 922
 García F. B., 456
 García García I., 960
 García H., 350
 García Hernández A., 1149
 García Loboguerrero F., 844
 García M., 913, 1013
 García Martínez M. A., 1345
 García O. P., 204
 García Peris P., 465, 1123, (Supl. 2) 13, 38
 García Valero A., 508
 García-Almeida J. M., 1210
 García-Burriel J. I., 537
 García-Closas R., 719
 García-Contreras A. A., 838
 García-de-Lorenzo A., 1262
 García-G. C., 204
 García-Luna P. P., 460, 719, 873, 1447
 García-Mena J., 1327
 García-Solís P., 204
 Garcíacaballero M., 913, 1013, 1088, 1095
 Garcimartín A., 1434
 Garde Orbaiz C., 1339, 1360
 Gil Ares F., 953
 Gil Guillén V., 1388
 Gil Martínez M. C., 1360
 Gimenez M. A., 322
 Giraldo Villa A., 844
 Giraldo-López P. A., 858
 Gomes Coqueiro F., 575
 Gomes P. C., 563
 Gomes Valente da Silva H., 907
 Gómez Candela C., 719, 1339, 1360
 Gómez-Cabello A., 894
 Gómez-Delgado F., 635
 Gómez-Martínez S., 1047
 Gómez-Miranda L. M., 771
 Gómez-Zorita S., 21
 Gonçalves de Almeida H., 80
 Gonçalves L., 359
 Gonçalves Micali F., 526
 Gonçalves Reis C. E., 1081
 Gonçalves Schemitt E., 1141
 Goni L., 337
 González C. G., 1298
 González Cañete N., 1271
 González Cernadas L., 237
 González M. A., 591
 González M.^a C., 629
 González Martínez-Lacuesta E., 1054
 González P., 812
 González Pérez C., 1210
 González Rangel A. L., 146
 González Rodríguez A., 128
 González Sandoval C. E., 315
 González-Brauer N. G., 153
 González-Calderón M.^a J., 829
 González-Gomis M., 719

González-Gross M., 719, 894
 González-Rodríguez L. G., 187
 González-Weller D., 687
 González-Zapata L., 858
 Gonzalo M., 212
 Gonzalo Marín M., 1339
 Granado de la Orden S., 719
 Green B. D., 1434
 Grijalva-Haro M.^a I., 331
 Gros Herguido N., 460, 1447
 Grzes kowiak L. M., 1352
 Guedes Borges de Araujo C., 57
 Guijarro de Armas M.^a G., 953
 Guisado Barrilao R., 1250, 1408
 Guixeres J., 1290
 Guo D., 1033
 Gusi N., 894
 Gutiérrez A. J., 687
 Gutiérrez Manzanedo J. V., 922

H

Hack Mendes R., 1154
 Hardisson A., 687
 He L., 1033
 Henao Roldan C., 844
 Hermana M. Hermsdorff H., 444
 Hermanowicz A., 365, 559
 Hernández León A., 665
 Hernández Rodríguez B., 929
 Hernández Serrano J. M.^a, (Supl. 2) 22
 Hernández-Torres R. P., 644
 Herrera Chalé F., 10
 Herrero Domínguez-Berrueta M.^a C., 402
 Herrero Sancho E., 719
 Hervas S., 382
 Higuera I., (Supl. 2) 38
 Hilda Costabeber I., 1141
 Hipólito Cardozo Brant L., 376
 Hormazabal M^a J., 611
 Huerta-Huerta R., 1038
 Hurtado-Torres G. F., 221

I

Ibarra-Gutiérrez A. I., 838
 Iglesia I., 1163, 1171
 Iglesias C., 1262
 Iribar Ibabe M.^a C., 852
 Irigoyen-Camacho M.^a E., 1038
 Irlés Rocamora J. A., 873, 1339
 Iturralde C., 1305
 Izaola O., 751, 889

J

Jaen Canser P., 652
 Jáuregui-Lobera I., 500, 1188
 Jiménez Carmona S., 922
 Jiménez Cruz A., 397, 997
 Jiménez Mejías E., 1335
 Jiménez Moleón J. J., 1335

Jiménez Morán E., 997
 Jiménez Varo I., 460
 Jiménez-Castro J. A., 173
 Jiménez-Colmenero F., 1197
 Jiménez-Cruz A., 771
 Jiménez-Escrig A., 1434
 Jiménez-Méndez C., 1419
 Jiménez-Mendoza D., 1419
 Jin Y., 1033
 Joaquin Ortiz C., 1360
 Jódar-Masanés R., 411
 Juárez-Oropeza M. A., 644
 Junquera Bañares S., 452
 Juste M., 537

K

Kac G., 519
 Kassem García S., 941
 Kimi Uehara S., 1103
 Klek S., 365, 559
 Komarowska M., 559
 Kondej-Muszynska K., 559
 Kops N., 292
 Kruger Malinoski N., 292

L

La Vecchia C., 719
 Laborda González L., 1339, 1360
 Labrado E., 1283
 Laitano Dias de Castro M., 292
 Landi Masquío D. C., 305
 Lannes Vieira S., 136
 Lara Ramos C., 1210
 Laurino C., 1419
 Leite J., 370
 Leiva-Badosa E., 411
 Lera L., 611, 1298, 1394
 Leyes García P., 1339, 1360
 Leyes P., 382
 Ligocki Campo A. C., 437
 Lizárraga Sánchez D. C., 901
 Llop-Talaverón J., 411
 Llorente Gómez de Segura I., 1149
 Lobo M. O., 322
 Longo G. Z., 444
 Lopes Assis Coelho R. C., 1070
 Lopes Cardoso A., 215
 Lopes Rosado E., 513
 López Daza D. F., 146
 López Díaz-Ufano M.^a L., 719
 López Frías M.^a A., 1149
 López M.^a A., 601
 López-Alcaraz F., 88, 531
 López-Contreras M.^a J., 601
 López-Díaz J. A., 173
 López-González B., 658
 López-Miñarro P. A., 121
 López-Sobaler A. M.^a, 187, 719
 Loureiro C., 350
 Luengo Pérez L. M., 1339, 1360

Luescher J. L., 547
Lurbe E., 1290

M

Macedo da Costa T. H., 1081
Madalozzo Schieferdecker M.^a E., 437, 568
Maeve Tavares de Araujo V., 563
Mafra D., 376
Magro M.^a C., 128
Mahmood S., 388
Mambrilla S., 212
Mancebo Dorbigny B., 1352
Manera M.^a, 479
Manonelles P., 1224
Manzano García G., 1020
Manzoli de Sá J. S., 196
Marcos A., 1047, 1224
Marina R., 812
Marques Arbex P., 553
Márquez Fernández E., 1210
Martín A., 128
Martín de Rosales Cabrera A. M.^a, 402
Martín Folgueras T., 1360
Martín-de-Carpi J., 537
Martínez Costa C., 1360
Martínez D., 1047
Martínez Esteves M.^a del R., 901
Martínez Faedo C., 1360
Martínez H., 1179
Martínez Hernández J. A., 513
Martínez J. A., 337
Martínez Martín J., 1210
Martínez Olmos M. A., 50, 1339
Martínez R., 212, 479
Martínez Reina A., 1210
Martínez Ruiz V., 1335
Martínez Volkmar M.^a I., 844
Martínez-Aguayo A., 350
Martínez-Gomez D., 1224
Martínez-Indart L., 674
Martínez-Lozano Aranaga F., (Supl. 2) 22
Martínez-Méndez J. R., 1262
Martínez-Moreno J. M., 913, 1013, 1088, 1095
Martínez-Nava G. A., 1327
Martínez-Riquelme A., 282
Martínez-Torres J., 832
Marvila Girondoli Y., 553, 1070
Masferrer D., 1394
Masmiquel LL., 674
Mateo Gavira I., 508
Mateus de Lacerda L., 158
Matía Martín P., 1339, 1360
Matos A., 136
Matuszczak E., 559
Matysiak K., 365
Mauri S., 1339
Mauriz J. L., 1141
Mayo Ossorio M. A., 508
Mazure R. A., 50

Medina Díaz E., 315
Medina E., 537
Mejía-Díaz D. M., 858
Mello de Azeredo L., 1070
Méndez-Cabalerio N., 411
Méndez-Rodríguez L. C., 1109, 1116
Méndez-Villa L., 204
Mendizabal-Ruiz A. P., 315
Menéndez A. M., 1380
Merino Viveros M.^a, 953
Metelo J. S., 681
Mico Díaz C., 652
Miján de la Torre A., 259
Milani R. F., 196
Millán P., 1262
Mínguez Mañanes A., 1210
Miquel-Zurita M. E., 411
Miranda Alatríste P. V., 582
Miranda León M.^a T., 852, 1408
Miserachs Aranda N., 1339
Misischia Y., 1380
Missae Oyama L., 305
Molares Vila A., 300
Molina Puerta M.^a J., 1020
Molina-López J., 658
Moliner A., 128
Moncho Vasallo J., 227
Monje Moreno J. M., 1188
Montaño J. M., 953
Monteiro da Silva M.^a da C., 865
Montenegro E., 1298
Montoya Montoya S., 427
Monturiol J. M.^a, 223
Morales J. A., 315
Morales Martínez C., 941
Morales-Conde S., 1447
Moreira D. C. F., 196
Moreno Alcalde S., 180
Moreno L. A., 1163, 1171
Moreno Villares J. M., 719, 1339, 1360, (Supl. 2) 32
Moretti D., 166
Morgan-Martins M.^a I., 1141
Morgano M. A., 196
Morisio Y., 1380
Mota Martins L., 57
Moysés Reyes J., 1141
Munera Garcia N. E., 427
Munhoz da Silveira Campos R., 305
Muñiz M.^a J., 674
Muñoz A., 1004
Muñoz Jiménez C., 1020
Muñoz S. E., 618
Muñoz-Arribas A., 894
Mur Villar N., 960
Muyor J. M.^a, 121

N

Nagla Chaves Trindade S., 80
Nascimento da Silva Z., 140
Nascimento S., 519
Natali A. J., 444

Nath Sanyal S., 388
Navas-López V. M., 537
Navea Aguilera C., 953
Navia B., 1283
Navia Lombán B., 187
Neto Cardoso J., 437
Neves A., 1372
Niclis C., 618
Nieblas A., 331
Noack Segovia J., 1250
Nogueira C., 136
Nolasco A., 227
Noriega Borge M. J., 652
Núñez-Villaveirán T., 1262

O

Obet Gómez Espinosa C., 582
Olea J. L., 880
Oliva García J. G.
Olivares J., 674
Olivarez-Padrón L. A., 1419
Oliveira Santana G., 575
Oliveira V. R., 575
Olivos C., 73
Olmedilla-Alonso B., 1197
Olmedo-Requena R., 1335
Olveira G., 1360
Olvera Porcel M.^a C., 1335
Oria Mundín E., 452
Orta Duarte M., 88, 531
Ortega Anta R. M.^a, 187, 719
Ortega Cisneros A., 397
Ortega E., 1224
Ortega F. B., 1224
Ortega R. M.^a, 1283
Ortegón Piñero A., 960
Osorio Fernández D., 1210
Özen A. E., 470

P

Pacheco D., 212, 889
Pacheco de Almeida R., 26
Pacheco García J. M., 508
Padilha P. de C., 547
Padilla Colón C. J., 979
Pagano C., 1305
Paiva Orlandi S., 629
Paixão Rosado G., 935
Palacios N., 1224
Pampillón N., 1305
Parada A., 491
Parejo Campos J., 460
Parejo J., (Supl. 3) 24
Parra E., 1327
Partearroyo T., 128
Passos Vázquez C. M.^a, 26
Patiño Villena B., 1054
Pedrero-Chamizo R., 894
Peinado Herreros J. M.^a, 852
Pelaez N., 50
Penacho Lázaro M. A., 1339, 1360

Penna A., 136
 Penutto C., 1305
 Peralta-Romero J., 1327
 Perea J. M., 1283
 Pereira Cunill J. L., 460, 1360, 1447
 Pereira Cunill J. L., 460
 Pereira-da-Silva L., 1372
 Pereyra-García Castro F., 1149
 Pereyra-Zamora P., 227
 Pérez Bueno T., 1352
 Pérez Cruz E., 901
 Pérez de la Cruz A., 658, 1339, 1360
 Pérez Encinas M., 402
 Pérez M., 1224
 Pérez Méndez L. F., 300
 Pérez Ruiz J. M., 852
 Pérez-Farinós N., 1283
 Pérez-Jiménez F., 635
 Pérez-Llamas F., 601
 Pérez-Nevado F., 665
 Pérez-Olleros L., 180
 Pérez-Portabella C., (Supl. 3) 34
 Pérez-Rodrigo C., 719
 Pérez-Saborido B., 212
 Periago Caston M.^a J., 1054
 Pessoa L., 370
 Pettinelli P., 491
 Picrin Y., 611
 Pinto Kruel C. D., 1154
 Pinto Marques Souza de Oliveira C., 94
 Piñeiro Corrales G., (Supl. 2) 47
 Pires da Silva F. V., 1081
 Pita Martín de Portela M. L., 1380
 Planas Vilà M., 3, (Supl. 2) 3
 Planells del Pozo E. M.^a, 658
 Plumed Martín L., 1345
 Podestá S., 1305
 Polanco Allué I., 719
 Ponce González M. A., 1360
 Ponce J. A., 331
 Pons A., 470, 880
 Portela de Santana M. L., 865
 Possa Marroni N., 1141
 Pou S. A., 618
 Pozo Cano M. D., 1250
 Prior Sánchez I., 1020
 Puente M.^a E., 1109, 1116

Q

Qian Y., 1033
 Quaglino M. B., 166
 Quiero A., 611
 Quintaes K. D., 196
 Quintana R., 166
 Quintero-Osso B., 658

R

Rabelo F., 94
 Rafferty E., 1434
 Ramalho A., 136, 1132

Ramírez-Vélez R., 832
 Ramos Sampaio L., 1401
 Ramos-Jiménez A., 644
 Raskopf Colares J., 1141
 Redon P., 1290
 Redondo Figuero C., 652
 Regidor E., 1047
 Ren X., 1033
 Reyes-Ortiz A., 913, 1013, 1088, 1095
 Reynoso C., 1305
 Rezende Machado de Sousa L., 568
 Ribas de Farias Costa P., 865
 Ribas-Barba L., 719
 Ribeiro de Jesus A., 26
 Ribeiro Neves P. A., 1132
 Riobó Serván P., 704, 719
 Rioja Vázquez R., 1210
 Rivas Velasco A., 989
 Rivera Triana D. P., 146
 Rivera-Cabrera F., 1109, 1116
 Rivero Benito L. A., 652
 Riveros M.^a J., 491
 Rizo Baeza M. M., 153, 1388
 Robles-Osorio L., 204
 Robles-Sardin A. E., 331
 Rocha de Oliveira C., 1141
 Rocha de Oliveira R., 575, 1141
 Rodrigues de Moura T., 26
 Rodrigues de Oliveira Penaforte F., 526
 Rodrigues Ferreira S. M., 568
 Rodrigues Silva L., 865, 1240
 Rodríguez A., 537
 Rodríguez Bernabé J. A., 665
 Rodríguez Blanque R., 1250
 Rodríguez Cano A. M., 37
 Rodríguez García L. M., 1210
 Rodríguez López M. A., 212, 960
 Rodríguez M.^a del P., 1004
 Rodríguez Salvanés F., 797
 Rodríguez-García M. E., 1419
 Rodríguez-Romero B., 237
 Rodríguez-Tadeo A., 1054
 Rojas J., 1004
 Romaguera D., 322
 Román M.^a D., 618
 Romero Jiménez R. M.^a, 1123
 Romero Pérez A., 989
 Romero-Velarde E., 838
 Ros Berruezo G., 1054
 Rosa G., 1103
 Rubio C., 687
 Rufino Rivas P. M., 652
 Ruiz Navas P., 844
 Ruiz Ruiz J. C., 776
 Ruiz-Prieto I., 1188
 Ruiz-Roso B., 180
 Rupérez P., 1434
 Ruperto M., 735

S

Saín J., 591, 1290
 Sajoux I., 282

Salas-Salvadó J., 674, 1163, 1171, 1339
 Salazar G., 1004
 Salcines Medrano R., 652
 Salinas J., 1298
 Salowka J., 365
 Samman N. C., 322
 Sampson-Zaldivar E., 204
 San Mauro Martín I., 929, 1062
 Sánchez Acera E., 695
 Sánchez Álvarez C., (Supl. 2) 22
 Sánchez Collado P., 979
 Sánchez H., 611, 1394
 Sanchez I., 456
 Sánchez Juan C., 64
 Sánchez López A. M., 960, 1250
 Sánchez M., 1262
 Sánchez Martos E. A., 1360
 Sánchez Miranda L., 1352
 Sánchez Ortega L., 64
 Sánchez Ramírez C. A., 88
 Sánchez-Muniz F. J., 735, 1434
 Sánchez-Pato A., 121
 Sánchez-Ramírez C. A., 531
 Sánchez-Vilar O., 1360
 Sandoval-Montes I. E., 838
 Sandoval-Munro R. L., 221
 Sanjurjo Sáez M.^a, 1123
 Santamaría Pablos A., 652
 Santana Passos L. C., 1401
 Santiago de Brito R., 513
 Santiago S., 337
 Santillana Marín E., 997
 Santos C. A., 359, 420
 Santos de Sousa G., 57
 Santos Valois S., 575
 Saunders C., 547, 1132
 Scalerandi M.^a V., 591
 Schultz Moreira A. R., 1434
 Segarra O., 537
 Segura Campos M. R., 10, 776
 Segura Millán D., 1408
 Seguro Gurrutxaga H., (Supl. 2) 57
 Seixas Bello Moreira A., 907
 Sérgio Silva A., 158
 Serra-Majem LL., 719
 Serrano Aguayo P., 460
 Servant R., 1380
 Servilha Gandolfo A., 344
 Settecase C. J., 166
 Sichiari R., 519
 Silva Macedo V., 1024
 Silva Pinheiro J., 80
 Silva Souza N. C., 269
 Silveira Almeida N., 575
 Simões Mendes Netto R., 26
 Simon S., 1380
 Sirvent Segura E., 1388
 Soares da Costa C. A., 140, 370
 Soares de Oliveira A. R., 57
 Soares de Oliveira Carvalho A. P., 1103
 Soares F. A. A., 812
 Sobaler Castañeda S., 652

Sobral de Oliveira M.^a B., 94
 Socas Macias M.^a, 460, 1447
 Solís-S. J. C., 204
 Solórzano Ostolaza G., 941
 Soto Célix M.^a, 259
 Sousa Guerreiro A., 359
 Suárez Llanos J. P., 1149, 1339, 1360
 Suárez Moreno-Arrones L., 913
 Szundy Berardo R., 547
 Szybinski P., 365

T

Tadeu Silva Ton W., 553
 Tadeu Stefano J., 94
 Tajadura Manjarín N., 1345
 Tanajura G. J., 681
 Tatay Domínguez D., 460
 Tavares da Silva S., 1070
 Tavares Toscano L., 158
 Teixeira de Araújo G., 1366
 Tejera R. L., 687
 Tejero-González C. M.^a, 393
 Teles Boaventura G., 140, 370, 376
 Tenorio Jiménez C., 1020
 Thieme R. D., 437
 Tinahones Madueño F. J., 1210
 Tock L., 305
 Torres-Durán P. V., 644
 Torró M.^a I., 1290
 Torro Montell L., 1388
 Toval-Mata J. A., 1013, 1088, 1095
 Trabal J., 382
 Trejo-Ortiz P. M., 822
 Trescastro-López E. M.^a, 227
 Trindade de Castro M.^a B., 519
 Troyo-Sanromán R., 838
 Tufik S., 305
 Túlio de Mello M., 305

Tumas N., 618
 Tumas R., 215
 Tur J. A., 470, 880

U

Ugarte-Esquivel A., 822
 Urbina Arronte R., 582
 Urdampilleta A., 21
 Urrialde de Andrés R., 719, 1224
 Urzola C., (Supl. 3) 24

V

Valeriano da Silva W., 158
 Valladares-Salgado A., 1327
 Vallejo Báez A., 1210
 Vanni D., 94
 Vaquero-Cristóbal R., 121
 Varela-Moreiras G., 719
 Vargas Corzo M. C., 1408
 Vasconcelos Bastos D., 344
 Vasquez F., 1004
 Vásquez-Garibay E. M., 838
 Vázquez C., 456
 Vázquez Castro J., 719
 Vázquez Gallego J. M., 508
 Vázquez López C., (Supl. 2) 47
 Veciana Galindo C., 1388
 Vega Cañizares E., 1352
 Vega Piñero B., 953
 Veiga O. L., 1047
 Velasco C., 465, (Supl. 2) 13, 38
 Velasco R., 212
 Velazquez-Alva M.^a del C., 1038
 Veses A. M.^a, 1047
 Viana Gomes Schitini J. K., 553, 1070
 Vigil Velis M., (Supl. 2) 22

Vila-Maldonado S., 894
 Vilchez López F. J., 508
 Villa G., 894
 Villalobos Gámez J. L., 1210
 Villalobos P., 204
 Villalobos-Molina R., 644
 Villar-Villalba C., 1283
 Villaverde Taboada C., 300
 Vio F., 1298
 Virgili Casas N., 1360
 Vitoria M.^a, 644

W

Wacher N., 1327
 Wall-Medrano A., 173, 644
 Wanden-Berghe C., 1339, 1360
 Wärmberg J., 1224
 Weisstaub A. R., 1380

X

Ximena Palma L., 447

Y

Yao Y., 1033

Z

Zamarron I., 456
 Zamberlan P., 215
 Zamora S., 601, 699
 Zapata M.^a E., 880
 Zazpe I., 337
 Zenteno-Savín T., 1109, 1116
 Zugasti A., 1360

ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE

Accidente cerebrovascular

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Aceite de oliva

Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión, 237

Aceites de pescado

Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total, 844

La dieta hipocalórica junto con mermelada enriquecida con aceite de pescado microencapsulado disminuye la resistencia a la insulina, 1103

Acelerometría

Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida; revisión sistemática, 1250

Acelerómetro

Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida; revisión sistemática, 1250

Aceptación alimentos

Evaluando la aceptación de alimentos en escolares; registro visual cualitativo frente a análisis de residuos de alimentos, 1054

Ácido graso oleico

Cacahuete alto-oleico aumenta la termogénesis inducida por la dieta en hombres con sobrepeso y obesidad, 1024

Ácido linoléico conjugado

Efectos de mezclas de conjugados del ácido linoléico y diferentes aceites comestibles sobre la composición corporal y regulación de lípidos en ratones, 591

Ácido ruménico

Efectos de mezclas de conjugados del ácido linoléico y diferentes aceites comestibles sobre la composición corporal y regulación de lípidos en ratones, 591

Ácido úrico

Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta, 760

Ácido úrico sérico puede predecir mayores niveles de proteína C-reactiva en hombres adultos sanos, 935

Ácidos grasos insaturados

Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión, 237

Ácidos grasos omega 3

Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total, 844

Ácidos grasos trans

Contenido de ácidos grasos *trans* en alimentos comercializados en la Comunidad de Madrid (España), 180

Ingesta de grasas *trans*; situación en España, 704

Acrodermatitis enteropática

Acrodermatitis enteropática en paciente con ileostomía de alto débito, 452

Actividad física

Equidad y desigualdad nutricional en dos centros escolares de la ciudad de Madrid (España), 128

Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario, 894

Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 922

Intervención piloto en nutrición y actividad física para preescolares asistentes a jardines infantiles (JUNJI); resultados primarios y secundarios, 1004

Actividad física, hidratación y salud, 1224

Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida; revisión sistemática, 1250

Actividades cotidianas

Utilidad del enriquecimiento de la dieta sobre la ingesta energética y protéica en pacientes ancianos en riesgo de desnutrición dados de alta a domicilio, 382

Aculturación

Tiempo de residencia y riesgo de trastornos de conducta alimentaria en adolescentes inmigrantes residentes en Madrid; estudio AFINOS, 1047

Adherencia

Adherencia y fidelidad en el paciente tratado con balón intragástrico, 50

Adipocitoquinas

Papel del polimorfismo RS 6923761 del receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida, 889

Adiposidad

Relación entre el fenotipo PROP, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la grasa corporal total y el consumo dietario, 173

Los niveles elevados de proteína C reactiva se asocian a una mayor adiposidad en escolares mexicanos, 531

La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática, 771

Adiposidad en escolares

Los niveles elevados de proteína C reactiva se asocian a una mayor adiposidad en escolares mexicanos, 531

Administración continua e intermitente

Nutrición enteral en pacientes críticos; ¿su administración debería ser continua o intermitente?, 563

Adolescencia

Evaluación del riesgo nutricional de los adolescentes escolarizados en Cantabria, 652

Adolescentes

Adhesión a la dieta mediterránea y relación con los parámetros antropométricos de mujeres jóvenes kayakistas, 121

Equidad y desigualdad nutricional en dos centros escolares de la ciudad de Madrid (España), 128

Eficacia de materiales educativos fotográficos para entrenar a adolescentes con diabetes mellitus con el conteo de carbohidratos, 344

Evaluación del estado nutricional de estudiantes adolescentes de Extremadura basado en medidas antropométricas, 665

Procesamiento emocional en pacientes con trastornos de conducta alimentaria adultas vs adolescentes; reconocimiento emocional y teoría de la mente, 941

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en niños y adolescentes españoles; estudio transversal, 1163

Anemia por deficiencia de hierro en adolescentes; una revisión de la literatura, 1240

Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas, 1290

Adulto mayor

Predicción de la masa muscular apendicular esquelética basado en mediciones antropométricas en Adultos Mayores Chilenos, 611

Asociación entre desnutrición y depresión en el adulto mayor, 901

Adultos

Adecuación de la ingesta de vitamina K en una muestra representativa de adultos españoles; condicionantes dietéticos, 187

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en adultos españoles; estudio transversal, 1171

La ingesta de sodio puede favorecer el incremento de peso; resultados del estudio FANPE realizado en una muestra representativa de adultos españoles, 1283

Adultos jóvenes

Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios, 315

Adultos mayores

Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes con cáncer: comparación entre adultos y adultos mayores, 907

Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos, 1394

Agilidad

Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario, 894

 α -glucosidasa

Efectos de extractos de *Undaria pinnatifida*, *Himantalia elongata* y *Porfira umbilicalis* sobre la actividad α -glucosidasa y la difusión de la glucosa *in vitro*, 1434

Agua

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en niños y adolescentes españoles; estudio transversal, 1163

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en adultos españoles; estudio transversal, 1171

Ingesta de líquidos por adultos mexicanos; un estudio transversal, 1179

Ajuste de tasas

Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012, 1335

Alanino amino transferasa

Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?, 350

Albúmina plasmática

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, 785

Alergia

Abordaje de una posible reacción de hipersensibilidad a nutrición parenteral; a propósito de un caso, 695
Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes, 969

Alergia a huevo

Herramienta de educación nutricional para alérgicos a huevo y proteína de leche de vaca de edad pediátrica®, 1062

Alergia a leche

Herramienta de educación nutricional para alérgicos a huevo y proteína de leche de vaca de edad pediátrica®, 1062

Alergia alimentaria

Herramienta de educación nutricional para alérgicos a huevo y proteína de leche de vaca de edad pediátrica®, 1062

Alexitimia

Procesamiento emocional en pacientes con trastornos de conducta alimentaria adultas vs adolescentes; reconocimiento emocional y teoría de la mente, 941

Alimentación

Evaluación del riesgo nutricional de los adolescentes escolarizados en Cantabria, 652

Alimentación complementaria

Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes, 969

Alimentación escolar

Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo; el impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978), 227

Alimentación saludable

Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile, 1298

Alimentos

Contenido de ácidos grasos *trans* en alimentos comercializados en la Comunidad de Madrid (España), 180

Ingesta de grasas *trans*; situación en España, 704

Contenido nutricional de alimentos y bebidas publicitados en la franja infantil de la televisión colombiana, 858

Alimentos y bebidas

Efecto de diferentes tipos de proteína en la glicemia postprandial de la segunda comida en individuos de peso normal y normoglicémicos, 553

Alimentos fortificados

Consumo de alimentos funcionales en Europa; una revisión sistemática, 470

Alimentos funcionales

Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos, 10

Consumo de alimentos funcionales en Europa; una revisión sistemática, 470

Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables, 1197

Alzheimer

Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, (Supl. 2) 47

Análisis de conglomerados

Identificación de grupos de personas mayores institucionalizadas con diferente estado nutricional mediante un análisis de conglomerados, 602

Análisis de los alimentos

Niveles de cadmio y plomo consumidos por pacientes que reciben dietas hospitalaria orales, 196

Características físico-químicas y nutricionales de las dietas enterales caseras, 568

Análisis histológico

Evaluación de la toxicidad subcrónica del kéfir por administración oral en ratas Wistar, 1352

Anciano

Utilidad del enriquecimiento de la dieta sobre la ingesta energética y proteica en pacientes ancianos en riesgo de desnutrición dados de alta a domicilio, 382

Menú de textura modificada y su utilidad en pacientes con situaciones de riesgo nutricional, 751

El menú de textura modificada; valor nutricional, digestibilidad y aportación dentro del menú de hospitales y residencias de mayores, 873

Poder discriminatorio de los indicadores predictores de adiposidad visceral evaluados mediante tomografía en los adultos y las personas de edad avanzada, 1401

Anemia ferropénica

Anemia por deficiencia de hierro en adolescentes; una revisión de la literatura, 1240

Anomalias craneofaciales

Un método seguro para “cortar, atar y tirar del hilo” para retirada de sonda mediante gastrostomía endoscópica percutánea en niños con anomalías craneofaciales y estenosis faríngea congénitas, 559

Anorexia

Procesamiento emocional en pacientes con trastornos de conducta alimentaria adultas vs adolescentes; reconocimiento emocional y teoría de la mente, 941

Anorexia nerviosa

Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, 500
Cata de dulces y grasas en pacientes con anorexia nerviosa; el papel de la distorsión cognitiva fusión pensamiento-forma, 1188

Ansiedad

El mosto de uva tinta como protector frente a las alteraciones agudas de movilidad, ansiedad y comportamiento ingestivo inducidas por rayos x en ratones, 812

Antibióticos

Tratamientos antibióticos en zootecnología y los efectos inducidos sobre la cadena alimenticia de las especies domésticas y comparativamente sobre la especie humana, 1427

Antioxidantes

Micronutrientes que influyen en la respuesta inmune en la lepra, 26
La relación entre la concentración de vitamina A y estadificación del cáncer de mama antes y después de la radioterapia, 136
Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión, 237
Estimación de la ingesta de antioxidantes en pacientes con degeneración macular asociada con la edad; variedad húmeda, 880
Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte I; radiación UV-C, 1109

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte II; radiación UV-B, 1116

Efecto de la quercetina sobre la lesión hepática inducida por bifenilos policlorados en ratas, 1141

Antropometría

Adhesión a la dieta mediterránea y relación con los parámetros antropométricos de mujeres jóvenes kayakistas, 121

Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo; el impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978), 227

Evaluación del estado nutricional de estudiantes adolescentes de Extremadura basado en medidas antropométricas, 665

Prevalencia y factores asociados con sobrepeso y obesidad en los niños menores de cinco años en Alagoas, Noroeste de Brasil; un estudio basado en la población, 1320

Poder discriminatorio de los indicadores predictores de adiposidad visceral evaluados mediante tomografía en los adultos y las personas de edad avanzada, 1401

Apetito

Cacahuete alto-oleico aumenta la termogénesis inducida por la dieta en hombres con sobrepeso y obesidad, 1024

Aporte energético

Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica, 1262

Apoyo nutricional

Terapia nutricional en fístula enterocutánea; de la base fisiológica al tratamiento individualizado, 37
Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos, 146

Argentina

Prevalencia y determinantes de la doble carga de malnutrición en hogares en la Puna y Quebrada de Humahuaca, Jujuy, Argentina, 322
Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba (Argentina), 618

Artritis reumatoide

Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión, 237

Atención domiciliaria

Nutrición parenteral domiciliaria; satisfacción de los pacientes y sus cuidadores con la Unidad de Nutrición Clínica y el Servicio de Farmacia, *1123*

Atención perioperatoria

La realidad del tiempo de ayuno quirúrgico en la era del protocolo ERAS, *437*

Auditoría

Desarrollo de una herramienta de auditorías de control de calidad en nutrición enteral hospitalaria, *102*

Ayuno

La realidad del tiempo de ayuno quirúrgico en la era del protocolo ERAS, *437*

Ayuno preoperatorio

Ingesta segura de un suplemento oral que contiene hidratos de carbono y proteínas de suero de leche poco antes de sedación para endoscopia; un ensayo doble ciego y aleatorizado, *681*

BAGUA

Los súper obesos se comportan de forma diferente a los pacientes con obesidad simple u obesidad mórbida con respecto a los cambios en la composición corporal tras la cirugía personalizada de derivación gástrica de una única anastomosis (BAGUA), *1013*

Balón intragástrico

Adherencia y fidelidad en el paciente tratado con balón intragástrico, *50*

Barrera intestinal

Mediciones de permeabilidad intestinal; aspectos generales y posibles riesgos, *269*

β-caroteno

La relación entre la concentración de vitamina A y estadificación del cáncer de mama antes y después de la radioterapia, *136*

Bebidas

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en niños y adolescentes españoles; estudio transversal, *1163*
Ingesta de líquidos a partir de bebidas en adultos españoles; estudio transversal, *1171*

Bebidas azucaradas

Ingesta de líquidos por adultos mexicanos; un estudio transversal, *1179*

Bebidas diuréticas

De la deshidratación a la hiperhidratación; bebidas isotónicas y diuréticas y ayudas hiperhidratantes en el deporte, *21*

Beneficios

Declaración de Chinchón; decálogo sobre edulcorantes sin y bajos en calorías (ESBC), *719*

Betaína

Betaína; un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto, *1366*

Big Data

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, *797*

Biomarcadores

Estudio de dos variantes de la puntuación de riesgo nutricional “NUTRIC” en pacientes críticos ventilados, *166*
Índice inflamatorio-nutricional; evaluación del estado nutricional y pronóstico en pacientes con cáncer de tracto gastrointestinal y de pulmón, *629*

Bioseguridad

Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas, *1388*

Buenas prácticas de fabricación

Calidad bacteriológica y la seguridad alimentaria en un programa de alimentación escolar brasileño, *80*

Bulimia

Procesamiento emocional en pacientes con trastornos de conducta alimentaria adultas vs adolescentes; reconocimiento emocional y teoría de la mente, *941*

Bypass gástrico

Efecto del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida, *508*
Paciente con paraplejía y obesidad mórbida; nuevo reto en la cirugía bariátrica, *1447*

Cafeína

Efecto del consumo de té verde o extractos de té verde en el peso y en la composición corporal; revisión sistemática y metaanálisis, *479*

Calcio de la dieta

Restricción de productos lácteos; una realidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, *575*

Calidad de los alimentos

Niveles de cadmio y plomo consumidos por pacientes que reciben dietas hospitalaria orales, 196
 Características físico-químicas y nutricionales de las dietas enterales caseras, 568

Calidad de vida

Efecto del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida, 508

Calorimetría indirecta

Eficacia de las ecuaciones de predicción para la estimación del gasto energético en una muestra de mujeres brasileñas y españolas con exceso de peso corporal, 513
 Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica, 1262

Cambio en el peso corporal

Un patrón dietético mixto se asocia con un menor declive en el cambio del peso corporal durante el puerperio en una cohorte de mujeres brasileñas, 519
 Evolución del peso y de la composición corporal en mujeres con exceso de peso en tratamiento nutricional en ambulatorio, 526

Cáncer

Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba (Argentina), 618
 Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes con cáncer: comparación entre adultos y adultos mayores, 907

Cáncer de cabeza o cuello

Evaluación global subjetiva del estado de nutrición generada por el paciente, albúmina y transferrina en pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía, 420

Cáncer de colon

Acción anti-proliferativa de silibinina sobre el cáncer adenomatoso de colon humano las células ht-29, 388

Cáncer de mama

La relación entre la concentración de vitamina A y estadificación del cáncer de mama antes y después de la radioterapia, 136

Capacidad antioxidante

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte I; radiación UV-C, 1109

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte II; radiación UV-B, 1116

Caquexia

Índice inflamatorio-nutricional; evaluación del estado nutricional y pronóstico en pacientes con cáncer de tracto gastrointestinal y de pulmón, 629
 Enfoque clínico de atención nutricional en pacientes con desgaste protéico-energético en hemodiálisis, 735

Carne y productos cárnicos

Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables, 1197

Caso control

Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba (Argentina), 618

Cata de dulces

Cata de dulces y grasas en pacientes con anorexia nerviosa; el papel de la distorsión cognitiva fusión pensamiento-forma, 1188

Cata de grasas

Cata de dulces y grasas en pacientes con anorexia nerviosa; el papel de la distorsión cognitiva fusión pensamiento-forma, 1188

Catequinas

Efecto del consumo de té verde o extractos de té verde en el peso y en la composición corporal; revisión sistemática y metaanálisis, 479

Ceguera nocturna

El papel de la asistencia nutricional prenatal sobre la prevalencia de la ceguera nocturna en adultas embarazadas, 1132

Centro educativo

Equidad y desigualdad nutricional en dos centros escolares de la ciudad de Madrid (España), 128

China

Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una universidad, facultad y personal, de 2004 a 2010, China, 1033

Circunferencia de cintura

Relación entre el fenotipo PROP, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la grasa corporal total y el consumo dietario, 173

La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática, 771

Cirrosis hepática

Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática, 246

Cirugía bariátrica

Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga, 73

Derivación biliopancreática y resección simultánea de masa adiposa ulcerada gigante en paciente con Índice de Masa Corporal de 75, 212

Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina, 1305

Paciente con paraplejía y obesidad mórbida; nuevo reto en la cirugía bariátrica, 1447

Cirugía digestiva

Utilización de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 para evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos con nutrición parenteral, 411

Cisteína

Síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes de un municipio brasileño, 865

Citotoxicidad

Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas, 1388

Código Internacional de Ética Médica

Racionalización *versus* racionamiento en la práctica de la nutrición clínica; cuarta lección Jesús Culebras, 3

Colestasis

Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total, 844

Colitis ulcerosa

Restricción de productos lácteos; una realidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 575

Colombia

Factores asociados a la deficiencia de zinc en niños colombianos; resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010; estudio transversal, 832

Comedores escolares

Evaluando la aceptación de alimentos en escolares; registro visual cualitativo frente a análisis de residuos de alimentos, 1054

Comorbilidades

Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta, 760

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropopatía, 785

Compensada

Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática, 246

Complejidad media o Índice de Complejidad

Proceso INFORNUT®; mejora de la accesibilidad del paciente hospitalizado desnutrido a su diagnóstico y soporte nutricional; repercusión en indicadores de gestión; dos años de evaluación, 1210

Complemento alimenticio

Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo; el impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978), 227

Complicaciones

Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo nutricional, 427

Complicaciones gastrointestinales

Efecto de la metoclopramida sobre la tolerancia enteral y la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes neurocríticos, 1345

Complicaciones gastrostomía percutánea

Fístula gástrica como complicación de gastrostomía percutánea de alimentación; a propósito de tres casos y revisión de la literatura, 460

Componentes individuales para nutrición parenteral

Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional, 1380

Comportamiento

El mosto de uva tinta como protector frente a las alteraciones agudas de movilidad, ansiedad y comportamiento ingestivo inducidas por rayos x en ratones, 812

Composición corporal

- Evolución del peso y de la composición corporal en mujeres con exceso de peso en tratamiento nutricional en ambulatorio, 526
- Evaluación del estado nutricional de estudiantes adolescentes de Extremadura basado en medidas antropométricas, 665
- El apoyo nutricional intensivo mejora el estado nutricional y la composición corporal en niños gravemente desnutridos con parálisis cerebral, 838
- Cambios en la composición corporal de jugadores de rugby de alta competición durante las fases de una temporada habitual: influencia de la dieta y la carga de ejercicio, 913
- Los súper obesos se comportan de forma diferente a los pacientes con obesidad simple u obesidad mórbida con respecto a los cambios en la composición corporal tras la cirugía personalizada de derivación gástrica de una única anastomosis (BAGUA), 1013
- Comparación de la absorciometría de rayos X de energía dual y dos analizadores de impedancia bioeléctrica para medir el porcentaje de grasa corporal y el índice de masa libre de grasa en un grupo de mujeres jóvenes mexicanas, 1038
- Las mujeres con síndrome metabólico mejoran los parámetros antropométricos y bioquímicos con el consumo de “green banana flour”, 1070

Composición de alimentos

- Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 929

Compuestos bioactivos

- Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos, 10
- Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables, 1197
- Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas, 1388

Compuestos fenólicos

- Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte I; radiación UV-C, 1109
- Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte II; radiación UV-B, 1116

Condición física

- Valoración de un programa de ejercicio físico estructurado en pacientes con obesidad mórbida pendientes de cirugía bariátrica, 64

Consenso

- Declaración de Chinchón; decálogo sobre edulcorantes sin y bajos en calorías (ESBC), 719

Consumo de alimentos

- ¿Obesidad coexiste con la desnutrición? adecuación del consumo de alimentos de los pacientes obesos a las recomendaciones de ingesta dietética de referencia, 292
- La dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos, 305
- Consumo de alimentos funcionales en Europa; una revisión sistemática, 470

Consumo dietario

- Relación entre el fenotipo PROP, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la grasa corporal total y el consumo dietario, 173

Contaminación de los alimentos

- Calidad bacteriológica y la seguridad alimentaria en un programa de alimentación escolar brasileño, 80

Contaminantes inorgánicos

- Niveles de cadmio y plomo consumidos por pacientes que reciben dietas hospitalaria orales, 196

Conteo de hidratos de carbono

- Control glucémico y perfil lipídico de niños y adolescentes sometidos a dos tratamientos dietéticos distintos para la diabetes mellitus tipo 1, 547

Control de calidad

- Desarrollo de una herramienta de auditorías de control de calidad en nutrición enteral hospitalaria, 102
- Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos, 146

Control glucémico

- Efectos de extractos de *Undaria pinnatifida*, *Himantalia elongata* y *Porfira umbilicalis* sobre la actividad α -glucosidasa y la difusión de la glucosa *in vitro*, 1434

Control metabólico

- Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 922

Control nutricional (CONUT)

- La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, 785

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Cortisol

Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos; revisión sistemática, 960

Costes hospitalarios

Proceso INFORNUT®; mejora de la accesibilidad del paciente hospitalizado desnutrido a su diagnóstico y soporte nutricional; repercusión en indicadores de gestión; dos años de evaluación, 1210

Cribado nutricional

Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo nutricional, 427

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropopatía, 785

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Proceso INFORNUT®; mejora de la accesibilidad del paciente hospitalizado desnutrido a su diagnóstico y soporte nutricional; repercusión en indicadores de gestión; dos años de evaluación, 1210

Cuidados ambulatorios

Nutrición enteral domiciliaria en España; registro NADYA del año 2011-12, 1339

Cushing

Despistaje rutinario de Síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida; ¿es realmente necesario?, 1020

Daño muscular

Beneficios de la ingesta del *Phlebodium decumanum* sobre el daño muscular al efectuar ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios, 1408

Daño neurológico

Enfermedades neurológicas en pediatría y su transición al experto en nutrición de adultos; ¿cómo hacerlo?, (Supl. 2) 32

Datos sociodemográficos

La percepción del estado de forma física está asociada a la percepción del peso corporal; análisis sociodemográfico en España, 393

Decálogo de recomendaciones

Actividad física, hidratación y salud, 1224

Deficiencia

Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga, 73

Deficiencia de vitamina A

El papel de la asistencia nutricional prenatal sobre la prevalencia de la ceguera nocturna en adultas embarazadas, 1132

Deficiencia vitamina B12

Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos, 1394

Déficit de atención

Lactancia materna y desarrollo cognitivo; valoración de la respuesta a la interferencia mediante el “test de los 5 dígitos”, 852

Déficit de hierro

Anemia por deficiencia de hierro en adolescentes; una revisión de la literatura, 1240

Degeneración muscular asociada a la edad

Estimación de la ingesta de antioxidantes en pacientes con degeneración macular asociada con la edad; variedad húmeda, 880

Demencias

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Densidad mineral ósea

Efecto de la “dieta de proteína” y el tejido óseo, 140

Relación del estado nutricional, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis, 1419

Deporte

De la deshidratación a la hiperhidratación; bebidas isotónicas y diuréticas y ayudas hiperhidratantes en el deporte, 21

Depresión

Asociación entre desnutrición y depresión en el adulto mayor, 901

Derivación biliopancreática

Derivación biliopancreática y resección simultánea de masa adiposa ulcerada gigante en paciente con Índice de Masa Corporal de 75, 212

Descompensada

Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática, 246

Desgaste protéico-energético

Enfoque clínico de atención nutricional en pacientes con desgaste protéico-energético en hemodiálisis, 735

Deshidratación

De la deshidratación a la hiperhidratación; bebidas isotónicas y diuréticas y ayudas hiperhidratantes en el deporte, 21

Desnutrición

Utilidad del enriquecimiento de la dieta sobre la ingesta energética y protéica en pacientes ancianos en riesgo de desnutrición dados de alta a domicilio, 382

Identificación de grupos de personas mayores institucionalizadas con diferente estado nutricional mediante un análisis de conglomerados, 602

Valoración de los factores de riesgo y validez de cuatro tests de cribaje sobre la prevalencia de desnutrición al ingreso hospitalario, 674

Asociación entre desnutrición y depresión en el adulto mayor, 901

Efecto de la desnutrición pre y posnatal sobre componentes del síndrome metabólico sobre etapas posteriores de la vida; revisión sistemática, 997

Introducción de un método mixto de cribado nutricional (CIPA) en un hospital de tercer nivel, 1149

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Papel del equipo nutricional en el abordaje de la disfagia, (Supl. 2) 13

Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Desnutrición clínica

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, 785

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Desnutrición grave

El apoyo nutricional intensivo mejora el estado nutricional y la composición corporal en niños gravemente desnutridos con parálisis cerebral, 838

Desnutrición hospitalaria

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, 785

Desnutrición intrahospitalaria

Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo nutricional, 427

Desnutrición ligada a la enfermedad

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, 785

Desnutrición primaria

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, 785

Desnutrición relacionada con la enfermedad

Racionalización *versus* racionamiento en la práctica de la nutrición clínica; cuarta lección Jesús Culebras, 3

Proceso INFORNUT®; mejora de la accesibilidad del paciente hospitalizado desnutrido a su diagnóstico y soporte nutricional; repercusión en indicadores de gestión; dos años de evaluación, 1210

Despistaje

Despistaje rutinario de Síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida; ¿es realmente necesario?, 1020

Diabesidad

Trastornos del metabolismo del hígado y el hierro en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1088

Trastornos del metabolismo glicémico y lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1095

Diabetes

Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso, 282

El consumo de ñame (*dioscorea bulbifera* linn) atenuó la hiperglucemia y la fragilidad ósea en ratas diabéticas, 370

Los súper obesos se comportan de forma diferente a los pacientes con obesidad simple u obesidad mórbida con respecto a los cambios en la composición corporal tras la cirugía personalizada de derivación gástrica de una única anastomosis (BAGUA), 1013

Asociación de los polimorfismos génicos de los receptores adrenérgicos $\beta 1$ Y $\beta 3$ con la resistencia a la insulina y los perfiles elevados de lípidos relacionados con la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, 1327

Diabetes gestacional

Efecto de la diabetes gestacional sobre los indicadores de adiposidad en los primeros 18 años; revisión sistemática, 397

Diabetes mellitus

Trastornos del metabolismo del hígado y el hierro en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1088

Trastornos del metabolismo glicémico y lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1095

Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012, 1335

Diabetes mellitus tipo 2

Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?, 350

Efecto de diferentes tipos de proteína en la glicemia postprandial de la segunda comida en individuos de peso normal y normoglicémicos, 553

Mejora de la respuesta metabólica después de 16 semanas de dieta con restricción calórica y bajo índice glucémico junto con metformina en sujetos con intolerancia a glucosa, 1081

Diabetes tipo 1

Control glucémico y perfil lipídico de niños y adolescentes sometidos a dos tratamientos dietéticos distintos para la diabetes mellitus tipo 1, 547

Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 922

Dieta

Calidad de la dieta y estilos de vida en estudiantes de Ciencias de la Salud, 153

Control glucémico y perfil lipídico de niños y adolescentes sometidos a dos tratamientos dietéticos distintos para la diabetes mellitus tipo 1, 547

Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta, 760

El menú de textura modificada; valor nutricional, digestibilidad y aportación dentro del menú de hospitales y residencias de mayores, 873

Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes con cáncer: comparación entre adultos y adultos mayores, 907

Cambios en la composición corporal de jugadores de rugby de alta competición durante las fases de una temporada habitual: influencia de la dieta y la carga de ejercicio, 913

Dieta Atkins

Efecto de la “dieta de proteína” y el tejido óseo, 140

Dieta de proteínas

Efecto de la “dieta de proteína” y el tejido óseo, 140

Dieta hiperproteica

La dieta hipocalórica rica en proteínas mejora los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (HPGNA), 94

Dieta hipocalórica

La dieta hipocalórica rica en proteínas mejora los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (HPGNA), 94

La dieta hipocalórica junto con mermelada enriquecida con aceite de pescado microencapsulado disminuye la resistencia a la insulina, 1103

Dieta hipocalórica baja en grasas

Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio físico sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal, 635

Dieta hipocalórica mediterránea

Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio físico sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal, 635

Dieta mediterránea

Adhesión a la dieta mediterránea y relación con los parámetros antropométricos de mujeres jóvenes kayakistas, 121

Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión, 237

Adherencia a la dieta mediterránea y salud ósea, 989

Dieta modificada de textura

Menú de textura modificada y su utilidad en pacientes con situaciones de riesgo nutricional, 751

Dieta para diabéticos

Eficacia de materiales educativos fotográficos para entrenar a adolescentes con diabetes mellitus con el conteo de carbohidratos, 344

Dieta puré

Tecnología de alimentos y evolución en los alimentos de textura modificada; del triturado o el deshidratado a los productos actuales, 465

Dieta textura modificada

Tecnología de alimentos y evolución en los alimentos de textura modificada; del triturado o el deshidratado a los productos actuales, 465

El menú de textura modificada; valor nutricional, digestibilidad y aportación dentro del menú de hospitales y residencias de mayores, 873

Dietoterapia

Utilidad del enriquecimiento de la dieta sobre la ingesta energética y protéica en pacientes ancianos en riesgo de desnutrición dados de alta a domicilio, 382

Diferencias en género

Respuestas fisiológicas asociadas al género e hidratación durante el spinning, 644

Difusión de glucosa

Efectos de extractos de *Undaria pinnatifida*, *Himantalia elongata* y *Porfira umbilicalis* sobre la actividad α -glucosidasa y la difusión de la glucosa *in vitro*, 1434

Dioscorea bulbifera

El consumo de ñame (*dioscorea bulbifera* linn) atenuó la hiperglucemia y la fragilidad ósea en ratas diabéticas, 370

Disfagia

Zinc sérico en pacientes con disfagia sometidos a gastrostomía endoscópica percutánea para nutrición enteral prolongada, 359

Menú de textura modificada y su utilidad en pacientes con situaciones de riesgo nutricional, 751

Papel del equipo nutricional en el abordaje de la disfagia, (Supl. 2) 13

Soporte nutricional del paciente con ictus, (Supl. 2) 57

Dislipemia aterogénica

Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios, 315

Dislipidemias

Proteínas y péptidos de origen vegetal en la reducción de lípidos; potencial nutraceutico, 776

Estado nutricional, perfil lipídico y HOMA-IR en el postransplante hepático, 1154

Doble carga de malnutrición

Prevalencia y determinantes de la doble carga de malnutrición en hogares en la Puna y Quebrada de Humahuaca, Jujuy, Argentina, 322

Dosis

Efecto de *Lactobacillus casei shirota* sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal crónica, 582

DXA impedancia bioeléctrica

Comparación de la absorciometría de rayos X de energía dual y dos analizadores de impedancia bioeléctrica para medir el porcentaje de grasa corporal y el índice de masa libre de grasa en un grupo de mujeres jóvenes mexicanas, 1038

Ecuación de Slaughter

Correlación entre el porcentaje de grasa determinado mediante la ecuación de Slaughter e impedancia bioeléctrica en niños mexicanos en edad escolar, 88

Ecuaciones de predicción

Eficacia de las ecuaciones de predicción para la estimación del gasto energético en una muestra de mujeres brasileñas y españolas con exceso de peso corporal, 513

Predicción de la masa muscular apendicular esquelética basado en mediciones antropométricas en Adultos Mayores Chilenos, 611

Edad

Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012, 1335

Educación alimentaria-nutricional

Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo; el impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978), 227

Edulcorantes bajos en calorías

Declaración de Chinchón; decálogo sobre edulcorantes sin y bajos en calorías (ESBC), 719

Edulcorantes no nutritivos

Declaración de Chinchón; decálogo sobre edulcorantes sin y bajos en calorías (ESBC), 719

Educación nutricional

Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile, 1298

Efecto hipolipidémico

Proteínas y péptidos de origen vegetal en la reducción de lípidos; potencial nutraceutico, 776

Efectos adversos

Prevalencia de la suplementación y efectos adversos en personas que practican ejercicio físico, 158

Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer, 259

EGS-GP

Evaluación global subjetiva del estado de nutrición generada por el paciente, albúmina y transferrina en pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía, 420

Ejercicio

- Prevalencia de la suplementación y efectos adversos en personas que practican ejercicio físico, 158
- Cambios en la composición corporal de jugadores de rugby de alta competición durante las fases de una temporada habitual: influencia de la dieta y la carga de ejercicio, 913

Ejercicio físico

- Valoración de un programa de ejercicio físico estructurado en pacientes con obesidad mórbida pendientes de cirugía bariátrica, 64
- Respuestas fisiológicas asociadas al género e hidratación durante el spinning, 644

Ejercicio físico intenso

- Beneficios de la ingesta del *Phlebodium decumanum* sobre el daño muscular al efectuar ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios, 1408

Embarazo

- El papel de la asistencia nutricional prenatal sobre la prevalencia de la ceguera nocturna en adultas embarazadas, 1132

Encuesta

- PRESENT; prescripción de nutrición enteral en la enfermedad de Crohn pediátrica en España, 537
- Nutrición parenteral domiciliaria; satisfacción de los pacientes y sus cuidadores con la Unidad de Nutrición Clínica y el Servicio de Farmacia, 1123

Encuesta dietética

- Análisis nutricional del modelo dietético en alumnos de educación primaria con estado nutricional normal, 1311

Encuestas sanitarias

- Prácticas de preparación de nutrición parenteral neonatal en Portugal; comparación con las recomendaciones españolas, 1372

Enfermedad cardiovascular

- Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso, 282
- La ingesta prolongada de harina de linaza disminuyó el espesor de la aorta y modula algunos factores de riesgo modificables relacionados con la enfermedad cardiovascular en ratas, 376
- Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular, 1271

- Poder discriminatorio de los indicadores predictores de adiposidad visceral evaluados mediante tomografía en los adultos y las personas de edad avanzada, 1401

Enfermedad crítica

- Estudio de dos variantes de la puntuación de riesgo nutricional "NUTRIC" en pacientes críticos ventilados, 166

Enfermedad crónica

- Valoración de los factores de riesgo y validez de cuatro tests de cribaje sobre la prevalencia de desnutrición al ingreso hospitalario, 674

Enfermedad de Alzheimer

- Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Enfermedad de Crohn

- Restricción de productos lácteos; una realidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 575

Enfermedad de Crohn pediátrica

- PRESENT; prescripción de nutrición enteral en la enfermedad de Crohn pediátrica en España, 537

Enfermedad de Parkinson

- Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3
- Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Enfermedad hepática

- Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total, 844

Enfermedad hepática colestásica

- La X de las dislipemias, 953

Enfermedad inflamatoria intestinal

- Restricción de productos lácteos; una realidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 575

Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

- PRESENT; prescripción de nutrición enteral en la enfermedad de Crohn pediátrica en España, 537

Enfermedad neurodegenerativa

- Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Enfermedades neurológicas agudas y crónicas

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Enfermedades transmitidas por los alimentos

Calidad bacteriológica y la seguridad alimentaria en un programa de alimentación escolar brasileño, 80

Enlace energético

La dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos, 305

Entrenamiento

Cambios en la composición corporal de jugadores de rugby de alta competición durante las fases de una temporada habitual: influencia de la dieta y la carga de ejercicio, 913

Entrenamiento cardiovascular

Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas, 1290

Entrenamiento de fuerza

Beneficios del entrenamiento de fuerza para la prevención y tratamiento de la sarcopenia, 979

Envejecimiento

Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario, 894

Enzimas hepáticas

La dieta hipocalórica rica en proteínas mejora los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (HPGNA), 94

Epidemiología

Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012, 1335

Epilepsia

Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, (Supl. 2) 47

Equidad nutricional

Equidad y desigualdad nutricional en dos centros escolares de la ciudad de Madrid (España), 128

Equipo de nutrición

Papel del equipo nutricional en el abordaje de la dis-fagia, (Supl. 2) 13

Equipo multidisciplinar

Papel del equipo nutricional en el abordaje de la dis-fagia, (Supl. 2) 13

Escala de depresión geriátrica

Asociación entre desnutrición y depresión en el adulto mayor, 901

Esclerosis lateral amiotrófica

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Esclerosis múltiple

Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, (Supl. 2) 47

Escolares

Evaluando la aceptación de alimentos en escolares; registro visual cualitativo frente a análisis de residuos de alimentos, 1054

Análisis nutricional del modelo dietético en alumnos de educación primaria con estado nutricional normal, 1311

Escuela

Calidad bacteriológica y la seguridad alimentaria en un programa de alimentación escolar brasileño, 80

España

Una visión personal de la nutrición en España, 699

Tiempo de residencia y riesgo de trastornos de conducta alimentaria en adolescentes inmigrantes residentes en Madrid; estudio AFINOS, 1047

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en niños y adolescentes españoles; estudio transversal, 1163

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en adultos españoles; estudio transversal, 1171

Espectrometría de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente

Composición mineral de los distintos tipos de gofio canario; factores que afectan a la presencia de Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Cu y Zn, 687

Estado nutricional de yodo

Estado nutricional de yodo y función tiroidea en mujeres en edad reproductiva de Querétaro, México, 204

Estado nutricional

Calidad de la dieta y estilos de vida en estudiantes de Ciencias de la Salud, 153

Utilidad del enriquecimiento de la dieta sobre la ingesta energética y protéica en pacientes ancianos en riesgo de desnutrición dados de alta a domicilio, 382

Utilización de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 para evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos con nutrición parenteral, 411

Efectos de mezclas de conjugados del ácido linoléico y diferentes aceites comestibles sobre la composición corporal y regulación de lípidos en ratones, 591

Evaluación del estado nutricional de estudiantes adolescentes de Extremadura basado en medidas antropométricas, 665

Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes con cáncer: comparación entre adultos y adultos mayores, 907

Estado nutricional, perfil lipídico y HOMA-IR en el postransplante hepático, 1154

Análisis nutricional del modelo dietético en alumnos de educación primaria con estado nutricional normal, 1311

Relación del estado nutricio, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis, 1419

Estado nutricional infantil

Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile, 1298

Esteatohepatitis no alcohólica

Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?, 350

Esteatosis hepática

Betaína; un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto, 1366

Estilo de vida

Calidad de la dieta y estilos de vida en estudiantes de Ciencias de la Salud, 153

Perfil sociodemográfico y dietético de 4.471 mujeres en edad fértil que planean un embarazo, 337

Estrés

Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos; revisión sistemática, 960

Estrés fisiológico

Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos; revisión sistemática, 960

Estrés oxidativo

Micronutrientes que influyen en la respuesta inmune en la lepra, 26

La carga glucémica dietética habitual se asocia con factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos, 444

Estudio controlado aleatorizado

Ingesta segura de un suplemento oral que contiene hidratos de carbono y proteínas de suero de leche poco antes de sedación para endoscopia; un ensayo doble ciego y aleatorizado, 681

Estudio de intervención

Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables, 1197

Estudio longitudinal

Índice inflamatorio-nutricional; evaluación del estado nutricional y pronóstico en pacientes con cáncer de tracto gastrointestinal y de pulmón, 629

Estudios de cohortes

Un patrón dietético mixto se asocia con un menor declive en el cambio del peso corporal durante el puerperio en una cohorte de mujeres brasileñas, 519

Estudios prospectivos

Efecto de la diabetes gestacional sobre los indicadores de adiposidad en los primeros 18 años; revisión sistemática, 397

Estudios retrospectivos de cohorte

Efecto de la diabetes gestacional sobre los indicadores de adiposidad en los primeros 18 años; revisión sistemática, 397

Europa

Consumo de alimentos funcionales en Europa; una revisión sistemática, 470

Evaluación

Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida; revisión sistemática, 1250

Evaluación mínima nutricional

Asociación entre desnutrición y depresión en el adulto mayor, 901

Evaluación nutricional

Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos, 146

Estudio de dos variantes de la puntuación de riesgo nutricional "NUTRIC" en pacientes críticos ventilados, 166

Evaluación global subjetiva del estado de nutrición generada por el paciente, albúmina y transferrina en pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía, 420

Extractos de algas

Efectos de extractos de *Undaria pinnatifida*, *Himantalia elongata* y *Porfira umbilicalis* sobre la actividad α -glucosidasa y la difusión de la glucosa *in vitro*, 1434

Factor de necrosis tumoral alfa

Los niveles elevados de proteína C reactiva se asocian a una mayor adiposidad en escolares mexicanos, 531

Factores de riesgo

Factores asociados a la deficiencia de zinc en niños colombianos; resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010; estudio transversal, 832

Prevalencia y factores asociados con sobrepeso y obesidad en los niños menores de cinco años en Alagoas, Noroeste de Brasil; un estudio basado en la población, 1320

Factores de riesgo cardiovascular

Papel del polimorfismo RS 6923761 del receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida, 889

Factores prenatales

Efecto de la desnutrición pre y posnatal sobre componentes del síndrome metabólico sobre etapas posteriores de la vida; revisión sistemática, 997

Facultad

Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una universidad, facultad y personal, de 2004 a 2010, China, 1033

Factores de riesgo

Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables, 1197

Fémur

El consumo de ñame (*dioscorea bulbifera* linn) atenuó la hiperglucemia y la fragilidad ósea en ratas diabéticas, 370

Fenotipo PROP

Relación entre el fenotipo PROP, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la grasa corporal total y el consumo dietario, 173

Fibrinógeno

Ácido úrico sérico puede predecir mayores niveles de proteína C-reactiva en hombres adultos sanos, 935

Fidelidad

Adherencia y fidelidad en el paciente tratado con balón intragástrico, 50

Fisiología intestinal

Mediciones de permeabilidad intestinal; aspectos generales y posibles riesgos, 269

Fístula enterocutánea

Terapia nutricia en fístula enterocutánea; de la base fisiológica al tratamiento individualizado, 37

Fístula gástrica

Fístula gástrica como complicación de gastrostomía percutánea de alimentación; a propósito de tres casos y revisión de la literatura, 460

Fístula intestinal

Terapia nutricia en fístula enterocutánea; de la base fisiológica al tratamiento individualizado, 37

Fitoestrógenos

Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular, 1271

Flexibilidad cognitiva

Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, 500

Fórmula enteral

Características físico-químicas y nutricionales de las dietas enterales caseras, 568

Formulación de medicamentos

Prácticas de preparación de nutrición parenteral neonatal en Portugal; comparación con las recomendaciones españolas, 1372

Fórmulas artificiales

Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes, 969

Fotografías

Eficacia de materiales educativos fotográficos para entrenar a adolescentes con diabetes mellitus con el conteo de carbohidratos, 344

Fuerza

Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario, 894

Fusión pensamiento-forma

Cata de dulces y grasas en pacientes con anorexia nerviosa; el papel de la distorsión cognitiva fusión pensamiento-forma, 1188

Gasto energético

Eficacia de las ecuaciones de predicción para la estimación del gasto energético en una muestra de mujeres brasileñas y españolas con exceso de peso corporal, 513

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Gastrectomía en manga

Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga, 73

Gastrostomía

Zinc sérico en pacientes con disfagia sometidos a gastrostomía endoscópica percutánea para nutrición enteral prolongada, 359

Evaluación global subjetiva del estado de nutrición generada por el paciente, albúmina y transferrina en pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía, 420

Enfermedades neurológicas en pediatría y su transición al experto en nutrición de adultos; ¿cómo hacerlo?, (Supl. 2) 32

Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Gastrostomía endoscópica percutánea

Soporte nutricional del paciente con ictus, (Supl. 2) 57

Gastrostomía percutánea

La gastrostomía percutánea por ultrasonido “push-introducer” es un método válido para acceder al tracto gastrointestinal, 365

GEP

La gastrostomía percutánea por ultrasonido “push-introducer” es un método válido para acceder al tracto gastrointestinal, 365

Un método seguro para “cortar, atar y tirar del hilo” para retirada de sonda mediante gastrostomía endoscópica percutánea en niños con anomalías craneofaciales y estenosis faríngea congénitas, 559

Glucocorticoide

Influencia del cortisol sobre el metabolismo del zinc en mujeres obesas mórbidas, 57

Glucosa

Mejora de la respuesta metabólica después de 16 semanas de dieta con restricción calórica y bajo índice glucémico junto con metformina en sujetos con intolerancia a glucosa, 1081

Gofio

Composición mineral de los distintos tipos de gofio canario; factores que afectan a la presencia de Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Cu y Zn, 687

Gota

Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta, 760

Gráfica

Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina, 1305

Grasa corporal

Correlación entre el porcentaje de grasa determinado mediante la ecuación de Slaughter e impedancia bioeléctrica en niños mexicanos en edad escolar, 88

Comparación de la absorciometría de rayos X de energía dual y dos analizadores de impedancia bioeléctrica para medir el porcentaje de grasa corporal y el índice de masa libre de grasa en un grupo de mujeres jóvenes mexicanas, 1038

Grasas

Contenido de ácidos grasos *trans* en alimentos comercializados en la Comunidad de Madrid (España), 180

Ingesta de grasas *trans*; situación en España, 704

Grupo relacionado con el diagnóstico

Proceso INFORNUT®; mejora de la accesibilidad del paciente hospitalizado desnutrido a su diagnóstico y soporte nutricional; repercusión en indicadores de gestión; dos años de evaluación, 1210

Guardería

Calidad bacteriológica y la seguridad alimentaria en un programa de alimentación escolar brasileño, 80

Guerra Civil española

Trastornos neurológicos relacionados con la malnutrición en la Guerra Civil Española (1936-1939), 712

Guía de práctica clínica como tópico

Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos, 146

Hábitos alimentarios

Perfil sociodemográfico y dietético de 4.471 mujeres en edad fértil que planean un embarazo, 337

La carga glucémica dietética habitual se asocia con factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos, 444

Hábitos de vida

Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes con cáncer: comparación entre adultos y adultos mayores, 907

Hambrunas

Trastornos neurológicos relacionados con la malnutrición en la Guerra Civil Española (1936-1939), 712

Harina

Las mujeres con síndrome metabólico mejoran los parámetros antropométricos y bioquímicos con el consumo de “green banana flour”, 1070

Hemodiálisis

Enfoque clínico de atención nutricional en pacientes con desgaste protéico-energético en hemodiálisis, 735

Hemoglobina glucosilada

Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 922

HGNA

La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática, 771

Hidratación

De la deshidratación a la hiperhidratación; bebidas isotónicas y diuréticas y ayudas hiperhidratantes en el deporte, 21

Respuestas fisiológicas asociadas al género e hidratación durante el spinning, 644

Actividad física, hidratación y salud, 1224

Hidratos de carbono

La carga glucémica dietética habitual se asocia con factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos, 444

Hierro

Efecto de la leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en preescolares mexicanos, 331

Hígado graso no alcohólico

Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?, 350

Hígado graso no alcohólico y fructosa

Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico, 491

Hiperactividad

Lactancia materna y desarrollo cognitivo; valoración de la respuesta a la interferencia mediante el “test de los 5 dígitos”, 852

Hipercolesterolemia

La X de las dislipemias, 953

Hiperglucemia de stress

Soporte nutricional en el paciente neurocrítico, (Supl. 2) 22

Hiperhidratación

De la deshidratación a la hiperhidratación; bebidas isotónicas y diuréticas y ayudas hiperhidratantes en el deporte, 21

Hipersensibilidad

Abordaje de una posible reacción de hipersensibilidad a nutrición parenteral; a propósito de un caso, 695

Hiperuricemia

Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta, 760

Hipomagnesemia

Síndrome de intestino corto causa de hipomagnesemia; importancia de su diagnóstico y tratamiento, 456

Historia de la nutrición

Una visión personal de la nutrición en España, 699

Historia familiar

Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes, 969

Hogar

Prevalencia y determinantes de la doble carga de malnutrición en hogares en la Puna y Quebrada de Humahuaca, Jujuy, Argentina, 322

Homeostasis

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Homocisteína

Síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes de un municipio brasileño, 865

Betaína; un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto, 1366

Hormonas

Efecto de la “dieta de proteína” y el tejido óseo, 140

Hormonas tiroideas

Estado nutricional de yodo y función tiroidea en mujeres en edad reproductiva de Querétaro, México, 204

Hospitalización

Introducción de un método mixto de cribado nutricional (CIPA) en un hospital de tercer nivel, 1149

HPGNA

La dieta hipocalórica rica en proteínas mejora los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (HPGNA), 94

HT-29

Acción anti-proliferativa de silibinina sobre el cáncer adenomatoso de colon humano las células ht-29, 388

Hueso

Adherencia a la dieta mediterránea y salud ósea, 989

Hueso aceituna

Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas, 1388

Humano

Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica, 1262

Tratamientos antibióticos en zootecnología y los efectos inducidos sobre la cadena alimenticia de las especies domésticas y comparativamente sobre la especie humana, 1427

Ictus

Soporte nutricional del paciente con ictus, (Supl. 2) 57

Ileostomía alto débito

Acrodermatitis enteropática en paciente con ileostomía de alto débito, 452

Impedancia bioeléctrica

Correlación entre el porcentaje de grasa determinado mediante la ecuación de Slaughter e impedancia bioeléctrica en niños mexicanos en edad escolar, 88

Los niveles elevados de proteína C reactiva se asocian a una mayor adiposidad en escolares mexicanos, 531

Índice de masa corporal

Correlación entre el porcentaje de grasa determinado mediante la ecuación de Slaughter e impedancia bioeléctrica en niños mexicanos en edad escolar, 88

Relación entre el fenotipo PROP, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la grasa corporal total y el consumo dietario, 173

Derivación biliopancreática y resección simultánea de masa adiposa ulcerada gigante en paciente con Índice de Masa Corporal de 75, 212

Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años, 300

La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática, 771

Precisión del índice de masa corporal, obtenido a partir de datos de peso y altura autoinformados en una muestra infantil española, 829

Los súper obesos se comportan de forma diferente a los pacientes con obesidad simple u obesidad mórbida con respecto a los cambios en la composición corporal tras la cirugía personalizada de derivación gástrica de una única anastomosis (BAGUA), 1013

Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una universidad, facultad y personal, de 2004 a 2010, China, 1033

Trastornos del metabolismo del hígado y el hierro en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1088

Trastornos del metabolismo glicémico y lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1095

Índice glucémico

La dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos, 305

Las mujeres con síndrome metabólico mejoran los parámetros antropométricos y bioquímicos con el consumo de “green banana flour”, 1070

Mejora de la respuesta metabólica después de 16 semanas de dieta con restricción calórica y bajo índice glucémico junto con metformina en sujetos con intolerancia a glucosa, 1081

Índices pronósticos

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropopatía, 785

Infancia

Precisión del índice de masa corporal, obtenido a partir de datos de peso y altura autoinformados en una muestra infantil española, 829

Prevalencia y factores asociados con sobrepeso y obesidad en los niños menores de cinco años en Alagoas, Noroeste de Brasil; un estudio basado en la población, 1320

Inflamación

Estudio de dos variantes de la puntuación de riesgo nutricional “NUTRIC” en pacientes críticos ventilados, 166

Ácido úrico sérico puede predecir mayores niveles de proteína C-reactiva en hombres adultos sanos, 935

Ingesta

Composición mineral de los distintos tipos de gofio canario; factores que afectan a la presencia de Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Cu y Zn, 687

Ingesta de alimentos

Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo nutricional, 427

Ingesta de fructosa

Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico, 491

Ingesta de líquidos

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en niños y adolescentes españoles; estudio transversal, 1163

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en adultos españoles; estudio transversal, 1171

Ingesta de líquidos por adultos mexicanos; un estudio transversal, 1179

Ingestas insuficientes

Adecuación de la ingesta de vitamina K en una muestra representativa de adultos españoles; condicionantes dietéticos, 187

Inicio de la adultez

Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios, 315

Inmigración

Tiempo de residencia y riesgo de trastornos de conducta alimentaria en adolescentes inmigrantes residentes en Madrid; estudio AFINOS, 1047

Inmunidad

Tratamientos antibióticos en zootecnología y los efectos inducidos sobre la cadena alimenticia de las especies domésticas y comparativamente sobre la especie humana, 1427

Insulino resistencia

Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?, 350

Interacciones medicamento-nutriente

Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, (Supl. 2) 47

Intervención

Intervención piloto en nutrición y actividad física para preescolares asistentes a jardines infantiles (JUNJI); resultados primarios y secundarios, 1004

Intervención nutricional

Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo nutricional, 427

Investigadores españoles en nutrición

Una visión personal de la nutrición en España, 699

Isoflavona de soya

Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular, 1271

Kéfir

Evaluación de la toxicidad subcrónica del kéfir por administración oral en ratas Wistar, 1352

Lactancia

Lactancia materna y desarrollo cognitivo; valoración de la respuesta a la interferencia mediante el “test de los 5 dígitos”, 852

Lactancia materna

Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes, 969

Lactobacillus casei shirota

Efecto de lactobacillus casei shirota sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal crónica, 582

Lactulosa

Mediciones de permeabilidad intestinal; aspectos generales y posibles riesgos, 269

Leche fortificada Liconsa

Efecto de la leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en preescolares mexicanos, 331

Legislación argentina

Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional, 1380

Legislación internacional

Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional, 1380

Lepra

Micronutrientes que influyen en la respuesta immune en la lepra, 26

Lesión medular

Paciente con paraplejia y obesidad mórbida; nuevo reto en la cirugía bariátrica, 1447
Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Linaza

La ingesta prolongada de harina de linaza disminuyó el espesor de la aorta y modula algunos factores de riesgo modificables relacionados con la enfermedad cardiovascular en ratas, 376

Lípidos

Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total, 844

Lipoma

Derivación biliopancreática y resección simultánea de masa adiposa ulcerada gigante en paciente con Índice de Masa Corporal de 75, 212

Lipoproteína X

La X de las displipemias, 953

Lipoproteínas

Ácido úrico sérico puede predecir mayores niveles de proteína C-reactiva en hombres adultos sanos, 935

Lipoproteínas de alta densidad

La carga glucémica dietética habitual se asocia con factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos, 444

Literatura de revisión como asunto

Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos, 146

Luteína

Estimación de la ingesta de antioxidantes en pacientes con degeneración macular asociada con la edad; variedad húmeda, 880

Magnesio

Asociación de la deficiencia de magnesio con parámetros antropométricos y clínico-nutricionales en mujeres posmenopáusicas, 658

Malabsorción de fructosa

Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico, 491

Malabsorción de magnesio

Síndrome de intestino corto causa de hipomagnesemia; importancia de su diagnóstico y tratamiento, 456

Malnutrición

Desarrollo de una herramienta de auditorías de control de calidad en nutrición enteral hospitalaria, 102
Estudio de dos variantes de la puntuación de riesgo nutricional "NUTRIC" en pacientes críticos ventilados, 166
Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer, 259
Zinc sérico en pacientes con disfagia sometidos a gastrostomía endoscópica percutánea para nutrición enteral prolongada, 359
Identificación de grupos de personas mayores institucionalizadas con diferente estado nutricional mediante un análisis de conglomerados, 602
Trastornos neurológicos relacionados con la malnutrición en la Guerra Civil Española (1936-1939), 712
Enfoque clínico de atención nutricional en pacientes con desgaste protéico-energético en hemodiálisis, 735

Manitol

Mediciones de permeabilidad intestinal; aspectos generales y posibles riesgos, 269

Marcadores séricos

Índice inflamatorio-nutricional; evaluación del estado nutricional y pronóstico en pacientes con cáncer de tracto gastrointestinal y de pulmón, 629

Margarinas

Ingesta de grasas *trans*; situación en España, 704

Materiales educativos

Eficacia de materiales educativos fotográficos para entrenar a adolescentes con diabetes mellitus con el conteo de carbohidratos, 344

Mediciones antropométricas

Predicción de la masa muscular apendicular esquelética basado en mediciones antropométricas en Adultos Mayores Chilenos, 611

Medio interno

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Menopausia

Asociación de la deficiencia de magnesio con parámetros antropométricos y clínico-nutricionales en mujeres posmenopáusicas, 658

Relación del estado nutricional, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis, 1419

Menús saludables

Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 929

Metabolismo

Trastornos del metabolismo del hígado y el hierro en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1088

Trastornos del metabolismo glicémico y lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1095

Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica, 1262

Metabolismo de glucosa

Efecto de diferentes tipos de proteína en la glicemia postprandial de la segunda comida en individuos de peso normal y normoglicémicos, 553

Metabolismo de lípidos

Efectos de mezclas de conjugados del ácido linoléico y diferentes aceites comestibles sobre la composición corporal y regulación de lípidos en ratones, 591

Metabolismo energético

Cacahuete alto-oleico aumenta la termogénesis inducida por la dieta en hombres con sobrepeso y obesidad, 1024

Metales pesados

Niveles de cadmio y plomo consumidos por pacientes que reciben dietas hospitalarias orales, 196

Metalotioneína

Influencia del cortisol sobre el metabolismo del zinc en mujeres obesas mórbidas, 57

Metformina

Mejora de la respuesta metabólica después de 16 semanas de dieta con restricción calórica y bajo índice glucémico junto con metformina en sujetos con intolerancia a glucosa, 1081

Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos, 1394

Metoclopramida

Efecto de la metoclopramida sobre la tolerancia enteral y la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes neurocríticos, 1345

México

Efecto de la leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en preescolares mexicanos, 331

Ingesta de líquidos por adultos mexicanos; un estudio transversal, 1179

Mezclas de nutrición parenteral

Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional, 1380

Microencapsulación

La dieta hipocalórica junto con mermelada enriquecida con aceite de pescado microencapsulado disminuye la resistencia a la insulina, 1103

Micronutrientes

Factores asociados a la deficiencia de zinc en niños colombianos; resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010; estudio transversal, 832

Minerales

Composición mineral de los distintos tipos de gofio canario; factores que afectan a la presencia de Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Cu y Zn, 687

Modelo dietético

Análisis nutricional del modelo dietético en alumnos de educación primaria con estado nutricional normal, 1311

Morbilidad

Valoración de los factores de riesgo y validez de cuatro tests de cribaje sobre la prevalencia de desnutrición al ingreso hospitalario, 674

Mosto

El mosto de uva tinta como protector frente a las alteraciones agudas de movilidad, ansiedad y comportamiento ingestivo inducidas por rayos x en ratones, 812

Muestra representativa

Adecuación de la ingesta de vitamina K en una muestra representativa de adultos españoles; condicionantes dietéticos, 187

Mujeres en edad reproductiva

Estado nutricional de yodo y función tiroidea en mujeres en edad reproductiva de Querétaro, México, 204

Musa

Las mujeres con síndrome metabólico mejoran los parámetros antropométricos y bioquímicos con el consumo de “green banana flour”, 1070

Neoplasias

Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos, 146

Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer, 259

Neumonía

Efecto de la metoclopramida sobre la tolerancia enteral y la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes neurocríticos, 1345

Neumonía por aspiración

Papel del equipo nutricional en el abordaje de la disfagia, (Supl. 2) 13

Neuropéptidos

La dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos, 305

Neuropsicología

Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, 500

Neurotrauma

Soporte nutricional en el paciente neurocrítico, (Supl. 2) 22

Niños

Factores asociados a la deficiencia de zinc en niños colombianos; resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010; estudio transversal, 832

Contenido nutricional de alimentos y bebidas publicitados en la franja infantil de la televisión colombiana, 858

Síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes de un municipio brasileño, 865

Ingesta de líquidos a partir de bebidas en niños y adolescentes españoles; estudio transversal, 1163

Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas, 1290

Nugent

Despistaje rutinario de Síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida; ¿es realmente necesario?, 1020

Número de dientes

Relación del estado nutricional, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis, 1419

Nutrición

Micronutrientes que influyen en la respuesta inmune en la lepra, 26

Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática, 246

Evaluación del riesgo nutricional de los adolescentes escolarizados en Cantabria, 652

Intervención piloto en nutrición y actividad física para preescolares asistentes a jardines infantiles (JUNJI); resultados primarios y secundarios, 1004

Enfermedades neurológicas en pediatría y su transición al experto en nutrición de adultos; ¿cómo hacerlo?, (Supl. 2) 32

Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, (Supl. 2) 47

Nutrición clínica

Racionalización *versus* racionamiento en la práctica de la nutrición clínica; cuarta lección Jesús Culebras, 3

Nutrición deportiva

Respuestas fisiológicas asociadas al género e hidratación durante el spinning, 644

Nutrición enteral

Desarrollo de una herramienta de auditorías de control de calidad en nutrición enteral hospitalaria, 102

La gastrostomía percutánea por ultrasonido “push-introducer” es un método válido para acceder al tracto gastrointestinal, 365

Fístula gastrocólica como complicación de gastrostomía percutánea de alimentación; a propósito de tres casos y revisión de la literatura, 460

Nutrición enteral en pacientes críticos; ¿su administración debería ser continua o intermitente?, 563

Características físico-químicas y nutricionales de las dietas enterales caseras, 568

Nutrición enteral domiciliaria en España; registro NADYA del año 2011-12, 1339

Prácticas de preparación de nutrición parenteral neonatal en Portugal; comparación con las recomendaciones españolas, 1372

Papel del equipo nutricional en el abordaje de la disfagia, (Supl. 2) 13

Soporte nutricional en el paciente neurocrítico, (Supl. 2) 22

Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, (Supl. 2) 38

Soporte nutricional del paciente con ictus, (Supl. 2) 57

Nutrición enteral exclusiva

PRESENT; prescripción de nutrición enteral en la enfermedad de Crohn pediátrica en España, 537

Nutrición parenteral

Análisis de los parametros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico, 402

Utilización de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 para evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos con nutrición parenteral, 411

Abordaje de una posible reacción de hipersensibilidad a nutrición parenteral; a propósito de un caso, 695

Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total, 844

Nutrición parenteral domiciliaria en España 2011 y 2012; informe del grupo de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria NADYA, 1360

Soporte nutricional en el paciente neurocrítico, (Supl. 2) 22

Nutrición parenteral domiciliaria

Nutrición parenteral domiciliaria; satisfacción de los pacientes y sus cuidadores con la Unidad de Nutrición Clínica y el Servicio de Farmacia, 1123

Nutrición parenteral domiciliaria en España 2011 y 2012; informe del grupo de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria NADYA, 1360

Nutrición prenatal

El papel de la asistencia nutricional prenatal sobre la prevalencia de la ceguera nocturna en adultas embarazadas, 1132

Nutrientes

Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 929

Ñame

El consumo de ñame (*dioscorea bulbifera* linn) atenuó la hiperglucemia y la fragilidad ósea en ratas diabéticas, 370

Obesidad

Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos, 10

Adherencia y fidelidad en el paciente tratado con balón intragástrico, 50

Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga, 73

Equidad y desigualdad nutricional en dos centros escolares de la ciudad de Madrid (España), 128

Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso, 282

¿Obesidad coexiste con la desnutrición? adecuación del consumo de alimentos de los pacientes obesos a las recomendaciones de ingesta dietética de referencia, 292

Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años, 300

La dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos, 305

Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios, 315

Efecto del consumo de té verde o extractos de té verde en el peso y en la composición corporal; revisión sistemática y metaanálisis, 479

Eficacia de las ecuaciones de predicción para la estimación del gasto energético en una muestra de mujeres brasileñas y españolas con exceso de peso corporal, 513

Evolución del peso y de la composición corporal en mujeres con exceso de peso en tratamiento nutricional en ambulatorio, 526

Asociación de la deficiencia de magnesio con parámetros antropométricos y clínico-nutricionales en mujeres posmenopáusicas, 658

La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática, 771

Acciones y problemas maternos para manejar el peso del hijo de acuerdo a la percepción materna del peso y edad del hijo, 822

Precisión del índice de masa corporal, obtenido a partir de datos de peso y altura autoinformados en una muestra infantil española, 829

Síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes de un municipio brasileño, 865

Cacahuete alto-oleico aumenta la termogénesis inducida por la dieta en hombres con sobrepeso y obesidad, 1024

Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una universidad, facultad y personal, de 2004 a 2010, China, 1033

Trastornos del metabolismo del hígado y el hierro en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1088

Trastornos del metabolismo glicémico y lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 ó > 35 antes de bypass gástrico, 1095

La ingesta de sodio puede favorecer el incremento de peso; resultados del estudio FANPE realizado en una muestra representativa de adultos españoles, *1283*

Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas, *1290*

Prevalencia y factores asociados con sobrepeso y obesidad en los niños menores de cinco años en Alagoas, Noroeste de Brasil; un estudio basado en la población, *1320*

Paciente con paraplejía y obesidad mórbida; nuevo reto en la cirugía bariátrica, *1447*

Obesidad infantil

Efecto de la diabetes gestacional sobre los indicadores de adiposidad en los primeros 18 años; revisión sistemática, *397*

Obesidad mórbida

Influencia del cortisol sobre el metabolismo del zinc en mujeres obesas mórbidas, *57*

Valoración de un programa de ejercicio físico estructurado en pacientes con obesidad mórbida pendientes de cirugía bariátrica, *64*

Derivación biliopancreática y resección simultánea de masa adiposa ulcerada gigante en paciente con Índice de Masa Corporal de *75*, *212*

Efecto del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida, *508*

Papel del polimorfismo RS 6923761 del receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida, *889*

Despistaje rutinario de Síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida; ¿es realmente necesario?, *1020*

Osteoporosis

Asociación de la deficiencia de magnesio con parámetros antropométricos y clínico-nutricionales en mujeres posmenopáusicas, *658*

Adherencia a la dieta mediterránea y salud ósea, *989*

Oxidación de sustrato

Cacahuete alto-oleico aumenta la termogénesis inducida por la dieta en hombres con sobrepeso y obesidad, *1024*

Oxitetraciclina

Tratamientos antibióticos en zootecnología y los efectos inducidos sobre la cadena alimenticia de las especies domésticas y comparativamente sobre la especie humana, *1427*

Paciente crítico

Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico, *402*

Parálisis cerebral

El apoyo nutricional intensivo mejora el estado nutricional y la composición corporal en niños gravemente desnutridos con parálisis cerebral, *838*

Enfermedades neurológicas en pediatría y su transición al experto en nutrición de adultos; ¿cómo hacerlo?, (Supl. 2) *32*

Paridad

Perfil sociodemográfico y dietético de 4.471 mujeres en edad fértil que planean un embarazo, *337*

Parkinson

Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, (Supl. 2) *47*

Patrón dietético

Un patrón dietético mixto se asocia con un menor declive en el cambio del peso corporal durante el puerperio en una cohorte de mujeres brasileñas, *519*

Patrones alimentarios

Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba (Argentina), *618*

Pautas dietéticas

Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años, *300*

PEG

Zinc sérico en pacientes con disfagia sometidos a gastrostomía endoscópica percutánea para nutrición enteral prolongada, *359*

Péptidos

Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos, *10*

Proteínas y péptidos de origen vegetal en la reducción de lípidos; potencial nutraceutico, *776*

Percentiles

Evaluación del estado nutricional de estudiantes adolescentes de Extremadura basado en medidas antropométricas, *665*

Percepción de estado de forma física

La percepción del estado de forma física está asociada a la percepción del peso corporal; análisis sociodemográfico en España, *393*

Percepción de peso corporal

La percepción del estado de forma física está asociada a la percepción del peso corporal; análisis sociodemográfico en España, 393

Acciones y problemas maternos para manejar el peso del hijo de acuerdo a la percepción materna del peso y edad del hijo, 822

Pérdida de peso

La dieta hipocalórica rica en proteínas mejora los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (HPGNA), 94

Evolución del peso y de la composición corporal en mujeres con exceso de peso en tratamiento nutricional en ambulatorio, 526

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Perfil lipídico

La ingesta prolongada de harina de linaza disminuyó el espesor de la aorta y modula algunos factores de riesgo modificables relacionados con la enfermedad cardiovascular en ratas, 376

Periodontitis

Relación del estado nutricional, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis, 1419

Permeabilidad intestinal

Mediciones de permeabilidad intestinal; aspectos generales y posibles riesgos, 269

Personalizada

Los súper obesos se comportan de forma diferente a los pacientes con obesidad simple u obesidad mórbida con respecto a los cambios en la composición corporal tras la cirugía personalizada de derivación gástrica de una única anastomosis (BAGUA), 1013

Personas mayores

Identificación de grupos de personas mayores institucionalizadas con diferente estado nutricional mediante un análisis de conglomerados, 602

Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario, 894

Beneficios del entrenamiento de fuerza para la prevención y tratamiento de la sarcopenia, 979

Peso corporal

Acciones y problemas maternos para manejar el peso del hijo de acuerdo a la percepción materna del peso y edad del hijo, 822

Pesticidas

Efecto de la quercetina sobre la lesión hepática inducida por bifenilos policlorados en ratas, 1141

Pez cebra

Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas, 1388

Phlebodium decumanum

Beneficios de la ingesta del *Phlebodium decumanum* sobre el daño muscular al efectuar ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios, 1408

Pirámide para alergias alimentarias

Herramienta de educación nutricional para alérgicos a huevo y proteína de leche de vaca de edad pediátrica®, 1062

Planificación

Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, 500

Pliegues cutáneos

Correlación entre el porcentaje de grasa determinado mediante la ecuación de Slaughter e impedancia bioeléctrica en niños mexicanos en edad escolar, 88

Población argentina

Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina, 1305

Post-quirúrgico

Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico, 402

Preconcepcional

Perfil sociodemográfico y dietético de 4.471 mujeres en edad fértil que planean un embarazo, 337

Preescolares

Intervención piloto en nutrición y actividad física para preescolares asistentes a jardines infantiles (JUNJI); resultados primarios y secundarios, 1004

Prescripción

PRESENT; prescripción de nutrición enteral en la enfermedad de Crohn pediátrica en España, 537

Prestaciones sanitarias

Racionalización *versus* racionamiento en la práctica de la nutrición clínica; cuarta lección Jesús Culebras, 3

Prevalencia

Valoración de los factores de riesgo y validez de cuatro tests de cribaje sobre la prevalencia de desnutrición al ingreso hospitalario, 674

Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012, 1335

Prevención

Actividad física, hidratación y salud, 1224

Prevención de obesidad infantil

Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile, 1298

Probióticos

Efecto de lactobacillus casei shirota sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal crónica, 582

Procedimientos quirúrgicos electivos

La realidad del tiempo de ayuno quirúrgico en la era del protocolo ERAS, 437

Proceso de atención nutricional

Enfoque clínico de atención nutricional en pacientes con desgaste protéico-energético en hemodiálisis, 735

Productos lácteos

Restricción de productos lácteos; una realidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 575

Proliferación

Acción anti-proliferativa de silibinina sobre el cáncer adenomatoso de colon humano las células ht-29, 388

Pronóstico

Introducción de un método mixto de cribado nutricional (CIPA) en un hospital de tercer nivel, 1149

Pronóstico nutricional

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, 785

Proteína C reactiva

Los niveles elevados de proteína C reactiva se asocian a una mayor adiposidad en escolares mexicanos, 531

Ácido úrico sérico puede predecir mayores niveles de proteína C-reativa en hombres adultos sanos, 935

Proteína de suero de leche

Ingesta segura de un suplemento oral que contiene hidratos de carbono y proteínas de suero de leche poco antes de sedación para endoscopia; un ensayo doble ciego y aleatorizado, 681

Proteínas

Proteínas y peptidos de origen vegetal en la reducción de lípidos; potencial nutracéutico, 776

Proteínas alimentarias

Efecto de diferentes tipos de proteína en la glicemia postprandial de la segunda comida en individuos de peso normal y normoglicémicos, 553

Protocolo pérdida peso

Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años, 300

Prueba de esfuerzo

Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas, 1290

Publicidad

Contenido nutricional de alimentos y bebidas publicitados en la franja infantil de la televisión colombiana, 858

Puerperio

Un patrón dietético mixto se asocia con un menor declive en el cambio del peso corporal durante el puerperio en una cohorte de mujeres brasileñas, 519

Quemados

Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica, 1262

Racionalización

Racionalización *versus* racionamiento en la práctica de la nutrición clínica; cuarta lección Jesús Culebras, 3

Racionamiento

Racionalización *versus* racionamiento en la práctica de la nutrición clínica; cuarta lección Jesús Culebras, 3

Radiación ionizante

El mosto de uva tinta como protector frente a las alteraciones agudas de movilidad, ansiedad y comportamiento ingestivo inducidas por rayos x en ratones, 812

Radiación UV-B

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte II; radiación UV-B, 1116

Radiación UV-C

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte I; radiación UV-C, 1109

Radioterapia

La relación entre la concentración de vitamina A y estadificación del cáncer de mama antes y después de la radioterapia, 136

Ratones

La ingesta prolongada de harina de linaza disminuyó el espesor de la aorta y modula algunos factores de riesgo modificables relacionados con la enfermedad cardiovascular en ratas, 376

El mosto de uva tinta como protector frente a las alteraciones agudas de movilidad, ansiedad y comportamiento ingestivo inducidas por rayos x en ratones, 812

Receptor adrenérgico

Asociación de los polimorfismos génicos de los receptores adrenérgicos $\beta 1$ Y $\beta 3$ con la resistencia a la insulina y los perfiles elevados de lípidos relacionados con la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, 1327

Receptor de GLP-1

Papel del polimorfismo RS 6923761 del receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida, 889

Recién nacido

Prácticas de preparación de nutrición parenteral neonatal en Portugal; comparación con las recomendaciones españolas, 1372

Recomendaciones

Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina, 1305

Recomendaciones de ingesta

Ingesta de grasas *trans*; situación en España, 704

Recomendaciones de ingesta dietética

¿Obesidad coexiste con la desnutrición? adecuación del consumo de alimentos de los pacientes obesos a las recomendaciones de ingesta dietética de referencia, 292

Reconocimiento emocional

Procesamiento emocional en pacientes con trastornos de conducta alimentaria adultas vs adolescentes; reconocimiento emocional y teoría de la mente, 941

Recuperación nutricia

El apoyo nutricional intensivo mejora el estado nutricional y la composición corporal en niños gravemente desnutridos con parálisis cerebral, 838

Registros

Nutrición enteral domiciliaria en España; registro NADYA del año 2011-12, 1339

Nutrición parenteral domiciliaria en España 2011 y 2012; informe del grupo de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria NADYA, 1360

Relaciones madre-hijo

Acciones y problemas maternos para manejar el peso del hijo de acuerdo a la percepción materna del peso y edad del hijo, 822

Remodelación ósea

Efecto de la “dieta de proteína” y el tejido óseo, 140

Rendimiento

Cambios en la composición corporal de jugadores de rugby de alta competición durante las fases de una temporada habitual: influencia de la dieta y la carga de ejercicio, 913

Rendimiento cognitivo

Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, 500

Requerimientos nutricionales

Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico, 402

Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica, 1262

Residencias públicas

Identificación de grupos de personas mayores institucionalizadas con diferente estado nutricional mediante un análisis de conglomerados, 602

Residuos

Evaluando la aceptación de alimentos en escolares; registro visual cualitativo frente a análisis de residuos de alimentos, 1054

Resistencia

Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario, 894

Resistencia a la insulina

La dieta hipocalórica junto con mermelada enriquecida con aceite de pescado microencapsulado disminuye la resistencia a la insulina, 1103

Resonancia magnética

Betaína; un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto, *1366*

Respuesta al sabor

Cata de dulces y grasas en pacientes con anorexia nerviosa; el papel de la distorsión cognitiva fusión pensamiento-forma, *1188*

Restricción calórica

Mejora de la respuesta metabólica después de 16 semanas de dieta con restricción calórica y bajo índice glucémico junto con metformina en sujetos con intolerancia a glucosa, *1081*

Resultados

Intervención piloto en nutrición y actividad física para preescolares asistentes a jardines infantiles (JUNJI); resultados primarios y secundarios, *1004*

Resultados clínicos

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, *785*

Retinol

La relación entre la concentración de vitamina A y estadificación del cáncer de mama antes y después de la radioterapia, *136*

Retraso en el crecimiento

Prevalencia y determinantes de la doble carga de malnutrición en hogares en la Puna y Quebrada de Humahuaca, Jujuy, Argentina, *322*

Revisión sistemática

Consumo de alimentos funcionales en Europa; una revisión sistemática, *470*
Efecto de la desnutrición pre y posnatal sobre componentes del síndrome metabólico sobre etapas posteriores de la vida; revisión sistemática, *997*

Riesgo cardiovascular

Efecto del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida, *508*
Ingesta de grasas *trans*; situación en España, *704*

Riesgo nutricional

Evaluación del riesgo nutricional de los adolescentes escolarizados en Cantabria, *652*
La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, *785*

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, *797*

Riesgo sanitario

Adecuación de la ingesta de vitamina K en una muestra representativa de adultos españoles; condicionantes dietéticos, *187*

RS6923761

Papel del polimorfismo RS 6923761 del receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida, *889*

Saliva

Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos; revisión sistemática, *960*

Salud

Contenido de ácidos grasos *trans* en alimentos comercializados en la Comunidad de Madrid (España), *180*
Actividad física, hidratación y salud, *1224*

Salud pública

Niveles de cadmio y plomo consumidos por pacientes que reciben dietas hospitalaria orales, *196*

Sarcopenia

Predicción de la masa muscular apendicular esquelética basado en mediciones antropométricas en Adultos Mayores Chilenos, *611*
Beneficios del entrenamiento de fuerza para la prevención y tratamiento de la sarcopenia, *979*

Satisfacción del paciente

Nutrición parenteral domiciliaria; satisfacción de los pacientes y sus cuidadores con la Unidad de Nutrición Clínica y el Servicio de Farmacia, *1123*

Screening

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y tropatía, *785*

Seguridad

Declaración de Chinchón; decálogo sobre edulcorantes sin y bajos en calorías (ESBC), *719*
Evaluación de la toxicidad subcrónica del kéfir por administración oral en ratas Wistar, *1352*

Seguridad alimentaria

Tecnología de alimentos y evolución en los alimentos de textura modificada; del triturado o el deshidratado a los productos actuales, *465*

Servicio de alimentación

Niveles de cadmio y plomo consumidos por pacientes que reciben dietas hospitalarias orales, *196*
 El menú de textura modificada; valor nutricional, digestibilidad y aportación dentro del menú de hospitales y residencias de mayores, *873*

Set shifting

Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, *500*

Silibinin

Acción anti-proliferativa de silibinina sobre el cáncer adenomatoso de colon humano las células ht-29, *388*

Simbióticos

Uso de suplemento simbiótico en un niño con síndrome del intestino corto; caso clínico, *215*

Síndrome del intestino corto

Uso de suplemento simbiótico en un niño con síndrome del intestino corto; caso clínico, *215*
 Síndrome de intestino corto causa de hipomagnesemia; importancia de su diagnóstico y tratamiento, *456*
 Betaína; un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto, *1366*

Síndrome metabólico

Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio físico sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal, *635*
 Efecto de la desnutrición pre y posnatal sobre componentes del síndrome metabólico sobre etapas posteriores de la vida; revisión sistemática, *997*
 La dieta hipocalórica junto con mermelada enriquecida con aceite de pescado microencapsulado disminuye la resistencia a la insulina, *1103*
 Asociación de los polimorfismos génicos de los receptores adrenérgicos $\beta 1$ Y $\beta 3$ con la resistencia a la insulina y los perfiles elevados de lípidos relacionados con la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, *1327*

Síndrome metabólico X

Síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes de un municipio brasileño, *865*
 Las mujeres con síndrome metabólico mejoran los parámetros antropométricos y bioquímicos con el consumo de “green banana flour”, *1070*

Situaciones carenciales

Trastornos neurológicos relacionados con la malnutrición en la Guerra Civil Española (1936-1939), *712*

Sobrepeso

Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos, *10*
 Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso, *282*
 Efecto del consumo de té verde o extractos de té verde en el peso y en la composición corporal; revisión sistemática y metaanálisis, *479*
 Acciones y problemas maternos para manejar el peso del hijo de acuerdo a la percepción materna del peso y edad del hijo, *822*
 Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una universidad, facultad y personal, de 2004 a 2010, China, *1033*
 La ingesta de sodio puede favorecer el incremento de peso; resultados del estudio FANPE realizado en una muestra representativa de adultos españoles, *1283*
 Prevalencia y factores asociados con sobrepeso y obesidad en los niños menores de cinco años en Alagoas, Noroeste de Brasil; un estudio basado en la población, *1320*

Sodio

La ingesta de sodio puede favorecer el incremento de peso; resultados del estudio FANPE realizado en una muestra representativa de adultos españoles, *1283*

Somatotipo

Adhesión a la dieta mediterránea y relación con los parámetros antropométricos de mujeres jóvenes kayakistas, *121*

SopORTE nutricional

Enfoque clínico de atención nutricional en pacientes con desgaste protéico-energético en hemodiálisis, *735*
 Introducción de un método mixto de cribado nutricional (CIPA) en un hospital de tercer nivel, *1149*

SopORTE nutricional especializado

SopORTE nutricional en el paciente neurocrítico, (Supl. 2) *22*

Sujetos sedentarios

Beneficios de la ingesta del *Phlebodium decumanum* sobre el daño muscular al efectuar ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios, *1408*

Suplementación

Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga, 73

Suplementos dietéticos

Prevalencia de la suplementación y efectos adversos en personas que practican ejercicio físico, 158

Suplementos nutricionales

Papel del equipo nutricional en el abordaje de la disfagia, (Supl. 2) 13

Tablas de composición de alimentos

Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 929

Tasa metabólica basal

Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio físico sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal, 635

Técnica de tirar

Un método seguro para “cortar, atar y tirar del hilo” para retirada de sonda mediante gastrostomía endoscópica percutánea en niños con anomalías craneofaciales y estenosis faríngea congénitas, 559

Tecnología de alimentos

Tecnología de alimentos y evolución en los alimentos de textura modificada; del triturado o el deshidratado a los productos actuales, 465

Tejido adiposo visceral

Poder discriminatorio de los indicadores predictores de adiposidad visceral evaluados mediante tomografía en los adultos y las personas de edad avanzada, 1401

Televisión

Contenido nutricional de alimentos y bebidas publicitados en la franja infantil de la televisión colombiana, 858

Teoría de la mente

Procesamiento emocional en pacientes con trastornos de conducta alimentaria adultas vs adolescentes; reconocimiento emocional y teoría de la mente, 941

Terapia biológica

Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer, 259

Terapia dietética

Terapia nutricia en fístula enterocutánea; de la base fisiológica al tratamiento individualizado, 37

Terapia nutricional

Terapia nutricia en fístula enterocutánea; de la base fisiológica al tratamiento individualizado, 37

Uso de suplemento simbiótico en un niño con síndrome del intestino corto; caso clínico, 215

Utilización de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 para evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos con nutrición parenteral, 411

Test de Stroop

Lactancia materna y desarrollo cognitivo; valoración de la respuesta a la interferencia mediante el “test de los 5 dígitos”, 852

Té verde

Efecto del consumo de té verde o extractos de té verde en el peso y en la composición corporal; revisión sistemática y metaanálisis, 479

Tiempo de residencia

Tiempo de residencia y riesgo de trastornos de conducta alimentaria en adolescentes inmigrantes residentes en Madrid; estudio AFINOS, 1047

Titulaciones ciencias de la salud

Calidad de la dieta y estilos de vida en estudiantes de Ciencias de la Salud, 153

Toma de decisiones

Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, 500

Tomografía computerizada

Poder discriminatorio de los indicadores predictores de adiposidad visceral evaluados mediante tomografía en los adultos y las personas de edad avanzada, 1401

Toxicidad

Evaluación de la toxicidad subcrónica del kéfir por administración oral en ratas Wistar, 1352

Toxicidad hepática

Efecto de la quercetina sobre la lesión hepática inducida por bifenilos policlorados en ratas, 1141

Toxicología

Tratamientos antibióticos en zootecnología y los efectos inducidos sobre la cadena alimenticia de las especies domésticas y comparativamente sobre la especie humana, 1427

Toxinas urémicas

Efecto de lactobacillus casei shirota sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal crónica, 582

Transición

Enfermedades neurológicas en pediatría y su transición al experto en nutrición de adultos; ¿cómo hacerlo?, (Supl. 2) 32

Transición nutricional

Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo; el impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978), 227

Translocación bacteriana

Evaluación de la toxicidad subcrónica del kéfir por administración oral en ratas Wistar, 1352

Trasplante hepático

Estado nutricional, perfil lipídico y HOMA-IR en el postransplante hepático, 1154

Trastornos alimentarios

Tiempo de residencia y riesgo de trastornos de conducta alimentaria en adolescentes inmigrantes residentes en Madrid; estudio AFINOS, 1047

Trastornos de la deglución

El menú de textura modificada; valor nutricional, digestibilidad y aportación dentro del menú de hospitales y residencias de mayores, 873

Trauma craneoencefálico

Soprote nutricional en el paciente neurocrítico, (Supl. 2) 22

Traumatismo craneal

Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, (Supl. 2) 3

Triglicéridos

La carga glucémica dietética habitual se asocia con factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos, 444

Trofismo

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Trofopatía

La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y trofopatía, 785

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Turnera diffusa

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte I; radiación UV-C, 1109

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte II; radiación UV-B, 1116

Ultrasonido

La gastrostomía percutánea por ultrasonido “push-introducer” es un método válido para acceder al tracto gastrointestinal, 365

Universitarios

Calidad de la dieta y estilos de vida en estudiantes de Ciencias de la Salud, 153

Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios, 315

Urea

Efecto de *Lactobacillus casei* shirota sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal crónica, 582

Validación

Comparación de la absorciometría de rayos X de energía dual y dos analizadores de impedancia bioeléctrica para medir el porcentaje de grasa corporal y el índice de masa libre de grasa en un grupo de mujeres jóvenes mexicanas, 1038

Valor nutritivo

Contenido nutricional de alimentos y bebidas publicitados en la franja infantil de la televisión colombiana, 858

Valoración nutricional

Utilización de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 para evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos con nutrición parenteral, 411

Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797

Introducción de un método mixto de cribado nutricional (CIPA) en un hospital de tercer nivel, 1149

Visión personal

Una visión personal de la nutrición en España, 699

Vitamina

Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga, 73

Vitamina C

Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*; parte II; radiación UV-B, 1116

Vitamina D

Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, (Supl. 2) 47

Vitamina K

Adecuación de la ingesta de vitamina K en una muestra representativa de adultos españoles; condicionantes dietéticos, 187

VLCD (very low calorie diet)

Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso, 282

VO₂ máximo

Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas, 1290

Volumen gástrico residual

Ingesta segura de un suplemento oral que contiene hidratos de carbono y proteínas de suero de leche poco antes de sedación para endoscopia; un ensayo doble ciego y aleatorizado, 681

Wistar

El consumo de ñame (*dioscorea bulbifera* linn) atenuó la hiperglucemia y la fragilidad ósea en ratas diabéticas, 370

Yoduria

Estado nutricio de yodo y función tiroidea en mujeres en edad reproductiva de Querétaro, México, 204

Zeaxantina

Estimación de la ingesta de antioxidantes en pacientes con degeneración macular asociada con la edad; variedad húmeda, 880

Zinc

Influencia del cortisol sobre el metabolismo del zinc en mujeres obesas mórbidas, 57

Efecto de la leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en preescolares mexicanos, 331

Zinc sérico en pacientes con disfagia sometidos a gastrostomía endoscópica percutánea para nutrición enteral prolongada, 359

Acrodermatitis enteropática en paciente con ileostomía de alto débito, 452

Factores asociados a la deficiencia de zinc en niños colombianos; resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010; estudio transversal, 832

ÍNDICE GENERAL

VOL. 29. ENERO-FEBRERO 2014. N.º 1

EDITORIAL

- **Treinta y cinco años al frente de Nutrición Hospitalaria, 1**

Jesús M. Culebras y Abelardo García de Lorenzo

ARTÍCULO ESPECIAL

- **Racionalización versus racionamiento en la práctica de la nutrición clínica; cuarta lección Jesús Culebras, 3**

Mercedes Planas Vilà

REVISIONES

- **Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos, 10**

Francisco Herrera Chalé, David Betancour Ancona y Maira Rubi Segura Campos

- **De la deshidratación a la hiperhidratación; bebidas isotónicas y diuréticas y ayudas hiperhidratantes en el deporte, 21**

Aritz Urdampilleta y Saioa Gómez-Zorita

- **Micronutrientes que influyen en la respuesta inmune en la lepra, 26**

Cecília Maria Passos Vázquez, Raquel Simões Mendes Netto, Kiriaque Barra Ferreira Barbosa, Tatiana Rodrigues de Moura, Roque Pacheco de Almeida, Malcolm S. Duthie y Amelia Ribeiro de Jesus

- **Terapia nutricia en fístula enterocutánea; de la base fisiológica al tratamiento individualizado, 37**

Ameyalli Mariana Rodríguez Cano

ORIGINALES

Obesidad

- **Adherencia y fidelidad en el paciente tratado con balón intragástrico, 50**

R. A. Mazure, E. Cancer, M. A. Martínez Olmos, M. L. de Castro, V. Abilés, J. Abilés, I. Bretón, V. Alvarez, N. Pelaez, J. M. Culebras; grupo de trabajo OBESMINVA de la SENPE

- **Influencia del cortisol sobre el metabolismo del zinc en mujeres obesas mórbidas, 57**

Luana Mota Martins, Ana Raquel Soares de Oliveira, Kyria Jayanne Clímaco Cruz, Camila Guedes Borges de Araujo, Francisco Erasmo de Oliveira, Gustavo Santos de Sousa, Nadir do Nascimento Nogueira y Dilina do Nascimento Marreiro

- **Valoración de un programa de ejercicio físico estructurado en pacientes con obesidad mórbida pendientes de cirugía bariátrica, 64**

Laura Sánchez Ortega, Carlos Sánchez Juan y Antonio Alfonso García

- **Déficit de micronutrientes a más de un año postoperatorio de gastrectomía en manga, 73**

Verónica Alvarez, Ada Cuevas, Cristina Olivios, Marens Berry y María Magdalena Farias

Pediatría

- **Calidad bacteriológica y la seguridad alimentaria en un programa de alimentación escolar brasileño, 80**

Samara Nagla Chaves Trindade, Julia Silva Pinheiro, Héllen Gonçalves de Almeida, Keyla Carvalho Pereira y Paulo de Souza Costa Sobrinho

- **Correlación entre el porcentaje de grasa determinado mediante la ecuación de Slaughter e impedancia bioeléctrica en niños mexicanos en edad escolar, 88**

Mariana Orta Duarte, Yunue Flores Ruelas, Fátima López-Alcaraz, Mario del Toro-Equihua y Carmen Alicia Sánchez Ramírez

Síndrome metabólico; Diabetes

- **La dieta hipocalórica rica en proteínas mejora los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatopatía grasa no alcohólica (HPGNA), 94**

Sebastião Mauro Bezerra Duarte, Joel Faintuch, José Tadeu Stefano, Maria Beatriz Sobral de Oliveira, Daniel Ferraz de Campos Mazo, Fabiola Rabelo, Denise Vanni, Monize Aydar Nogueira, Flair José Carrilho y Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira

Nutrición enteral

- **Desarrollo de una herramienta de auditorías de control de calidad en nutrición enteral hospitalaria, 102**

Guilherme Duprat Ceniccola, Wilma Maria Coelho Araújo y Rita Akutsu

Alimentos funcionales

- **Adhesión a la dieta mediterránea y relación con los parámetros antropométricos de mujeres jóvenes kayakistas, 121**

Fernando Alacid, Raquel Vaquero-Cristóbal, Antonio Sánchez-Pato, José María Muyor y Pedro Ángel López-Miñarro

Vitaminas

- **Equidad y desigualdad nutricional en dos centros escolares de la ciudad de Madrid (España), 128**

Adela Martín, Mercedes Cervero, Alicia González Rodríguez, Ana Molinero, M.ª Carmen Magro y Teresa Partearroyo

- **La relación entre la concentración de vitamina A y estadificación del cáncer de mama antes y después de la radioterapia, 136**

Andrea Matos, Carla Nogueira, Carlos Franca, Antônio Carvalho, Sérgio Lannes Vieira, Antônio Penna y Andréa Ramalho

Investigación animal

- **Efecto de la “dieta de proteína” en el tejido óseo, 140**

Zoraide Nascimento da Silva, Vanessa Azevedo de Jesus, Eduardo de Salvo Castro, Carlos Alberto Soares da Costa, Gilson Teles Boaventura y Vilma Blondet de Azeredo

Cáncer

- **Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos, 146**

Diana Patricia Rivera Triana, David Fernando López Daza, Magda Rocío Gamba Rincón y Andrés Leonardo González Rangel

Deporte y ejercicio

- **Calidad de la dieta y estilos de vida en estudiantes de ciencias de la salud, 153**

M. M. Rizo-Baeza, N. G. González-Brauer y E. Cortés

- **Prevalencia de la suplementación y efectos adversos en personas que practican ejercicio físico, 158**

Walkiria Valeriano da Silva, Maria Irene de Andrade Gomes Silva, Luciana Tavares Toscano, Klébya Hellen Dantas de Oliveira, Lavoisiana Mateus de Lacerda y Alexandre Sérgio Silva

Cuidados intensivos

- **Estudio de dos variantes de la puntuación de riesgo nutricional “NUTRIC” en pacientes críticos ventilados, 166**

Dino Moretti, Daniel Horacio Bagilet, Martín Buncuga, Claudio Jesús Settecase, Marta Beatriz Quaglino y Rosana Quintana

Valoración nutricional

- **Relación entre el fenotipo PROP, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la grasa corporal total y el consumo dietario, 173**

Nina del Rocío Martínez-Ruiz, Abraham Wall-Medrano, Jorge Alfonso Jiménez-Castro, José Alberto López-Díaz y Ofelia Angulo-Guerrero

- **Contenido de ácidos grasos *trans* en alimentos comercializados en la Comunidad de Madrid (España), 180**

Santiago Moreno Alcalde, Baltasar Ruiz-Roso, Lourdes Pérez-Olleros y Susana Belmonte Cortés

- **Adecuación de la ingesta de vitamina K En una muestra representativa de adultos españoles; condicionantes dietéticas, 187**

Rosa M. Ortega Anta, Liliana G. González-Rodríguez, Beatriz Navia Lombán y Ana María López-Sobaler

Otros

- **Niveles de cadmio y plomo consumidos por pacientes que reciben dietas hospitalarias orales, 196**

Júlia S. Manzoli de Sá, Isabela C. Fernandes, Daniele C. F. Moreira, Raquel F. Milani, Marcelo A. Morgano y Késia D. Quintaes

- **Estado nutricio en yodo y función tiroidea en mujeres en edad reproductiva de Querétaro, México, 204**

Lorena Méndez-Villa, Juana Elizabeth Elton-Puente, Juan Carlos Solís-S., Eduardo Sampson-Zaldivar, Carlota García-G., Patricia Villalobos, Ana Colarossi, Olga Patricia García, Ludivina Robles-Osorio y Pablo García-Solís

CASOS CLÍNICOS

- **Derivación biliopancreática y resección simultánea de masa adiposa ulcerada gigante en paciente con índice de masa corporal de 75, 212**
Mario Rodríguez López, David Pacheco, Marta Gonzalo, Rosalía Velasco, Sara Mambrilla, Martín Bailón, Ramón Campillo, Ruth Martínez, Enrique Asensio, José Ignacio Blanco, Baltasar Pérez-Saborido y Daniel de Luis
- **Uso de suplemento simbiótico en un niño con síndrome del intestino corto; caso clínico, 215**
Rosana Tumas, Patrica Zamberlan y Ary Lopes Cardoso

CARTAS AL DIRECTOR

- **Deficiencias de micronutrientes posterior a cirugía bariátrica, 221**
Gilberto Fabián Hurtado-Torres y Rosa Laura Sandoval-Munro
- **Beneficios de la gastrectomía vertical laparoscópica en pacientes obesos con colitis ulcerosa, 223**
Jorge de Tomás, Rocío Franco, Mauricio Burneo y José María Monturiol

OTROS

- **LISTA DE REVISORES DE ORIGINALES EN 2013, 225**
- **INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO EN NUTR HOSP EN 2013, 226**

VOL. 29. MARZO-ABRIL 2014. N.º 2

ARTÍCULO ESPECIAL

- **Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo: el impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978), 227**
Eva M^a Trescastro-López, M^a Eugenia Galiana-Sánchez, Pamela Pereyra-Zamora, Joaquín Moncho Vassallo, Andreu Nolasco y Josep Bernabeu-Mestre

REVISIONES

- **Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión, 237**
Leticia González Cernadas, Beatriz Rodríguez-Romero y Lidia Carballo-Costa

- **Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática, 246**

Magaly Aceves-Martins

- **Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer, 259**
Sara Alonso Castellanos, María Soto Céliz, Judith Alonso Galarreta, Ana del Riego Valledor y Alberto Miján de la Torre

- **Mediciones de permeabilidad intestinal: aspectos generales y posibles riesgos, 269**

Tatiana Fiche Salles Teixeira, Ana Paula Boroni Moreira, Nilian Carla Silva Souza, Rafael Frias y Maria do Carmo Gouveia Peluzio

ORIGINALES**Obesidad**

- **Resultados del estudio PROMESA I; Eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método Prono-Kal® en el tratamiento del exceso de peso, 282**

Amparo Martínez-Riquelme, Ignacio Sajoux y Joan Fondevila

- **¿Obesidad coexiste con la desnutrición? Adecuación del consumo de alimentos de los pacientes obesos a las recomendaciones de ingesta dietética de referencia, 292**

Jaqueline Driemeyer Correia Horvath, Mariana Laitano Dias de Castro, Natália Kops, Natasha Kruger Malinoski y Rogério Friedman

- **Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años, 300**

Miguel Carnero Gregorio, Paula Álvarez Freire, Alberto Molares Vila, Myrian Álvarez González, Oscar Carnero Gregorio, José Ramón Arias Álvarez, Miguel Angel Blach Italiani, Carlos Villaverde Taboada y Luisa Fernanda Pérez Méndez

- **La dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos, 305**

Bárbara Dal Molin Netto, Deborah Cristina Landi Masquio, Raquel Munhoz da Silveira Campos, Priscila de Lima Sanches, Flavia Campos Corgosinho, Lian Tock, Lila Missae Oyama, Marco Túlio de Mello, Sergio Tufik, Ana Raimunda Dâmas

- **Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios, 315**

Claudia Elena González Sandoval, Yolanda Díaz Burke, Adriana Patricia Mendizabal-Ruiz, Eunice Medina Díaz y José Alejandro Morales

Pediatría

- **Prevalencia y determinantes de la doble carga de malnutrición en hogares en la Puna y Quebrada de Humahuaca, Jujuy, Argentina, 322**

M. N. Bassett, D. Romaguera, M. A. Gimenez, M. O. Lobo y N. C. Samman

- **Efecto de la leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en prescolares mexicanos, 331**

María Isabel Grijalva-Haro, Elsa Yolanda Charvarria, Elizabeth Artalejo, Amparo Nieblas, José Antonio Ponce y Alma E. Robles-Sardin

- **Perfil sociodemográfico y dietético de 4.471 mujeres en edad fértil que planean un embarazo, 337**

Marta Cuervo, Leticia Goni, Susana Santiago, Itziar Zazpe, Aquilino García y J. Alfredo Martínez

- **Eficacia de materiales educativos fotográficos para entrenar a adolescentes con diabetes mellitus con el conteo de carbohidratos, 344**

Adriana Servilha Gandolfo, Débora Vasconcelos Bastos, Bruna Abreu Jabur Makluf, Lenyca de Cassya Lopes Neri, Roberta Diaz Savoldelli, Thais Della Manna, Durval Damiani y Alexandre Archanjo Ferraro

- **Esteatosis hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?, 350**

Carolina Loureiro, Alejandro Martínez-Aguayo, Carmen Campino, Cristián Carvajal, Carlos Eduardo Fardella y Hernán García

Nutrición enteral

- **Zinc sérico en pacientes con disfagia sometidos a gastrostomía endoscópica percutánea para nutrición enteral prolongada, 359**

Carla Adriana Santos, Jorge Fonseca, José Brito, Tânia Fernandes, Luísa Gonçalves y António Sousa Guerreiro

- **La gastrostomía percutánea por ultrasonido “push-introducer” es un método válido para acceder al tracto gastrointestinal, 365**

Stanislaw Klek, Adam Hermanowicz, Jerzy Salowka, Tomasz Cegielný, Konrad Matysiak, Michael Chourdakis y Piotr Szybinski

Alimentos funcionales

- **El consumo de ñame (*Dioscorea bulbifera* Linn) atenuó la hiperglucemia y la fragilidad ósea en ratas diabéticas, 370**

Thaís de Salgado Rêgo, Louise da Silva Ash, Letícia Pessoa, Márcia Barreto da Silva Feijó, Juliana Leite, Aline de Sousa dos Santos, Carlos Alberto Soares da Costa y Gilson Teles Boaventura

Investigación animal

- **La ingesta prolongada de harina de linaza disminuyó el espesor de la aorta y modula algunos factores de riesgo modificables relacionados con la enfermedad cardiovascular en ratas, 376**

Ludmila Ferreira Medeiros de França Cardozo, Gabriela Câmara Vicente, Livia Hipólito Cardozo Brant, Denise Mafra, Maurício Alves Chagas y Gilson Teles Boaventura

Ancianos

- **Utilidad del enriquecimiento de la dieta sobre la ingesta energética y protéica en pacientes ancianos en riesgo de desnutrición dados de alta a domicilio, 382**

Joan Trabal, Sonia Hervas, Maria Forga, Pere Leyes y Andreu Farran-Codina

Cáncer

- **Acción anti-proliferativa de silibinina sobre el cáncer adenomatoso de colon humano las células HT-29, 388**

Reyhan Akhtar, Mohd. Ali, Safrunnisa Mahmood y Sankar Nath Sanyal

Deporte y ejercicio

- **La percepción del estado de forma física está asociada a la percepción del peso corporal; análisis sociodemográfico en España, 393**

Carlos M^a Tejero-González

Diabetes

- **Efecto de la diabetes gestacional sobre los indicadores de adiposidad en los primeros 18 años; revisión sistemática, 397**

Arturo Jiménez Cruz, Armando Ortega Cisneros y Montserrat Bacardí Gascón

Intensivos

- **Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico, 402**

M^a Carmen Herrero Domínguez-Berrueta, Ana María Martín de Rosales Cabrera y Montserrat Pérez Encinas

Valoración nutricional

- **Utilización de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 para evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos con nutrición parenteral, 411**

M. B. Badia-Tahull, S. Cobo-Sacristán, E. Leiva-Badosa, M. E. Miquel-Zurita, N. Méndez-Cabaleiro, R. Jódar-Masanés y J. Llop-Talaverón

- **Evaluación global subjetiva del estado de nutrición generada por el paciente, albúmina y transferrina en pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía, 420**

Marta Alexandra Correia Pereira, Carla Adriana Santos, José Almeida Brito y Jorge Fonseca

- **Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo Nutricional, 427**

Susana Montoya Montoya y Nora Elena Munera Garcia

Otros

- **La realidad del tiempo de ayuno quirúrgico en la era del protocolo ERAS, 437**

Talita Cestonaro, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Rubia Daniela Thieme, João Neto Cardoso y Antônio Carlos Ligoeki Campo

- **La carga glucémica dietética habitual se asocia con factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos, 444**

Paula G. Cocate, Antônio J. Natali, Alessandro de Oliveira, Helen Hermana M. Hermsdorff, Maria do Carmo G. Peluzio, Giana Z. Longo, Jéssica M. Buthers, Eliziária C. dos Santos, Leandro L. de Oliveira y Rita de Cássia G. Alfenas

CASOS CLÍNICOS

- **Acrodermatitis enteropática en paciente con ileostomía de alto débito, 452**

Sonia Junquera Bañares, Eugenio Oria Mundín y José Ignacio Botella-Carretero

- **Síndrome de intestino corto causa de hipomagnesemia, importancia de su diagnóstico y tratamiento, 456**

F. B. García, I. Sanchez, F. Arrieta, A. Calañas, J. I. Botella-Carretero, I. Zamarron y C. Vázquez

- **Fístula gastrocólica como complicación de gastrostomía percutánea de alimentación, a propósito de tres casos y revisión de la literatura, 460**

Ignacio Jiménez Varo, Noelia Gros Herguido, Juana Parejo Campos, Dolores Tatay Domínguez, José Luis Pereira Cunill, Pilar Serrano Aguayo, María Socas Macías y Pedro Pablo García-Luna

VOL. 29. MAYO-JUNIO 2014. N.º 3**ARTÍCULO ESPECIAL**

- **Tecnología de alimentos y evolución en los alimentos de textura modificada; del triturado o el deshidratado a los productos actuales, 465**

Cristina Velasco y Pilar García-Peris

REVISIONES

- **Consumo de alimentos funcionales en Europa; una revisión sistemática, 470**

Asli E. Özen, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons y Josep A. Tur

- **Efecto del consumo de té verde o extractos de té verde en el peso y en la composición corporal; revisión sistemática y metaanálisis, 479**

Eduard Baladia, Julio Basulto, María Manera, Rodrigo Martínez y David Calber

- **Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico, 491**

María Jesús Riveros, Alejandra Parada y Paulina Pettinelli

- **Funciones ejecutivas en la anorexia nerviosa, 500**
- Ignacio Jáuregui-Lobera*

ORIGINALES

Obesidad

- **Efecto del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida, 508**

I. Mateo Gavira, F. J. Vilchez López, M. Cayón Blanco, A. García Valero, L. Escobar Jiménez, M. A. Mayo Ossorio, J. M. Pacheco García, J. M. Vázquez Gallego y M. Aguilar Diosdado

- **Eficacia de las ecuaciones de predicción para la estimación del gasto energético en una muestra de mujeres brasileñas y españolas con exceso de peso corporal, 513**

Eliane Lopes Rosado, Roberta Santiago de Brito, Josefina Bressan y José Alfredo Martínez Hernández

- **Un patrón dietético mixto se asocia con un menor declive en el cambio del peso corporal durante el puerperio en una cohorte de mujeres brasileñas, 519**

Maria Beatriz Trindade de Castro, Rosely Sichieri, Flávia dos Santos Barbosa Brito, Sileia Nascimento y Gilberto Kac

- **Evolución del peso y de la composición corporal en mujeres con exceso de peso en tratamiento nutricional en ambulatorio, 526**

Flavia Gonçalves Micali, Camila Cremonesi Japur, Fernanda Rodrigues de Oliveira Penaforte y Rosa Wanda Diez-Garcia

Pediatría

- **Los niveles elevados de proteína c reactiva se asocian a una mayor adiposidad en escolares mexicanos, 531**

Fátima López-Alcaraz, Mario del Toro-Equihua, Mariana Orta-Duarte, Yunue Flores-Ruelas y Carmen Alicia Sánchez-Ramírez

- **PRESENT; prescripción de nutrición enteral en la enfermedad de Crohn pediátrica en España, 537**

Victor Manuel Navas-López, Javier Martín-de-Carpi, Oscar Segarra, José Ignacio García-Burriel, Juan José Díaz-Martín, Alejandro Rodríguez, Enrique Medina, Mercedes Juste; on behalf of the PRESENT Working Group of SEGHP (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica)

Síndrome metabólico; Diabetes

- **Control glucémico y perfil lipídico de niños y adolescentes sometidos a dos tratamientos dietéticos distintos para la diabetes mellitus tipo 1, 547**

Haline Dalsgaard, Cláudia Saunders, Patricia de C. Padilha, Jorge Luiz Luescher, Renata Szundy Berardo y Elizabeth Accioly

- **Efecto de diferentes tipos de proteína en la glicemia postprandial de la segunda comida en individuos de peso normal y normoglicémicos, 553**

Winder Tadeu Silva Ton, Crislaine das Graças de Almeida, Leandro de Moraes Cardoso, Yasana Marvila Girondoli, Patrícia Feliciano Pereira, Josiane Keila Viana Gomes Schitini, Flávia Galvão Cândido, Priscila Marques Arbex y Rita de Cássia Gonçalves Alfenas

Nutrición enteral

- **Un método seguro para “cortar, atar y tirar del hilo” para retirada de sonda mediante gastrostomía endoscópica percutánea en niños con anomalías craneofaciales y estenosis faríngea congénitas, 559**

Adam Hermanowicz, Ewa Matuszczak, Katarzyna Kondej-Muszynska, Marta Komarowska, Wojciech Debek y Stanislaw Klek

- **Nutrición enteral en pacientes críticos; ¿su administración debería ser continua o intermitente?, 563**

Viviane Maeve Tavares de Araujo, Paulo César Gomes y Cervantes Caporossi

- **Características físico-químicas y nutricionales de las dietas enterales caseras, 568**

Luna Rezende Machado de Sousa, Sila Mary Rodrigues Ferreira y Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker

Alimentos funcionales

- **Restricción de productos lácteos; una realidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, 575**

Mirella Brasil Lopes, Raquel Rocha, André Castro Lyra, Vanessa Rosa Oliveira, Fernanda Gomes Coqueiro, Naiade Silveira Almeida, Sandra Santos Valois y Genoile Oliveira Santana

- **Efecto de *Lactobacillus casei shirota* sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal crónica**, 582

Paola Vanessa Miranda Alatríste, Roció Urbina Arronte, Cristóbal Obet Gómez Espinosa y María de los Ángeles Espinosa Cuevas

Investigación animal

- **Efectos de mezclas de conjugados del ácido linoléico y diferentes aceites comestibles sobre la composición corporal y regulación de lípidos en ratones**, 591

María Victoria Scalerandi, Marcela Aida González, Juliana Saín, Ana Clara Fariña y Claudio Adrián Bernal

Ancianos

- **Identificación de grupos de personas mayores institucionalizados con diferente estado nutricional mediante un análisis de conglomerados**, 602

María José López-Contreras, María Ángeles López, Manuel Canteras, María Emilia Candela, Salvador Zamora y Francisca Pérez-Llamas

- **Predicción de la masa muscular apendicular esquelética basado en mediciones antropométricas en adultos mayores chilenos**, 611

Lydia Lera, Cecilia Albala, Bárbara Ángel, Hugo Sánchez, Yaisy Picrin, María José Hormazabal y Andrea Quiero

Cáncer

- **Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba, Argentina**, 618

Sonia Alejandra Pou, Camila Niclis, Laura Rosana Aballay, Natalia Tumas, María Dolores Román, Sonia Edith Muñoz, Julia Becaria Coquet y María del Pilar Díaz

- **Índice inflamatorio-nutricional; evaluación del estadio nutricional y pronóstico en pacientes con cáncer de tracto gastrointestinal y de pulmón**, 629

Carla Alberici Pastore, Silvana Paiva Orlandi y María Cristina González

Deporte y ejercicio

- **Efecto de dos dietas hipocalóricas y su combinación con ejercicio físico sobre la tasa metabólica basal y la composición corporal**, 635

Noelia Bonfanti, Joan Marcelo Fernández, Francisco Gómez-Delgado y Francisco Pérez-Jiménez

- **Respuestas fisiológicas asociadas al género e hidratación durante el spinning**, 644

Arnulfo Ramos-Jiménez, Rosa Patricia Hernández-Torres, Abraham Wall-Medrano, Patricia Victoria Torres-Durán, Marco Antonio Juárez-Oropeza, María Vitoria y Rafael Villalobos-Molina

Valoración nutricional

- **Evaluación del riesgo nutricional de los adolescentes escolarizados en Cantabria**, 652

P. M. Rufino Rivas, O. Antolín Guerra, I. Casuso Ruiz, C. Mico Díaz, T. Amigo Lanza, M. J. Noriega Borge, A. Santamaría Pablos, S. Sobaler Castañeda, P. Jaen Canser, M. Carrasco Martínez, R. Salcines Medrano, L. A. Rivero Benito y C. Redondo Figuero

- **Asociación de la deficiencia de magnesio con parámetros antropométricos y clínico-nutricionales en mujeres posmenopáusicas**, 658

Beatriz López-González, Jorge Molina-López, Daniela Ioana Florea, Bartolomé Quintero-Osso, Antonio Pérez de la Cruz y Elena M.ª Plannells del Pozo

- **Evaluación del estado nutricional de estudiantes adolescentes de extremadura basado en medidas antropométricas**, 665

Jacinta Fernández Cabrera, Emilio Aranda Medina, María de Guía Córdoba Ramos, Alejandro Hernández León, José Antonio Rodríguez Bernabé y Francisco Pérez-Nevado

- **Valoración de los factores de riesgo y validez de cuatro tests de cribaje sobre la prevalencia de desnutrición al ingreso hospitalario**, 674

Josefina Olivares, Luisa Ayala, Jordi Salas-Salvadó, M.ª José Muñoz, Antoni Gamundi, Lorea Martínez-Indart y Lluís Masmiquel

Otros

- **Ingesta segura de un suplemento oral que contiene hidratos de carbono y proteínas de suero de leche poco antes de sedación para endoscopia; un ensayo doble ciego y aleatorizado, 681**

José Eduardo de Aguiar-Nascimento, Cervantes Caporossi, José Sebastião Metelo, Guilherme Henrique Tanajura, Mariana Canevari-de-Oliveira y Rodrigo da Cunha Costa

- **Composición mineral de los distintos tipos de gofio canario; factores que afectan a la presencia de Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Cu y Zn, 687**
J. M. Caballero, R. L. Tejera, A. Caballero, C. Rubio, D. González-Weller A. J. Gutiérrez y A. Hardisson

CASOS CLÍNICOS

- **Abordaje de una posible reacción de hipersensibilidad a nutrición parenteral; a propósito de un caso, 695**

Elián Sánchez Acera, José Javier Arenas Villafraña, Jimena Abilés y Vicente Faus Felipe

VOL. 29. JULIO-AGOSTO 2014. N.º 4

ARTÍCULO ESPECIAL

- **Una visión personal de la nutrición en España, 699**

Salvador Zamora

- **Ingesta de grasas *trans*; situación en España, 704**
Pilar Riobó e Irene Bretón; en nombre de la Federación Española de Sociedades Científicas de Alimentación, Nutrición y Dietética (FESNAD)

- **Trastornos neurológicos relacionados con la malnutrición en la Guerra Civil española (1936-1939), 712**

Jesús M. Culebras

- **Declaración de Chinchón; decálogo sobre edulcorantes sin y bajos en calorías (ESBC), 719**

Lluís Serra-Majem, Pilar Riobó Serván, Susana Belmonte Cortés, Arturo Anadón Navarro, Javier Aranceta Bartrina, Eladia Franco Vargas, Reina García-Closas, Carmen Gómez-Candela, Elvira Herrero Sancho, Carlo La Vecchia, M.ª Luisa López Díaz-Ufano, Gregorio Varela-Moreiras, Jesús Vázquez Castro, Lour-

des Ribas-Barba, Francisca Alcaraz-Cebrián, Pedro Pablo García-Luna, Mercedes González-Gomis, Marcela González-Gross, Susana Granada de la Orden, Ana María López-Sobaler, José Manuel Moreno Villares, Rosa María Ortega Anta, Carmen Pérez-Rodrigo, Isabel Polanco Allué y Rafael Urrialde de Andrés

REVISIONES

- **Enfoque clínico de atención nutricional en pacientes con desgaste proteico-energético en hemodiálisis, 735**

Mar Ruperto, Francisco J. Sánchez-Muniz y Guillermina Barril

- **Menú de textura modificada y su utilidad en pacientes con situaciones de riesgo nutricional, 751**

Daniel A. de Luis, Rocío Aller y Olatz Izaola

- **Hiperuricemia y gota; el papel de la dieta, 760**
Bonifacio Álvarez-Lario y José Luis Alonso-Valdivielso

- **La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico: revisión sistemática, 771**

Arturo Jiménez-Cruz, Luis Mario Gómez-Miranda, Glenda Díaz Ramírez, Nuris Yohana Carvalí Meza y Montserrat Bacardí-Gascón

- **Proteínas y péptidos de origen vegetal en la reducción de lípidos; potencial nutraceutico, 776**

Jorge Carlos Ruiz Ruiz, David Abram Bentacur Ancona y Maira Rubi Segura Campos

- **La desnutrición clínica en 2014; patogenia, detección precoz y consecuencias; desnutrición y trofopatía, 785**

José Ignacio de Ulibarri Pérez

- **Cribado nutricional; control de la desnutrición clínica con parámetros analíticos, 797**

José Ignacio de Ulibarri Pérez, Guillermo Fernández, Francisco Rodríguez Salvanés y Ana María Díaz López

- **El mosto de uva tinta como protector frente a las alteraciones agudas de movilidad, ansiedad y comportamiento ingestivo inducidas por rayos X en ratones, 812**

Félix A. A. Soares, Cristiane L. Dalla Corte, Edson R. Andrade, Raquel Marina, Paquita González y Juan P. Barrio

ORIGINALES**Obesidad**

- **Acciones y problemas maternos para manejar el peso del hijo de acuerdo a la percepción materna del peso y edad del hijo**, 822
Yolanda Flores-Peña, Velia M. Cárdenas-Villareal, Perla M. Trejo-Ortiz, Hermelinda Ávila-Alpirez, Alicia Ugarte-Esquivel y Josefina Gallegos-Martínez

Pediatría

- **Precisión del índice de masa corporal, obtenido a partir de datos de peso y altura autoinformados en una muestra infantil española**, 829
José I. Baile y María J. González-Calderón
- **Factores asociados a la deficiencia de zinc en niños colombianos; resultados de la encuesta nacional de salud 2010; estudio transversal**, 832
Javier Martínez-Torres y Robinson Ramírez-Vélez
- **El apoyo nutricional intensivo mejora el estado nutricional y la composición corporal en niños gravemente desnutridos con parálisis cerebral**, 838
Andrea A. García-Contreras, Edgar M. Vázquez-Garibay, Enrique Romero-Velarde, Ana Isabel Ibarra-Gutiérrez, Rogelio Troyo-Sanromán y Imelda E. Sandoval-Montes
- **Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total**, 844
Adriana Giraldo Villa, Catherine Henao Roldan, Fanny García Loboguerrero, María Isabel Martínez Volkmar, Mónica María Contreras Ramírez y Patricia Ruiz Navas
- **Lactancia materna y desarrollo cognitivo; valoración de la respuesta a la interferencia mediante el “test de los 5 dígitos”**, 852
Juan Manuel Pérez Ruiz, M.ª Concepción Iribar Ibabe, José María Peinado Herreros, M.ª Teresa Miranda León y Cristina Campoy Folgoso
- **Contenido nutricional de alimentos y bebidas publicitados en la franja infantil de la televisión colombiana**, 858
Diana Margarita Mejía-Díaz, Isabel Cristina Carmona-Garcés, Paula Andrea Giraldo-López y Laura González-Zapata

Síndrome metabólico; Diabetes

- **Síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes de un municipio brasileño**, 865
Jacqueline Costa Dias Pitangueira, Luciana Rodrigues Silva, Mónica Leila Portela de Santana, María da Conceição Monteiro da Silva, Priscila Ribas de Farias Costa, Vânia D’Almeida y Ana Marlúcia de Oliveira Assis

Alimentos funcionales

- **El menú de textura modificada; valor nutricional, digestibilidad y aportación dentro del menú de hospitales y residencias de mayores**, 873
José Antonio Irlés Rocamora y Pedro P. García-Luna
- **Estimación de la Ingesta de antioxidantes en pacientes con degeneración macular asociada con la edad; variedad húmeda**, 880
María del Mar Bibiloni, María Elisa Zapata, Juan A. Aragón, Antoni Pons, José Luis Olea y Josep A. Tur

Investigación animal

- **Papel del polimorfismo rs 6923761 DEL receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida**, 889
Daniel Antonio de Luis, David Pacheco, Rocío Aller, Olatz Izaola y Rosario Bachiller

Ancianos

- **Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario**, 894
Alberto Muñoz-Arribas, Sara Vila-Maldonado, Raquel Pedrero-Chamizo, Luis Espino, Narcís Gusi, Gerardo Villa, Marcela González-Gross, José Antonio Casajús, Ignacio Ara y Alba Gómez-Cabello
- **Asociación entre desnutrición y depresión en el adulto mayor**, 901
Elizabeth Pérez Cruz, Diana Cecilia Lizárraga Sánchez y María del Rosario Martínez Esteves

Cáncer

- **Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes con cáncer; comparación entre adultos y adultos mayores, 907**
Henyse Gomes Valente da Silva, Camila Fonseca de Andrade y Annie Seixas Bello Moreira

Deporte y ejercicio

- **Cambios en la composición corporal de jugadores de rugby de alta competición durante las fases de una temporada habitual; influencia de la dieta y la carga de ejercicio, 913**
M. García, J. M. Martínez-Moreno, A. Reyes-Ortiz, L. Suárez Moreno-Arrones, A. García y M. Garciacaballero
- **Elevada prevalencia de inactividad física en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 del sur de España, 922**
José Vicente Gutiérrez Manzanedo, Florentino Carral San Laureano, Gloria García Domínguez, Carmen Ayala Ortega, Soledad Jiménez Carmona y Manuel Aguilar Diosdado

Valoración nutricional

- **Herramientas para la calibración de menús y cálculo de la composición nutricional de los alimentos; validez y variabilidad, 929**
Ismael San Mauro Martín y B. Hernández Rodríguez

Otros

- **Ácido úrico sérico puede predecir mayores niveles de proteína C-reactiva en hombres adultos sanos, 935**
Fernanda de Carvalho Vidigal, Lina Enriqueta Frandsen Paez de Lima Rosado, Gilberto Paixão Rosado, Rita de Cassia Lanes Ribeiro y Sylvia do Carmo Castro Franceschini
- **Procesamiento emocional en pacientes con trastornos de conducta alimentaria adultas vs adolescentes; reconocimiento emocional y teoría de la mente, 941**
Rosa Calvo Sagardoy, Luis Tomás Gallego Morales, Gloria Solórzano Ostolaza, Soledad Kassem García, Carmen Morales Martínez, Rosana Codesal Julián y Ascensión Blanco Fernández

CASOS CLÍNICOS

- **La X de las dislipemias, 953**
María Merino Viveros, Belén Vega Piñero, Fernando Gil Ares, M.ª Guadalupe Guijarro de Armas, July Maribel Montaña y Cristina Navea Aguilera

VOL. 29. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2014. N.º 5

EDITORIAL

- **Bienvenida al nuevo gestor de contenidos de Nutrición Hospitalaria, 957**
Jesús M. Culebras y Abelardo García de Lorenzo

REVISIONES

- **Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos; revisión sistemática, 960**
M. J. Aguilar Cordero, A. M. Sánchez López, N. Mur Villar, I. García García, M. A. Rodríguez López, A. Ortegón Piñero y E. Cortes Castell
- **Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes, 969**
Karla Amada Bascuñán Gamboa y Magdalena Araya Quezada
- **Beneficios del entrenamiento de fuerza para la prevención y tratamiento de la sarcopenia, 979**
Carlos J. Padilla Colón, Pilar Sánchez Collado y María José Cuevas
- **Adherencia a la dieta mediterránea y salud ósea, 989**
Antonio Romero Pérez y Ana Rivas Velasco
- **Efecto de la desnutrición pre y posnatal sobre componentes del síndrome metabólico sobre etapas posteriores de la vida; revisión sistemática, 997**
Montserrat Bacardí Gascón, Elsa Jiménez Morán, Ernestina Santillana Marín y Arturo Jiménez Cruz

ORIGINALES

Obesidad

- **Intervención piloto en nutrición y actividad física para preescolares asistentes a jardines infantiles (JUNJI); resultados primarios y secundarios, 1004**
Gabriela Salazar, Fabian Vasquez, Fernando Concha, María del Pilar Rodríguez, María del Rocio Berlanga, Juanita Rojas, Alvaro Muñoz y Margarita Andrade

- **Los súper obesos se comportan de forma diferente a los pacientes con obesidad simple u obesidad mórbida con respecto a los cambios en la composición corporal tras la cirugía personalizada de derivación gástrica de una única anastomosis (BAGUA), 1013**
M. Garcíacaballero, A. Reyes-Ortiz, M. García, J. M. Martínez-Moreno y J.A. Toval
- **Despistaje rutinario de síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida: ¿Es realmente necesario?, 1020**
María Rosa Alhambra Expósito, Carmen Tenorio Jiménez, María José Molina Puerta, Gregorio Manzano García, Inmaculada Prior Sánchez, Concepción Muñoz Jiménez y María Ángeles Gálvez Moreno
- **Cacahuete alto-oleico aumenta la termogénesis inducida por la dieta en hombres son sobrepeso y obesidad, 1024**
Raquel Duarte Moreira Alves, Ana Paula Boroni Moreira, Viviane Silva Macedo, Neuza Maria Brunoro Costa, Rita de Cássia Gonçalves Alfenas y Josefina Bressan
- **Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una universidad, facultad y personal, de 2004 a 2010, China, 1033**
Lianping He, Xiaohua Ren, Yifan Qian, Yuelong Jin, Yan Chen, Daoxia Guo y Yingshui Yao
- **Comparación de la absorciometría de rayos X de energía dual y dos analizadores de impedancia bioeléctrica para medir el porcentaje de grasa corporal y el índice de masa libre de grasa en un grupo de mujeres jóvenes mexicanas, 1038**
Maria del Consuelo Velazquez-Alva, Maria Esther Irigoyen-Camacho, Raquel Huerta-Huerta y Jaime Delgadillo-Velazquez

Pediatría

- **Tiempo de residencia y riesgo de trastornos de conducta alimentaria en adolescentes inmigrantes residentes en Madrid; estudio AFINOS, 1047**
Laura Esteban-Gonzalo, Oscar L. Veiga, Sonia Gómez-Martínez, Ana María Veses, Enrique Regidor, David Martínez, Ascensión Marcos y María Elisa Calle
- **Evaluando la aceptación de alimentos en escolares: registro visual cualitativo frente a análisis de residuos de alimentos, 1054**
Alejandra Rodríguez-Tadeo, Begoña Patiño Villena, María Jesús Periago Caston, Gaspar Ros Berrueto y Eduardo González Martínez-Lacuesta
- **Herramienta de educación nutricional para alérgicos a huevo y proteína de leche de vaca de edad pediátrica, 1062**
Ismael San Mauro Martín

Síndrome metabólico

- **Las mujeres con síndrome metabólico mejoran los parámetros antropométricos y bioquímicos con el consumo de “green banana flour”, 1070**
Sandra Tavares da Silva, Carolina Araújo dos Santos, Yassana Marvila Girondoli, Luiza Mello de Azeredo, Luís Fernando de Sousa Moraes, Josiane Keila Viana Gomes Schitini, Mario Flávio C. de Lima, Raquel Cristina Lopes Assis Coelho y Josefina Bressan
- **Mejora de la respuesta metabólica después de 16 semanas de dieta con restricción calórica y bajo índice glucémico junto con metformina en sujetos con intolerancia a glucosa, 1081**
Teresa Helena Macedo da Costa, Fábio Vinícius Pires da Silva, Caio Eduardo Gonçalves Reis y Luiz Augusto Casulari
- **Trastornos del metabolismo del hígado y el hierro en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 o > 35 antes de bypass gástrico, 1088**
Manuel Garcíacaballero, Alexander Reyes-Ortiz, José Manuel Martínez-Moreno and José Antonio Toval-Mata
- **Trastornos del metabolismo glicémico y lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos con IMC < 35 o > 35 antes de bypass gástrico, 1095**
Manuel Garcíacaballero, Alexander Reyes-Ortiz, José Manuel Martínez-Moreno y José Antonio Toval-Mata
- **La dieta hipocalórica junto con mermelada enriquecida con aceite de pescado microencapsulado disminuye la resistencia a la insulina, 1103**
Anna Paula Soares de Oliveira Carvalho, Sofia Kimi Uehara, José Firmino Nogueira Netto y Glorimar Rosa

Alimentos funcionales

- **Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*. Parte I: radiación UV-C, 1109**

Lluvia de Abril Alexandra Soriano-Melgar, Lilia Alcaraz-Meléndez, Lía C. Méndez-Rodríguez, María Esther Puente, Fernando Rivera-Cabrera y Tania Zenteno-Savín

- **Respuesta antioxidante en damiana (*Turnera diffusa* Willd) expuesta a radiación ultravioleta (UV) artificial en un modelo *in vitro*. Parte II: radiación UV-B, 1116**

Lluvia de Abril Alexandra Soriano-Melgar, Lilia Alcaraz-Meléndez, Lía C. Méndez-Rodríguez, María Esther Puente, Fernando Rivera-Cabrera y Tania Zenteno-Savín

Nutrición parenteral

- **Nutrición parenteral domiciliaria: satisfacción de los pacientes y sus cuidadores con la Unidad de Nutrición Clínica y el Servicio de Farmacia, 1123**

Paula Arrabal Durán, Rosa María Romero Jiménez, Cristina Cuerda Compes, Miguel Cambor Álvarez, Irene Bretón Lesmes, Ana de Lorenzo Pinto, Silvia Buendía Bravo, Laura Frías Soriano, Pilar García Peris y María Sanjurjo Sáez

Vitaminas

- **El papel de la asistencia nutricional prenatal sobre la prevalencia de la ceguera nocturna en adultas embarazadas, 1132**

Paulo Augusto Ribeiro Neves, Andrea Ramalho, Patricia de Carvalho Padilha y Cláudia Saunders

Investigación animal

- **Efecto de la quercetina sobre la lesión hepática inducida por bifenilos policlorados en ratas, 1141**

Cléia Rocha de Oliveira, Juliana Ceolin, Renata Rocha de Oliveira, Elizângela Gonçalves Schemitt, Josieli Raskopf Colares, Liliane de Freitas Bauermann, Ijoni Hilda Costabeber, Maria Isabel Morgan-Martins, José L. Mauriz, Juliana da Silva, Juliana Moysés Reyes y Norma Possa Marroni

Valoración nutricional

- **Introducción de un método mixto de cribado nutricional (CIPA) en un hospital de tercer nivel, 1149**

José Pablo Suárez Llanos, Néstor Benítez Brito, José Gregorio Oliva García, Francisca Pereyra-García Castro, María Alicia López Frías, Alberto García Hernández, Belarmina Díaz Sirgo e Ignacio Llorente Gómez de Segura

- **Estado nutricional, perfil lipídico y HOMA-IR en el postransplante hepático, 1154**

Vanessa da Silva Alves, Roberta Hack Mendes y Cleber Dario Pinto Krueh

Otros

- **Ingesta de líquidos a partir de bebidas en niños y adolescentes españoles: estudio transversal, 1163**

Juan Miguel Fenández-Alvira, Iris Iglesia, Cíntia Ferreira-Pêgo, Nancy Babio, Jordi Salas-Salvadó y Luis A. Moreno

- **Ingesta de líquidos a partir de bebidas en adultos españoles: estudio transversal, 1171**

Cíntia Ferreira-Pêgo, Nancy Babio, Juan Miguel Fenández-Alvira, Iris Iglesia, Luis A. Moreno y Jordi Salas-Salvadó

- **Ingesta de líquidos por adultos mexicanos: un estudio transversal, 1179**

Homero Martinez

- **Cata de dulces y grasas en pacientes con anorexia nerviosa; el papel de la distorsión cognitiva fusión pensamiento-forma, 1188**

José Manuel Monje Moreno, Leticia Álvarez Amor, Inmaculada Ruiz-Prieto, Patricia Bolaños-Ríos y Ignacio Jáuregui-Lobera

VOL. 29. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2014. N.º 6

ARTÍCULO ESPECIAL

- **Alimentos cárnicos funcionales: desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables, 1197**

Begoña Olmedilla-Alonso y Francisco Jiménez-Colmenero

- **Proceso INFORNUT®; mejora de la accesibilidad del paciente hospitalizado desnutrido a su diagnóstico y soporte nutricional; repercusión en indicadores de gestión; dos años de evaluación, 1210**

Juan Luis Villalobos Gámez, Cristina González Pérez, José Manuel García-Almeida, Alfonso

Martínez Reina, José del Río Mata, Efrén Márquez Fernández, Rosalía Rioja Vázquez, Joaquín Barranco Pérez, Alfredo Enguix Armada, Luis Miguel Rodríguez García, Olga Bernal Losada, Diego Osorio Fernández, Alfredo Mínguez Mañanes, Carlos Lara Ramos, Laila Dani, Antonio Vallejo Báez, Jesús Martínez Martín, José Manuel Fernández Ovies, Francisco Javier Tinahones Madueño y Joaquín Fernández-Crehuet Navajas

- **Actividad física, hidratación y salud, 1224**
Ascensión Marcos, Pedro Manonelles, Nieves Palacios, Julia Wärnberg, José A. Casajús, Margarita Pérez, Susana Aznar, Pedro J. Benito, David Martínez-Gomez, Francisco B. Ortega, Eduardo Ortega y Rafael Urrialde

REVISIONES

- **Anemia por deficiencia de hierro en adolescentes; una revisión de la literatura, 1240**
Romilda Castro de Andrade Cairo, Luciana Rodrigues Silva, Nadya Carneiro Bustani y Cibele Dantas Ferreira Marques
- **Descripción del acelerómetro como método para valorar la actividad física en los diferentes periodos de la vida; revisión sistemática, 1250**
M. J. Aguilar Cordero, A. M. Sánchez López, R. Guisado Barrilao, R. Rodríguez Blanque, J. Noack Segovia y M. D. Pozo Cano
- **Estimación del gasto energético en el paciente quemado mediante la utilización de ecuaciones predictivas; revisión bibliográfica, 1262**
Teresa Núñez-Villaveirán, Manuel Sánchez, Pablo Millán, José Ramón Martínez-Méndez, Carmen Iglesias, César Casado-Pérez y Abelardo García-de-Lorenzo
- **Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular, 1271**
Natalia González Cañete y Samuel Durán Agüero

ORIGINALES

Obesidad

- **La ingesta de sodio puede favorecer el incremento de peso; resultados del estudio FANPE realizado en una muestra representativa de adultos españoles, 1283**
Beatriz Navia, Aránzazu Aparicio, José Miguel Perea, Napoleon Pérez-Farinós, Carmen Villar-Villalba, Estefanía Labrado y Rosa María Ortega

- **Entrenamiento cardiovascular en la juventud; asociación con obesidad y anomalías metabólicas, 1290**

Jaime Guixeres, Pau Redon, Javier Saiz, Julio Álvarez, María Isabel Torró, Laura Cantero y Empar Lurbe

- **Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile, 1298**

Fernando Vio, Judith Salinas, Edith Montenegro Carmen Gloria González y Lydia Lera

- **Gráfica alimentaria para la población bariátrica argentina, 1305**

Laura Fantelli Pateiro, N. Pampillón, M. Coqueugniot, P. De Rosa, C. Pagano, C. Reynoso, C. De Pizzol, C. Iturralde, S. Podestá y C. Penutto

Pediatría

- **Análisis nutricional del modelo dietético en alumnos de educación primaria con estado nutricional normal, 1311**

Beatriz Durá-Gúrpide y Teodoro Durá-Travé

- **Prevalencia y factores asociados con sobrepeso y obesidad en los niños menores de cinco años en Alagoas, noroeste de Brasil; un estudio basado en la población, 1320**

Marcella de Arruda Moreira, Poliana Coelho Cabral, Haroldo da Silva Ferreira y Pedro Israel Cabral de Lira

Síndrome metabólico

- **Asociación de los polimorfismos génicos de los receptores adrenérgicos $\beta 1$ y $\beta 3$ con la resistencia a la insulina y los perfiles elevados de lípidos relacionados con la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, 1327**

Ana I. Burguete-García, Gabriela A. Martínez-Nava, Adán Valladares-Salgado, V. H. Bermúdez, Bárbara Estrada-Velasco, Niels Wachter, Jesús Peralta-Romero, Jaime Garcia-Mena, Esteban Parra y Miguel Cruz

- **Efecto de la edad sobre la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus en España entre 2001 y 2012, 1335**

Eladio Jiménez Mejías, María C. Olvera Porcel, Carmen Amezcua Prieto, Rocío Olmedo-Requena, Virginia Martínez Ruiz y José Juan Jiménez Moleón

Nutrición enteral

- **Nutrición enteral domiciliaria en España; registro NADYA del año 2011-12, 1339**

Carmina Wanden-Berghe, P. Matía Martín, L. M. Luengo Pérez, C. Cuerda Compes, R. Burgos Peláez, J. Álvarez Hernández, A. Calleja Fernández, A. Pérez de la Cruz, C. Gómez Candela, P. Leyes García, L. Laborda González, M. A. Martínez Olmos, C. Campos Martín, J. P. Suárez Llanos, M. A. Penacho Lázaro, M. Gonzalo Marín, J. Salas Salvadó, J. A. Irlés Rocamora, B. Cánovas Gaillemín, M. C. Carrero Caballero, J. M. Moreno Villares, C. Garde Orbaiz, N. Miserachs Aranda, M. D. Del Olmo García, A. Apezetxea Celaya, S. Mauri; Grupo NADYA-SENPE

- **Efecto de la metoclopramida sobre la tolerancia enteral y la neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes neurocríticos, 1345**

Jose Acosta-Escribano, Susana Almanza López, Lidia Plumed Martín, Miguel Angel García Martínez y Nuria Tajadura Manjarín

Alimentos funcionales

- **Evaluación de la toxicidad subcrónica del Kéfir por administración oral en ratas Wistar, 1352**

Damiana Diniz Rosa, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Tania Pérez Bueno, Ernesto Vega Cañizares, Lilian Sánchez Miranda, Betty Mancebo Dorbigny, Dainé Chong Dubí, Ivette Espinosa Castaño, Łukasz M. Grześkowiak y Célia Lucia de Luces Fortes Ferreira

Nutrición parenteral

- **Nutrición Parenteral Domiciliaria en España 2011 y 2012: informe del grupo de nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria NADYA, 1360**

Carmina Wanden-Berghe, J. M. Moreno Villarés, C. Cuerda Compés, C. Carrero, R. Burgos, C. Gómez Candela, N. Virgili Casas, C. Martínez Faedo, J. Alvarez, E. A. Sánchez Martos, P. Matía Martín, A. Zugasti, G. Oliveira, L. M. Luengo, C. Campos Martín, T. Martín Folgueras, M. A. Penacho Lázaro, J. L. Pereira, C. Garde Orbaiz, A. Pérez de la Cruz, A. Apezetxea, O. Sánchez-Vilar, M. C. Gil Martínez, C. Martínez Costa, D. De Luis, L. Laborda, C. Joaquin Ortiz, J. P. Suárez Llanos, P. Leyes García y M. A. Ponce González

- **Betaína; un agente potencial para el tratamiento de la hepatopatía asociada con el síndrome del intestino corto, 1366**

Guilherme Teixeira de Araújo

- **Prácticas de preparación de nutrición parenteral neonatal en Portugal; Comparación con las recomendaciones españolas, 1372**

Andrea Neves, Luís Pereira-da-Silva y Fernando Fernandez-Llimos

- **Contenido de aluminio en componentes individuales utilizados para preparar mezclas de nutrición parenteral en Argentina, y su comparación con la legislación internacional, 1380**

A. M. Menéndez, S. S. Farías, R. Servant, Y. Morisio, Y. Misischia, S. Simon, A. R. Weisstaub y M. L. Pita Martín de Portela

Investigación animal

- **Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas, 1388**

C. Veciana Galindo, E. Cortés Castell, L. Torro Montell, E. Sirvent Segura, M. M. Rizo Baeza y V. Gil Guillén

Ancianos

- **Déficit de vitamina b12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos, 1394**

Hugo Sánchez, Dominique Masferrer, Lydia Lera, Estrella Arancibia, Bárbara Ángel y Cecilia Albala

- **Poder discriminatorio de los indicadores predictores de adiposidad visceral evaluados mediante tomografía en los adultos y las personas de edad avanzada, 1401**

Anna Karla Carneiro Roriz, Luiz Carlos Santana Passos, Carolina Cunha de Oliveira, Michaela Eickemberg, Pricilia de Almeida Moreira y Lilian Ramos Sampaio

Deporte y ejercicio

- **Beneficios de la ingesta del *Phlebodium decumanum* sobre el daño muscular al efectuar ejercicio físico intenso en sujetos sedentarios, 1408**

M. C. Vargas Corzo, M. J. Aguilar Cordero, C. de Teresa Galván, D. Segura Millán, M. T. Miranda León, G. Castillo Rueda y R. Guisado Barrilao

Valoración nutricional

- **Relación del estado nutricional, densidad mineral ósea tanto corporal como mandibular, pérdida dentaria y riesgo de fractura (FRAX), en mujeres pre y postmenopáusicas con periodontitis, 1419**
M.ª de los Angeles Aguilera-Barreiro, Karla Fabiola Dávalos-Vázquez, Carolina Jiménez-Méndez, Daniel Jiménez-Mendoza, Luis Ángel Olivarez-Padrón y Mario Enrique Rodríguez-García

Otros

- **Tratamientos antibióticos en zootecnología y los efectos inducidos sobre la cadena alimenticia de las especies domésticas y comparativamente sobre la especie humana, 1427**
M. D. Beniamino Palmieri, Alessandro Di Cerbo y Carmen Laurino
- **Efectos de extractos de *Undaria pinnatifida*, *Himantalia elongata* y *Porfira umbilicalis* sobre la actividad α -glucosidasa y la difusión de la glucosa *in vitro*, 1434**
Adriana R. Schultz Moreira, Alba Garcimartín, Sara Bastida, Antonio Jiménez-Escrig, Pilar Rupérez, Brian D. Green, Eamon Rafferty, Francisco J. Sánchez-Muniz y Juana Benedí

CASOS CLÍNICOS

- **Paciente con paraplejía y obesidad mórbida; nuevo reto en la cirugía bariátrica, 1447**
Noelia Gros Herguido, José Luis Pereira Cunill, Antonio Barranco Moreno, María Socas Macías, Salvador Morales-Conde y Pedro Pablo García-Luna

ÍNDICE ANUAL, 1451

VOL. 29. SUPLEMENTO 1. MAYO 2014

**29 CONGRESO NACIONAL
MURCIA 2014
15-17 Mayo**

**ÁREA TEMÁTICA:
ENFERMERÍA/DIETÉTICA**

- **O5. Impacto económico asociado a la desnutrición en paciente anciano, 3**
Lorena Rentero Redondo, Carles Iniesta Navalón, Celia García Molina, Carmen Caballero Requejo, Abel Trujillano Ruiz, Carmen Sánchez Álvarez

- **P1. El riesgo de desnutrición como factor predictivo de discapacidad en personas adultas mayores, 3**
Pilar Jürschik Giménez, Teresa Botigué Satorra, Carmen Nuin Orrio
- **P2. Factores asociados al riesgo de desnutrición según las escalas MNA-SF, DETERMINE y MUST en personas mayores de la comunidad, 4**
Teresa Botigué, Pilar Jürschik, Carmen Nuin
- **P3. Cuantificación de los compartimientos graso y magro mediante diferentes técnicas, 4**
Juan Miguel Tristán Fernández, Gabriela Lobo Támer, Antonio Pérez de la Cruz, Ana María Trigo Fonta
- **P4. Relación entre el estado cognitivo y el estado nutricional en una población de edad avanzada que vive en la comunidad, 5**
Carmen Nuin, Pilar Jürschik, Teresa Botigué
- **P5. Indicadores de calidad de un circuito de atención nutricional a los pacientes oncológicos sometidos a radioterapia, 5**
Laia Fontané Francia, Montserrat Villatoro Moreno, Josefa Dengra Domingo, Paula Pérez Villaverde, Alejandra Parri Bonet, David Benaiques Boix, Juana Antonia Flores le Roux, María José Carrera Santaliestra
- **P6. Percepción del dolor en niños, su impacto en las actividades cotidianas y en el estado nutricional, 6**
Gabriela Lobo Tamer, María Isabel Romero, Ana Pérez Aragón, Miguel Ángel López Casado
- **P7. Prevalencia de desnutrición en pacientes ingresados en área de convalecencia (AC) del parque Sanitario Sant Joan de Déu, centro sanitario del área metropolitana de Barcelona, 7**
Gemma Simats Oriol, Cristina Romagosa Vives de la Cortada, Jessica Martínez Rodríguez, Gabriel Gil Lujan, Anna Capella Llovera, Lourdes Castro Perez, Luis Costa Escola, Gabriela Monroy Rodríguez Gerardo Saenz de Navarrete Rivera
- **P8. Implantación hospitalaria de un sistema de control nutricional (CONUT): perfil clínico de los pacientes con riesgo de desnutrición moderada-severa y soporte nutricional aplicado, 7**
Socorro Leyva Martínez, Lucía Vera Pacheco, Marta Chamorro Fernández, Susana Belda Rustarazo, Amalia González Jiménez, Ana Martín Leyva, Mª Luisa Fernández Soto

- **P9. Relación entre el Índice estimado de calidad de la dieta KIDMED y ciertos hábitos de vida en estudiantes de la Universidad de Murcia (Lorca), 8**
Jose Antonio Latorre, Manuel Martínez-Bebía, Alejandro López-Moro, Noelia Méndez, M^aInmaculada Munuera, Fatima Olea-Serrano, M^a Antonia Murcia-Tomás, Miguel Mariscal-Arcas
- **P10. Perfil clínico de las interconsultas hospitalarias dirigidas a la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética: Valoración y soporte nutricional aplicado, 9**
Ana Martín Leyva, Lucía Vera Pacheco, M^a Socorro Leyva Martínez, Carmen Yeste Doblas, M^a Luisa Fernández Soto
- **P11. Estudio de la vitamina D en gestantes, 9**
Amparo Segura Galindo, Ana María Fernández Alonso, Carlos De Gorospe Pérez Jauregui, Virginia Sebastián Ibáñez, Francisco Javier Del Cañizo Gómez
- **P12. Implementación de una dieta específicamente diseñada para el paciente geriátrico ingresado en un hospital de tercer nivel, 10**
Victoria Avilés Parra, Marta Comas, Hegoi Seguro Gurrutxaga, Mari Pau Magaña, Concepcion Vazques, Núria García Barrasa, Ana Sancho Gómez, Jose Antonio López Gómez Neus Castillejos Rosa Burgos Peláez
- **P13. Adecuación entre necesidades y aporte energético-proteico en pacientes edéntulos, 10**
Silvia Martín Sanchis, Beatriz León de Zayas, Katherine García Malpartida, Andrea Micó García, Matilde Rubio Almanza, Pedro Moral Moral, Rosa Cámara Gómez, Roser Querol Ripoll Antonia Pérez Lázaro Juan Francisco Merino Torres
- **P14. Estudio descriptivo: Gastrostomias Endoscópicas Percutáneas (PEG), 11**
Ana María Fernández Alonso, Amparo Segura Galindo, Virginia Sebastian, Francisco Javier del Cañizo Gómez
- **P15. Análisis del impacto de la desnutrición en la evolución del paciente ingresado en un hospital de tercer nivel. Doce años después, 11**
Rosa Burgos Peláez, Marta Comas Martínez, Hegoi Seguro Gurrutxaga, Victoria Avilés Parra, Gemma Simats Oriol, Ana Sancho Gómez, Carolina Puiggros Llop, Guillermo Cardenas Lagranja Belén Sarto Guerri Cleofé Pérez-Portavella Maristany
- **P16. Análisis del grado de satisfacción alimentario percibido por los pacientes en un hospital de tercer nivel, 12**
Néstor Benítez Brito, Eva María Herrera Rodríguez, Francisca María Pereyra-García Castro, José Gregorio Oliva García, Gustavo Leyva González
- **P17. Valoración del cumplimiento de los requerimientos calóricos programados en pacientes con nutrición enteral por sonda, 12**
Amelia Espallargas Nuñez, Coral Sauret Santasusana, Belen Pons Pons, Josefa Ramirez Vaca, Roser Trallero Casañas
- **P18. Resultados preliminares de la implementación del Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad en un hospital terciario, 13**
Miriam Moriana Hernández, Ana Artero Fullana1, Ester Núñez Savall, María de las Heras Muñoz, Juncal Martínez Ibáñez, Miguel Civera Andrés, José Francisco Martínez Valls, Juan Francisco Ascaso Gimilio
- **P19. Grado de cumplimiento de la suplementación oral prescrita en un servicio de oncología radioterápica, 14**
Eduardo Sánchez Sánchez, Elisabeth Ariza Cabrera, Francisco Martín Estrada, Maria Josefa Muñoz Guerrero, Juan Antonio Biedma Fernández
- **P20. Variabilidad en el manejo de la nutrición parenteral pediátrica en hospitales nacionales, 14**
Maria Rosa Cantudo Cuenca, David Blázquez Martínez, Maria Dolores Cantudo Cuenca, Diego Mena Carmona, Beatriz Bonaga, Rocío Gázquez Pérez, Maria Dolores Alvarado Fernández, Nuria Labrador Andújar Lucia Yunquera Romero Maria Dolores Toscano Guzmán
- **P21. Ingesta dietética en un grupo de pacientes oncológicos en tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa y del mTor, 15**
Maria Luisa Carrascal Fabian, Isabel Higuera Pulgar, Cristina Velasco Gimeno, Almudena Ribed Sánchez, Rosa M^a Romero Jiménez, Cynthia González Antigüedad, Cristina Cuerda Compés, Miguel Cambor Álvarez Irene Bretón Lesmes Pilar García Peris

- **P22. Correlación entra la talla medida y calculada con fórmula estandarizada, 15**
Andrea Micó García, Katherine García Malpartida, Beatriz León de Zayas, María Argente Pla, Silvia Martín Sanchis, Agustín Ramos Prol, Iván Moreno Muñoz, Susana Tenés Rodrigo Vicente Campos Alborg Juan Francisco Merino Torres
 - **P23. Intervención grupal en pacientes candidatos a cirugía bariátrica, 16**
Ana María Cayuela García, Javier Rodríguez Tello, M^a del Mar García López, M^a Ángeles Rubio Gambín, Amelia Chica Marchal, María Henar García Launar, Rocío Gutierrez Cívicos, Raquel Ballesteros Pérez Laura Sánchez Cánovas María Isabel Pedreño Belchí
 - **P24. Prevalencia de malnutrición en pacientes en hemodiálisis crónica de una unidad de hemodiálisis, 17**
Mari Sol Fernández Olea, Juan Carlos González, Ramón Roca Tey, Omar Ibrik, Rosa Samon, Amparo Roda Safont, Jordi Viladons
 - **P25. Preparación del marcaje de alimentos en estudios de vaciamiento gástrico en Medicina Nuclear, 17**
Francisco Martín Estrada, Eduardo Sánchez Sánchez, Elisabeth Ariza Cabrera, Juan Antonio Biedma Fernández
 - **P26. Mejora de la seguridad y de la calidad de la alimentación hospitalaria, 17**
Ángel Caracuel García, Gabriel Oliveira Fuster, Rosa Roque Navarrete, Montserrat Gonzalo, María José Tapia,
 - **P26. Integración del método de exploración clínica volumen-viscosidad en los cuidados enfermeros para la detección de la disfagia orofaríngea, 18**
Rosa Ana Ashbaugh Enguidanos, Virginia Teresa Rodríguez Campuzano, Rosario Garriga Ortiz, Julia Alvarez Hernandez
 - **P28. Evolución del estado nutricional de los pacientes con cáncer de esófago sometidos a tratamiento quirúrgico, 19**
Montse Villatoro Moreno, Laia Fontané Francia, Laura Mañe Serra, Alejandra Parri Bonet, Cristina Alvarez Urturi, Manuel Pera Roman, Antonio Mas Lorenzo, Juana Flores Le Roux M^a Jose Carrera Santaliestra
 - **P29. Estado nutricional de adultos mayores institucionalizados en Extremadura, 19**
Luisa Muñoz Salvador, Ana Pérez Muñoz, Pamela Alvarez Trencó
 - **P30. Evolución de pacientes oncológicos e intervención nutricional realizada en la Unidad de Día de Oncología, 20**
María Jesús Sánchez Duque, Estefanía Jiménez Licera, Mariola Méndez Muros, María del Pilar Benito del Valle Galindo, José Antonio Irles Rocamora
 - **P31. Nutrition Day 2013: resultados de una unidad de nutrición, 20**
María González Rodríguez, Eva Gómez Vázquez, María del Pilar Cao Sánchez, Soraya Ferreiro Fariña, Miguel Ángel Martínez Olmos, Maria José Rodriguez Iglesias
- ÁREA TEMÁTICA:
EPIDEMIOLOGÍA Y GESTIÓN
DE NUTRICIÓN**
- **O3. Impacto de la implementación de una estrategia de prevención multidisciplinar en la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter de Nutrición Parenteral (BRC-NP) en el Hospital, 21**
Rosa Burgos Peláez, Dolores Rodríguez-Pardo, Pilar Sabin, Inma Albero, Pilar Lalueza, Teresa Rodríguez, Agueda Pérez, Hego Segurola Dolors Planas Benito Almirante
 - **O4. Impacto de la codificación de desnutrición y procedimientos de soporte en el índice de complejidad, estancia y tasas. Dos años de evaluación, 21**
Juan Luis Villalobos Gámez, Alfonso Martínez Reina, Laila Dani Ben Abdel-lah, José del Río Mata, Carlos Lara Ramos, Cristina González Pérez, Rosalía Rioja Vázquez, Joaquín Barranco Pérez, Francisco Tinahones Madueño, José Manuel García Almeida
 - **O6. Prevalencia de reingreso en pacientes con disfagia confirmada por el Método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad, 22**
Ester Núñez Savall, Ana Artero Fullana, Miriam Moriana Hernández, María de las Heras Muñoz, Miguel Civera Andrés, José Francisco Martínez Valls, Juan Francisco Ascaso Gimilio

- **P32. NutritionDay en España 2012. Somos distintos al resto de Europa?, 23**
Carolina Puiggròs Llop, Belen Sarto Guerri, Guillermo Cardenas Lagranja, José A. Lopez Gomez, Lluïsa Chicharro Serrano, Ana Sancho, Miguel Giribés, Hegoi Seguro Rosa Burgos Peláez
- **P33. Estudio de las condiciones higiénico-sanitarias de platos preparados en servicios de restauración hospitalaria, 23**
Ángel Caracuel García, Gabriel Oliveira Fuster, Antonio Valero Díaz, Rosa Roque Navarrete
- **P34. Gestión de alérgenos alimentarios y frecuencia de enfermos alérgicos a alimentos en un servicio de restauración hospitalaria, 24**
Ángel Caracuel García, Gabriel Oliveira Fuster, Antonio Valero Díaz, Rosa Roque Navarrete
- **P35. Los determinantes sociales de la salud en la población infantil-juvenil inmigrante: su influencia en el estado nutricional, 25**
Kamila Cheikh Moussa, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe
- **P36. Estado nutricional al ingreso en centros residenciales y sociosanitarios SARquavitae: perfil de usuarios y variables clínicas relevantes, 25**
Josep Pascual Torramadé, Iciar Ancizu García, Mónica De las Heras, Raúl Vaca Bermejo
- **P37. Adecuación al protocolo en la utilización de las diferentes emulsiones lipídicas, 26**
Josep Llop Talaveron, Maria B Badia Tahull, Elisabet Leiva Badosa, Montserrat Colls González, Lorena Santulario Verdú, Eugènia Santacana Juncosa, Amaia Alcorta Lorenzo, Maria Emilia Miquel Zurita
- **P38. Optimización de la indicación de nutrición parenteral en pacientes intervenidos de cirugía colorrectal, 26**
Marina De Temple Pla, Montserrat Pons Busom, Nuria Roca Rossellini, Maria Jaume Gaya, Margarita Aguas Compaired,
- **P39. Implantación de un sistema de gestión de calidad según la norma UNE-EN-ISO 9001: 2008 en una Unidad de Nutrición, 27**
Cristina Velasco Gimeno, Cristina de la Cuerda Compés, Laura Frías Soriano, Alba Alonso Puerta, Irene Bretón Lesmes, Miguel Camblor Álvarez, Isabel Izquierdo Membrilla, Rosa Plá Mestre Pilar García Peris
- **P40. Variables pronósticas asociadas al test de cribado de desnutrición hospitalaria CIPA, 28**
Néstor Benítez Brito, José Pablo Suárez Llanos, José Gregorio Oliva García, Francisca Pereyra-García Castro, María Alicia López Frías,
- **P41. Gasto en dietoterápicos en las diferentes áreas sanitarias del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM), 28**
Francisco Botella Romero, Pedro José Pinés Corrales, Álvaro García Manzanares, Rosa Pilar Quílez Toboso, Visitación Álvarez de Frutos
- **P42. Indicación de soporte nutricional en función del riesgo nutricional detectado con el método de cribado CONUT, 29**
Natalia García Vázquez, Ruth Serrano Labajos, Marlhyn Valero Pérez, Marina Morato Martínez, Cristina Santurino Fontecha, Samara Palma Milla, Carmen Gómez Candela,
- **P43. Conocimiento de los socios de senpe sobre los sistemas de gestión de calidad, 29**
Cristina Velasco Gimeno, Laura Collados Gómez, Rosa Plá Mestre, Cristina de la Cuerda Compés, Irene Bretón Lesmes, Miguel Camblor Álvarez, Laura Frías Soriano, Alba Alonso Puerta Pilar García Peris
- **P44. Valoración de suplementos nutricionales dispensados en un centro socio sanitario en los años 2012 y 2013, 30**
Nieves Muro Perea, Ana Montero, M.ª Carmen Pérez Navarro, Marta Martí Navarro, Begoña Pascual Arce
- **P45. Introducción de un método de cribado nutricional en un hospital de tercer nivel, 30**
José Gregorio Oliva García, Néstor Benítez Brito, José Pablo Suárez Llanos, Francisca Pereyra-García Castro, Enrique Palacio Abizanda, Alberto García Hernández
- **P46. Mortalidad en pacientes con nutrición parenteral, 31**
Neus Pons Llobet, Beatriz Martinez Castro, Faten Ahmad Díaz, Marta Gilabert Sotoca, Cristina Moreno Castilla, Joan Antoni Schoenenberger Arnaiz
- **P47. Análisis DAFO de un programa informático para la detección precoz de desnutrición, 31**
Gabriela Lobo Támer, Antonia Fernández Valdivia, José María Rodríguez Rodríguez, Antonio Jesús Pérez de la Cruz, María José Romero Capilla

- **P48. Coste-eficacia del empleo de un módulo de proteína entera como suplemento nutricional, 32**
Diana Boj Carceller, Raquel Solanas Abad, María Eugenia López Valverde, Leticia Pérez Fernández, Beatriz Lardies Sánchez, Alejandro Sanz París
 - **P49. Aplicación de recursos informáticos como herramientas para la detección precoz de la desnutrición hospitalaria, 32**
Gabriela Lobo Tamer, Antonia Fernández Valdivia, José María Rodríguez Rodríguez, Ana María Trigo Fonta, Antonio Pérez de la Cruz, Beatriz Valero Aguilera
 - **P50. Nutrición parenteral de corta duración ¿está justificada?, 33**
Ángela María Rizo Cerdá, María Ventura López, Mamen Sánchez Mulero, Pablo Selvi Sabater, Amparo Bosó Ribelles, Noemi Manresa Ramón, Mar Sánchez Catalicio, Ignacio de Gorostiza Frías Blanca Arribas Díaz Carmen Sánchez Álvarez
- ÁREA TEMÁTICA:**
FARMACIA
- **P51. Evaluación de la medicación prescrita para su administración por sonda de nutrición en pacientes de primaria, 33**
Jose Maria Alonso Herreros, Juan Cárceles Guillén, Oscar Alvarez Colmenero, Carmen Sánchez Álvarez, Celia García-Molina, Carles Iniesta Navalón
 - **P52. Aplicación de la metodología análisis modal de fallos y efectos a la elaboración de nutrición parenteral domiciliaria, 34**
María Dolores Santos Rubio, María Isabel Sierra Torres, Guaditoca Nogales Bueno, Mercedes Orive Paulino, Ana Bernáldez López, María José Pineda Jiménez, Auxiliadora García Ruiz, Aitana Rodríguez Pérez María Dolores Toscano Guzmán Victoria Santana Pareja
 - **P53. Estabilidad de una nutrición parenteral estándar para recién nacidos pretérmino, 35**
Natividad Lago Rivero, Lucía Esarte López, Guadalupe Piñeiro Corrales, Jesús Bandín Villamarín, Ana Concheiro Guisán, Adolfo Paradela Carreiro
 - **P54. Adecuación de la prescripción de nutrición parenteral en una unidad de cuidados intensivos de pediatría, 35**
María Rosa Cantudo Cuenca, Elena Calvo Cidoncha, María Dolores Toscano Guzmán, María Jose Fobelo Lozano, Yolanda Borrego Izquierdo, Mercedes Manzano García, Angela Tristancho Pérez, Patricia Monje Agudo David Blánquez Martínez
 - **P55. Análisis del aporte proteico en pacientes fenilcetonúricos en tratamiento con sapropterina, 36**
María Dolores Toscano Guzmán, Aitana Rodríguez Pérez, Concepción Álvarez del Vayo, María Isabel Sierra Torres, Ignacio Jimenez Varo, Eva Venegas Moreno, Javier González Bueno
 - **P56. Utilidad terapéutica de los módulos nutricionales de galactosa en pacientes con glomerulosclerosis focal segmentaria, 36**
Aitana Rodríguez Pérez, María Dolores Toscano Guzmán, María Isabel Sierra Torres, Javier González Bueno, Amparo Lluch Colomer, Concepción Álvarez del Vayo Benito, María Soriano Martínez
 - **P57. Descripción y puesta a punto de un método de validación de la técnica aséptica para la elaboración de nutriciones parenterales utilizando como medio de cultivo TSB-ST, 37**
Elena Alba Álvaro Alonso, Alejandro Leganés Ramos, Santos Esteban Casado, Roberto Collado Borrell, Ana María Martín de Rosales Cabrera, Montserrat Pérez Encinas
 - **P58. Tasa de desnutrición hospitalaria en un hospital de primer nivel ASISTENCIAL, 37**
Cristina Cardells Palau, David Benaiges Boix, Laia Fontané Francia, Martina Bertran Esteve
 - **P59. Cumplimiento de las recomendaciones de duración de la nutrición parenteral periférica, 38**
María Jesús García Verde, Iria Rodríguez Legazpi, Ana María González Roz, Lucía Fuster Sanjurjo, Isaura Rodríguez Penín, Ana Cantón Blanco
 - **P60. Impacto de la nutrición parenteral total cíclica en el metabolismo de la glucosa, funcionalidad hepática y estado nutricional, 39**
Núria Solé Fabre, Neus Pagès Puigdemont, Joana Cardenete Ornaque, Daniel Cardona Pera, M^a Antònia Mangués Bafalluy

- **P61. Nutrición Parenteral Domiciliaria: satisfacción de los pacientes y sus cuidadores con el Servicio de Farmacia, 39**

Paula Arrabal Durán, Rosa Romero Jiménez, Silvia Buendía Bravo, Isabel Higuera Pulgar, Cristina de la Cuerda Compes, Pilar García Peris, María Sanjurjo Sáez, María Tovar Pozo Cristina Ruiz Martínez Sagrario Pernía López

- **P62. Indicadores de práctica clínica en la utilización de nutrición parenteral en paciente adulto, 40**

Begoña Feal Cortizas, Laida Elberdin Pazos, Luis Ramudo Cela, Marta García Queiruga, María Isabel Martín Herranz

- **P63. Estudio nutricional en pacientes oncológicos y oncohematológicos en un hospital universitario de tercer nivel, 40**

María Henar García Lagunar, María del Rocío Gutiérrez Cívicos, Amelia Chica Marchal, Ana María Cayuela García, Laura Sánchez Cánovas, María de Andrés Bautista, Pablo Pérez Cañadas, Elena María Ferris Villanueva Rocío Guerrero Bautista Andrés García Márquez

- **P64. Diferencias de compatibilidad entre multivitamínicos y el filtro Nanodyne 0,22 µm, 41**

Celia González Guerrero, Sònia Terradas Campanario, Susana Clemente Bautista, Maria Oliveras Arenas, Pilar Sabin Urkia

- **P65. Nutriciones parenterales tricamerales comercializadas: ¿se adecuan a las necesidades de nuestros pacientes?, 42**

Belén López García, Sara Ortonobes Roig, Javier Mateu-de Antonio

- **P66. Estudio de utilización de nutrición parenteral y adecuación a las fórmulas protocolizadas, 42**

María Jesús García Verde, Iria Rodríguez Legazpi, Lucía Fuster Sanjurjo, Ana María González Rodríguez, Isaura Rodríguez Penín, Ana Cantón Blanco

- **P67. Estudio prospectivo observacional de la práctica de la nutrición enteral en servicios quirúrgicos y médicos, 43**

Noemí Manresa Ramón, Iria Sánchez Martinez, María Ventura López, Pablo Selvi Sabater, Blanca Arribas Díaz, Teresa Alonso Domínguez, Ignacio De Gorostiza Frías, Carmen Sánchez Álvarez Ángela Rizo Cerdá M^a Carmen Sánchez Mulero

- **P68. Estudio de utilización de nutrición parenteral total en un hospital de especialidades, 44**

Elena Calvo Cidoncha, María Rosa Cantudo Cuenca, Aitana Rodríguez Pérez, María José Fobelo Lozano, Carmen Haro Márquez, María de las Aguas Robustillo Cortés, Encarnación Gómez Fernández, Rocío Jiménez Galán Javier González Bueno

- **P69. Análisis de la adecuación de la nutrición parenteral según las indicaciones recomendadas, 44**

Mireia Vila Currius, Neus Sunyer Esquerrà, Laura Viñas Sagué, Isabel de la Paz Cañizares, Irina Aguilar Barcons, Ma Ángeles Bobis Casas

- **P70. Estudio electrolítico en pacientes con Nutrición Parenteral Central, 45**

María Henar García Lagunar, Amelia Chica Marchal, María del Rocío Gutiérrez Cívicos, Rocío Guerrero Bautista, Elena María Ferris Villanueva, Pablo Pérez Cañadas, María de Andrés Bautista, Andrés García Márquez, María Sergia García Simón, Diana Lacruz Guzmán

ÁREA TEMÁTICA:

INVESTIGACIÓN BÁSICA

- **O2. La glutamina disminuye la autofagia en un modelo animal de enfermedad inflamatoria intestinal, 45**

Irene Crespo Gómez, Beatriz San Miguel, Daniela Vallejo, Bárbara Alonso, Jesús Manuel Culebras, Juan Ortiz de Urbina, Javier González Gallego, M^a Jesús Tuñón

- **P71. Diferencias en los niveles de expresión genica sistémica de transcritos relacionados con rutas inflamatorias e inmunomoduladoras en pacientes con obesidad, 46**

Daniel De Luis Roman, Olatz IZaola, Rocío Aller, Enrique Romero, Gonzalo Diaz, Beatriz Torres, Juan Jose Lopez, Aurelia Villar

- **P72. Esteatosis hepática y bacterias lácticas, 47**

Julio Plaza-Díaz, Carolina Gómez-Llorente, Francisco Abadía-Molina, María José Sáez-Lara, Laura Campaña-Martín, Sergio Muñoz-Quezada, Fernando Romero, Ángel Gil, Luis Fontana

- **P73. Registro de la desnutrición en el informe de alta y su influencia en el coste del episodio asistencial, 47**
Antonia Fernández Valdivia, José María Rodríguez Rodríguez, Gabriela Lobo Támer, Beatriz Valero Aguilera, Antonio Jesús Pérez De la Cruz, José Vicente García Larios
 - **P74. Biomarcadores de inflamación y perfil de ácidos grasos de fosfolípidos plasmáticos en pacientes bronquiectasias no fibrosis quística, 48**
Gabriel Oliveira Fuster, Nuria Porras, Antonio Dorado, F Espildora, E Rubio, M De Haro, E Doña, Victoria Contreras Bolívar Rida Nagib Raya Casilda Oliveira Fuster
 - **P75. Biomarcadores de inflamación y oxidación en pacientes con fibrosis quística: influencia de la azitromicina, 48**
Gabriel Oliveira Fuster, Antonio Dorado, Nuria Porras, E Rubio, E García-Fuentes, E Doña, Montserrat Gónzalo Marín, Inmaculada Gonzalez Molero María José Tapia Guerrero Casilda Oliveira Fuster
 - **P76. Ayuno modificado como método de tratamiento de la obesidad, 48**
María Jesús Garrido Ferrero, Eduardo Pena Gonzalez, Victor del Campo Pérez, José Manuel Sierra Vaquero, María José Arbones de la Vega, María José Morales Gorria
- ÁREA TEMÁTICA:**
NUTRICIÓN ARTIFICIAL DOMICILIARIA
- **P77. Nutrición Parenteral Domiciliaria en pacientes paliativos. Registro NADYA-SENPE 2010-2012, 49**
Carmina Wanden-Berghe, Cristina Cuerda Cuerda, Rosa Burgos, Miguel León
 - **P78. Supervivencia de los pacientes adultos en programa de nutrición parenteral domiciliaria candidatos a trasplante intestinal: 10 años de seguimiento, 50**
Luisa Chicharro, Carolina Puiggrós, Concepción Vazquez, Dolores Segura, Montserrat Ribas, Rosa Molinos, Hegoi Seguro, Rosa Burgos
 - **P79. Complicaciones infecciosas en 28 años de Nutrición Parenteral Domiciliaria, 50**
Iris Mercedes De Luna Boquera, Alejandra Planas Vilaseca, Rafael López Urdiales, María Núria Virgili Casas, María Tubau Molas, Carmen Peña Miralles, Ana María Pita Mercé, María B Badía Tahull, Josep Llop Tavalérón
 - **P80. Nutrición Parenteral Domiciliaria. Registro Nacional NADYA 2013, 51**
Nuria Virgili Casas, Carmina Wanden-Berghe, Cristina Cuerda Compés, Rosa Burgos Peláez, Carmen Gómez Candela, Jose Manuel Moreno Villares, Carmen Carrero, Grupo NADYA-SENPE
 - **P81. Nutrición enteral domiciliaria: aumentar la calidad de la atención nutricional a la población no aumenta el gasto, si no todo lo contrario, 51**
Víctor José Rausell Rausell, Mercedes Ferrer Gómez, José Ramón Cuenca Sánchez, Fátima Illán Gómez, Carmen Sánchez Álvarez, Francisco García Córdoba, Pedro Sánchez Sequero, Ana Aranda García Pilar Jiménez de Zadava, Juan Francisco Martínez García
 - **P82. Nuestra experiencia de más de 20 años utilizando un sistema de catering para la elaboración y distribución de la nutrición parenteral domiciliaria, 52**
María Martín Fuentes, Marta Crespo Yanguas, Samara Palma Milla, Beatriz Pelegrina Cortés, Natalia García Vázquez, Carmen Gomez Candela
 - **P83. Disminución del gasto sanitario que supone en un hospital de 2º nivel el control de la prescripción de la nutrición enteral domiciliaria por una unidad de nutrición, 52**
Mª Elena Martínez Quintana, Carmen Rita Hernández Romero, Mª Pilar Murcia Hernández, Jose Antonio García Olivas, Francisco García Córdoba
 - **P84. Nutrición Enteral Domiciliaria. Registro Nacional 2013 Grupo NADYA, 53**
Antonio Apezetxea Celaya, Carmina Wanden-Berghe, Julia Álvarez Hernández, Rosa Burgos Peláez, Cristina Cuerda Compés, Pilar Soria Carreras, Luis Luengo Pérez, Carmen Gómez Candela Antonio Pérez de la Cruz Alicia Calleja Fernández
 - **P85. Evaluación de la satisfacción de los pacientes en un programa de Nutrición Parenteral Domiciliaria con un sistema de catering para la distribución y con su programa asistencial, 53**
María Martín Fuentes, Marta Crespo Yanguas, Samara Palma Milla, Jersy Cárdenas Salas, Natalia García Vázquez, Carmen Gomez Candela

- **P86. Nutrición Parenteral Domiciliaria en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Análisis descriptivo del soporte dado en el último año, 54**

Juan Manuel Guardia Baena, Mercedes Ferrer Gómez, José Ramón Cuenca Sánchez, Aisa Fornovi Justo, Raúl Ballester Sajardo, Luz Martínez González, María Dolores Hellín Gil, María Victoria García Zafra, Consuelo Pellicer Franco, Francisco Javier Tébar Massó

ÁREA TEMÁTICA:

PACIENTE CRÍTICO

- **O1. Control metabólico e infeccioso en pacientes críticos hiperglucémicos con ventilación mecánica con una fórmula enteral para diabetes. estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, 55**

Alfonso Mesejo, Juan Carlos Montejo, Gabriela Lobo, Mercedes Zabarte, Ignacio Herrero, José Acosta, Clara Vaquerizo, Antonio Blesa, Fátima Martínez-Lozano

- **P87. Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico evaluando glutamina IV en pacientes traumáticos en UCI, 55**

Pedro Marsé, Mercedes Cervera, Arturo Zabalegui Pérez, Esther Corral, Rubén Herrán Monge, Abelardo García de Lorenzo, Antonio Buño, Guiem Frontera Juan Antonio Llompard Pou Jon Pérez Bárcena

- **P88. Estado antioxidante y daño del ADN en el pacientes crítico con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, 56**

Jorge Molina López, Daniela I Florea, Laura Sáez Pérez, Manuel Rodríguez Elvira, Antonio Pérez de la Cruz, Elena M Planells del Pozo

- **P89. Calidad de la Medición Antropométrica en las Unidades de Medicina Intensiva españolas (Estudio CAMIES). Resultados preliminares, 57**

Miguel Ángel García-Martínez, Yolanda Hidalgo Encinas, Ana Isabel Catalá Espinosa, Tetyana Cherednichenko, Eugenio Herrero-Gutiérrez, Inmaculada Flores Lucas

- **P90. Detección de hipofosfatemia y síndrome de realimentación en una unidad de pacientes críticos, 57**

Monica Zamora Elson, Lorenzo Labarta Monzón, Jesús Escos Orta, Tomás Mallor Bonet, Arancha Lander Azcona, Manolo Avellanas Chavala, Pilar Cambra Fierro, Juan Carlo López Cláver Alicia Sanz Cardiel Carlos Seron Arbeloa

- **P91. Estudio del estatus de hierro en paciente crítico al inicio de su estancia en UCI, 57**

Ana María Trigo Fonta, Gabriela Lobo Támer, Antonio Jesús Pérez de la Cruz, Elena María Planells del Pozo, Juan Miguel Tristán Fernández, Isabel Séiquer Gómez Pavón, Jorge Molina López, Silvia Sánchez Hernández

- **P92. Herramienta para el cálculo de requerimientos de nutrición parenteral complementaria en paciente crítico, 58**

María Victoria Hernández Sánchez, Maria del Carmen Herrero Domínguez-Berrueta, Emma Bartolomé García, Ana María Martín De Rosales, Montserrat Pérez Encinas, Iñigo Ormazábal Goicoechea

- **P93. Determinaciones bioquímicas que permitan relacionar estado nutricional y mortalidad en pacientes ingresados en Unidades de cuidados intensivos con soporte nutricional, 59**

Monica Zamora Elson, Lorenzo Labarta Monzón, Tomás Mallor Bonet, Pilar Cambra Fiero, Jesús Escos Orta, Arancha Lander Azcona, Juan Carlos López Cláver, Manolo Avellanas Chavala Alicia Sanz Cardiel Carlos Serón Arberoa

ÁREA TEMÁTICA:

PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

- **P94. La circunferencia de la pantorrilla como marcador de desnutrición en una Unidad de Media y Larga Estancia, 59**

María Argente Pla, Katherine García Malpartida, Beatriz León de Zayas, Silvia Martín Sanchis, Maribel Del Olmo García, Sol Navas de Solís, Iván Moreno Muñoz, Mónica Muñoz Alia García Castells Juan Francisco Merino Torres

- **P95. Facilitando el cumplimiento de la suplementación vitamínica en los pacientes adultos afectos de fibrosis quística (FQ), 60**

Guillermo Cárdenas Lagranja, Hego Seguro Gurrutxaga, Belen Sarto Guerri, Raquel Lorite Cuenca, Miguel Giribes Veiga, Nuria Garcia Barrasa, Antonio Alvarez, Xavier De Gràcia Rosa Burgos Peláez

- **P96. Prevalencia de desnutrición y caquexia en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca (IC). ¿Cuál es el mejor método de cribado nutricional?, 60**

Clara Joaquín Ortiz, Rocío Puig Piña, Carolina Martignetti, Mariona Martín, José Manuel Sánchez-Migallón, Jaume Sanjuan, Paloma Gasteurrutia, Dídac Mauricio Puente José Lupón

- **P97. Osteocalcina como nexo de unión entre metabolismo óseo y metabolismo energético, 61**
Verónica Ávila Rubio, Beatriz García Fontana, Sonia Morales Santana, Antonia García Martín, Rebeca Reyes García, Fernando Escobar Jiménez, Manuel Muñoz Torres
- **P98. Insuficiencia pancreática exocrina y estado nutricional de pacientes con pancreatitis crónica, resultados preliminares de un estudio prospectivo, 62**
Rafael Cerezo Vidal, Angel Abad Gonzales, Rahma Amrani, Antonio Picó, Enrique de Madaria, Victor Luis Gonzalez Sanches
- **P99. Resultados preliminares de un ensayo clínico para evaluar el efecto de dos fórmulas inmunomoduladoras orales, consumidas en el preoperatorio, sobre el número de infecciones y complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer de cabeza-cuello sometidos a cirugía mayor, 62**
Thabata Koester Weber, Ana Beatriz Santamaría, Samara Palma Milla, Álvaro de Arriba Sánchez, Antonia Rico Hernández, Bricia López Plaza, Marlhyn Valero Pérez, Laura María Bermejo Carmen Gómez-Candela
- **P100. Deficiencia de vitamina D en obesos mórbidos: modificación con dieta hipocalórica mixta y suplementación vitamínico- mineral antes de cirugía bariátrica, 63**
Ana Martin Leyva, Socorro Leyva Martínez, Andres San Juan McNulty, Amalia González Jiménez, M^a Luisa Fernández Soto
- **P101. Evaluación de la suplementación con Supressi[®] sobre el perfil de ácidos grasos en membranas de eritrocito y el estado oxidativo en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, 63**
María Dolores Mesa García, Nicolás Peña, Alejandro Sanz París, José Antonio Irlés, Milagros Pérez Rodríguez, Rocio Sánchez, Antonio Jesús Péres de la Cruz, Ángel Gil Hernández
- **P102. ¿El cribaje nutricional Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) es aplicable en pacientes con patología nefrológica?, 64**
Inmaculada Jiménez García, Eva Maria García Raimundo, Maria Domingo Coll, Mònica Montserrat Gil de Bernabé, Glòria Creus Costas, Maria Núria Virgili Casas, M. Concepción Vilarsau Farré
- **P103. Soporte nutricional en pacientes con cáncer de laringe: impacto en la aparición de faringostomas, 65**
Carmen Muñoz Darias, José Pablo Suárez Llanos, José Gregorio Oliva García, Néstor Benítez Brito, Nieves Caracena Castellanos, Francisca Pereyra-García Castro, Beatriz Gómez Álvarez
- **P104. Prevalencia de disfagia y desnutrición en ancianos ingresados por infección respiratoria, 65**
Vanessa Cabrejo Gavidia, Nuria Garcia, Virginia Isern, Rita Godoy, Carlos Sabbagh, Clara Sala, Ruben Manresa, Mar Lluch Lourdes Ferrer Susana Casas
- **P105. Evaluación de la suplementación con Supressi[®] sobre biomarcadores de inflamación y riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, 66**
María Dolores Mesa García, Nicolás Peña, Alejandro Sanz París, Jose Antonio Irlés, Milagros Pérez Rodríguez, Rocio Sánchez, Antonio Jesús Pérez De La Cruz, Angel Gil Hernández
- **P106. Seguridad y eficacia de la colocación precoz de la gastrostomía radiológica percutánea (GRP) en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), 66**
Maria Verónica Herrera Rodríguez, Nuria Virgili Casas, Monica Povedano Panades, Begoña Andres Melon, Gloria Creus Costas, Concepció Vilarsau Ferré, Raimon Milà Villarroel, Equip Multidisciplinar de ELA
- **P107. Tumores neuroendocrinos y estado nutricional: el marcador pronóstico olvidado, 67**
Cristina Tejera Pérez, Ernesto Barzola, José Ángel Flores, Luis Miguel Luengo, Alejandro Rubio, Francisco Galeano, Francisco Botello, Gerardo Blanco Octavio López Juana Fernández
- **P108. Evolución ponderal de los pacientes intervenidos de Gastrectomía Vertical y Bypass Gastroyeyunal en Y de Roux por vía laparoscópica para el tratamiento de la obesidad mórbida, 67**
Alicia Molina-López, Antoni Rabassa Soler, Jordi Salas-Salvadó, Clara Alegret Basora, Núria Guillén Rey, Isabel Megías Rangil, Fàtima Sabench Pereferrer, Daniel Del Castillo Déjardin, Anna Bonada Sanjaume

- **P109. Evaluación del riesgo nutricional en el paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia, 68**
Pablo Selvi Sabater, Jose Carlos Titos Arcos, Maria Ventura López, Teresa Alonso Dominguez, Angela Maria Rizo Cerdá, Noemi Manresa Ramon, Iria Sanchez Martinez, Nacho de Gorostiza Frias Carmen Sanchez Alvarez
- **P110. Efecto sobre parámetros nutricionales, calidad de vida y fuerza de una fórmula enriquecida en vitamina D y hidroximetilbutirato (HMB) en una muestra de pacientes ancianos, 69**
Daniel de Luis Roman, Olatz IZaola, Jose Luis Perez Castrillon, Pablo Bachiller, Beatriz de la Fuente, Luis Cuellar, Concepcion Terroba
- **P111. Intervencion nutricional en pacientes sometidos a transplante de progenitores hematopoyeticos (TPH): experiencia en un centro, 69**
Beatriz Patiño Gutierrez, Mar Sanchez Salmeron, Isabel Sanchez-Ortega Sanchez, Montserrat Arnan Sangerman, Rafael Duarte Palomino, Inmaculada Peiró Martinez, Lorena Arribas Hortigüela,
- **P112. Evaluación de la ingesta, la composición corporal y la tolerancia alimentaria en pacientes obesos mórbidos intervenidos de Gastrectomía Vertical por vía laparoscópica, 70**
Alicia Molina-López, Anna Bonada Sanjaume, Fátima Sabench Pereferer, Mercè Hernández González, Santiago Blanco Blasco, Jordi Salas-Salvadó, Daniel Del Castillo Déjardin,
- **P113. Reversibilidad de la disfagia detectada durante un ingreso hospitalario, 70**
Vanessa Cabrejo Gavidia, Nuria Garcia, Virginia Isern, Rita Godoy, Carlos Sabbagh, Clara Sala, Ruben Manresa, Mar Lluch Lourdes Ferrer Susana Casas
- **P114. Resultados de una intervención integral para la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad: análisis de una cohorte de pacientes que han finalizado optiprogram®, 71**
Jose Manuel Garcia Almeida, Diego Bellido Guerrero, Violeta Moizé Arcone, Gemma Peralta, Krysmarú Araujo Torres, Ramon Ciurana, Guillem Cuatrecasas Cambra ,
- **P115. Evolución del protocolo de soporte nutricional en la pancreatitis aguda grave, 71**
Samara Palma Milla, María Antonia Rico Hernández, Marta Pulido Vega, María Martín Fuentes, Marta Expósito García, Beatriz Pelegrina Cortés, Carmen Gómez Candela
- **P116. Aplicación de un protocolo de abordaje nutricional y farmacológico en pacientes con ostomías de alto débito, 72**
Jose Javier Arenas Villafranca, Cristóbal López Rodríguez, Alberto J Arias Romano, Maria Eugenia Blanco Rivas, Jimena Abilés, Vicente Faus Felipe
- **P117. Efecto de los inhibidores de tirosin kinasa y del mTor en el estado nutricional de los pacientes con cáncer, 72**
Isabel Higuera Pulgar, Maria Luisa Carrascal Fabian, Cristina Velasco Gimeno, Almudena Ribed Sánchez, Rosa Mª Romero Jiménez, Marta Luisa Motilla de la Cámara, Miguel Camblor Álvarez, Cristina Cuerda Compes Irene Bretón Lesmes Pilar García Peris
- **P118. Detención de la pérdida de peso en pacientes oncológicos sometidos a radioterapia mediante una estrategia de suplementación nutricional precoz con una formula enteral hipercalórica e hiperproteica específica, 73**
Jose Manuel Garcia Almeida, Josefina Ruiz Navas, Yolanda Lupiañez Perez, Mercedes Blanco Naveira, Isabel Cornejo-Pareja, Ana Gomez Perez, María Molina Vega, Jose Antonio Lopez Medina Jose Antonio Medina Francisco Tinahones Madueño
- **P119. Nutrición Parenteral Intradialítica en Insuficiencia Renal Crónica, 74**
Silvia Buendía Bravo, Rosa María Romero Jiménez, Paula Arrabal Durán, Isabel Higuera Pulgar, Irene Bretón Lesmes, Pilar García Peris, María Sanjurjo Sáez
- **P120. Nutrición Parenteral Intradialisis: adecuación al documento de consenso SEN-SENPE, 74**
Laura Villaverde Piñeiro, Ana Fernández Pérez, Víctor Manuel López García
- **P121. Nutrición parenteral precozen cistectomía radical con neovejiga, 75**
Andrea Gómez Esteban, Laura Ramos Ramos, Mª del Castañar García Gómez, Coral Montalbán Carrasco, Inés Carro, Magdalena Jiménez, Cristina Fernández,

- **P122. Soporte nutricional en pacientes portadores de sonda de gastrostomía, 75**
Celia García-Molina Sáez, Carles Iniesta Navalon, Tamara Monedero Saiz, Noelia García-Talavera Espín, María Bienvenida Gómez Sánchez, Lorena Rentero Redondo, Abel Trujillano Ruiz, Carmen Caballero Requejo, Mercedes Nicolás Hernández, Carmen Sánchez Alvarez
- **P123. Soporte nutricional en el carcinoma gastroesofágico, 76**
Araceli Ramos Carrasco, Isabel Gasanz Garai-coechea, Teresa Antón Bravo, Emilia Condes Moreno, Inmaculada Moraga Guerrero, Laura Pérez Fernández, Ángel Luis Marco Mur
- **P124. Evaluación de la transición de la edad pediátrica a la adulta en pacientes con fenilcetonuria, 77**
Montserrat Gonzalo Marín, Antonio Omiste-Romero, Inmaculada Gonzalez Molero, Victoria Contreras Bolívar, Marta Domínguez, Javier Blasco, Juliana Serrano, Carlos Sierra Gabriel Olveira
- **P125. Pacientes quirúrgicos con ostomías de descarga y papel del equipo de nutrición hospitalaria, 77**
Jose Javier Arenas Villafranca, Cristóbal López Rodríguez, María Ramos Fernández, María Eugenia Blanco Rivas, Jimena Abilés, Vicente Faus Felipe
- **P126. Suplementación nutricional en cáncer de tracto digestivo. Adherencia y resultados, 78**
Tamara Monedero Saiz, María Bienvenida Gómez Sanchez, Noelia Victoria García-Talavera Espín, María de los Ángeles Núñez Sanchez, Celia García-Molina Saez, Antonia Inmaculada Zomeño Ros, Mercedes Nicolás Hernández, Carmen Sánchez Álvarez
- **P127. Valoración nutricional prequirúrgica en pacientes con neoplasia colorrectal, 78**
Laura Ramos Ramos, María del Castañar García-Gómez, Magdalena Jiménez Sanz, Cristina Fernández Arce, Coral Montalbán Carrasco
- **P128. Beneficio del suplemento nutricional enriquecido en ácido eicosapentaenoico (EPA) en pacientes oncológicos, 79**
Cristina Vázquez López, Alicia Martín Vila, Marta Suárez Santamaría, Miriam Álvarez Payero, Guadalupe Piñeiro Corrales

ÁREA TEMÁTICA: PEDIATRÍA

- **P129. Diseño de una Nutrición Parenteral Estándar en casos de urgencia para neonatos en las primeras 24 horas de vida en un hospital de tercer nivel, 80**
Nuria Monteagudo Martínez, Gregorio Romero Candel, Esther Domingo Chiva, Sergio Plata Paniagua, Marca Díaz Rangel, Ana Valladolid Walsh, Manuel Clemente Andújar, Andrés Martínez Gutiérrez Milagro Hernández Sansalvador
- **P130. Adecuación de una nutrición parenteral estándar en UCI neonatal, 80**
Jaime Mateo Carmona, Consuelo Pellicer Franco, Amelia De La Rubia Nieto
- **P131. Perfil de ingesta de micronutrientes y salud oral en el niño autista, 81**
Jorge Molina López, Pilar Carrasco Ponce, Beatriz Leiva-García, Daniela I Florez, Antonio Pérez de la Cruz, Elena M Planells del Pozo, Paloma Planells del Pozo

ÁREA TEMÁTICA: OTROS

- **P132. Efectos metabólicos de la taurina en la Nutrición Parenteral Total (NPT) a corto plazo en el paciente postquirúrgico, 81**
Ihintza Larrañaga Unanue, Patricia Andrade, Francisco Arrieta, Jose Antonio Balsa, Cristina De la Puerta, Alfonso Calañas, Jose Ignacio Botella, Isabel Zamarrón Ángel Candela Clotilde Vázquez
- **P133. Influencia del metabolismo óseo en el metabolismo hidrocarbonado en el paciente que inicia nutrición parenteral, 82**
Ihintza Larrañaga Unanue, Patricia Andrade, Christian Lafuente, Christian Alvarado, Francisco Arrieta, Alfonso Calañas, Ángel Candela, Jose Ignacio Botella Isabel Zamarrón Clotilde Vázquez
- **P134. La búsqueda documental en las revisiones sistemáticas y meta-análisis relacionadas con las enfermedades nutricionales y metabólicas indizadas en MEDLINE, 82**
Helena Martín-Rodero, Javier Sanz-Valero, Purificación Galindo-Villardón, Carmina Wanden-Berghe

- **P135. Prevalencia de infección de catéter venoso central (CVC) asociado al uso de nutrición parenteral, 83**
Ángela María Rizo Cerdá, Carmen Sánchez Álvarez, Amparo Moregó Soler, Blanca Arribas Díaz, Pablo Selvi Sabater, Iria Sánchez Martínez, Jose Carlos Titos Arcos, Teresa Alonso Dominguez Maria Ventura López Mamen Sánchez Mulero
- **P136. El sobrenadante de *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034 modula la respuesta inflamatoria en un modelo transwell de células dendríticas humanas y células epiteliales intestinales, estimuladas con *Salmonella typhi*, 84**
Miriam Bermudez Brito, Sergio Muñoz Quezada, Carolina Gomez Llorente, Esther Matencio, Fernando Romero, Angel Gil
- **P137. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034 modifica la expresión de genes en la mucosa intestinal de ratas Zucker (FA/FA), 84**
Julio Plaza Díaz, Luis Fontana, Francisco Abadía Molina, María José Sáez Lara, Sergio Muñoz Quezada, Laura Campaña Martín, Esther Matencio, María José Bernal Cava Ángel Gil Carolina Gómez Llorente
- **P138. Uso y utilidad de las bases de datos bibliográficas, de acceso gratuito, relacionadas con las ciencias de la nutrición, 85**
Álvaro M. Franco-Pérez, Javier Sanz-Valero, Liliana Melian-Fleitas, Carmina Wanden-Berghe
- **P139. Asociación de la deficiencia de magnesio en mujeres posmenopausicas con parámetros antropométricos y clínico-nutricionales, 85**
Beatriz López González, Jorge Molina-López, Daniela Ioana Florea, Bartolomé Quintero Osso, Antonio Pérez de la Cruz, Elena M Planelles del Pozo
- **P140. Tolerancia de la administración de la nutrición enteral por gastrostomía el mismo día de la gastrostomía radiológica percutánea, 86**
Pilar Carmona Oyaga, Carmen Ripa Ciaurriz, Miren Ercilla Liceaga, M. Jesús Gayan Lera, Larraitz Leunda Eizmendi, Berta Odriozola Cincunegui, M. Dolores Mauleon Echeverria, Josu Barral Juez, Maitane Umerez Igartua, Aitziber Lizardi Mutuberria
- **P141. Determinación de los procesos para la gestión de la calidad y la trazabilidad mediante códigos-QR en las mezclas nutrientes parenterales, 87**
Javier Sanz-Valero, Luis M. Álvarez Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, M^a Dolores Ruiz-López, Mercedes Cervera Peris, Guadalupe Piñeiro Corrales, Juan M. Santos Gago, Emilio Martínez de Victoria, Eduardo Climent Grana
- **P142. Utilización de soluciones tricamerales de nutrición parenteral periférica en la Unidad de Cirugía, 87**
María Del Rocío Gutiérrez Cívicos, Amelia Chica Marchal, María Henar García Lagunar, Elena María Ferris Villanueva, Rocío Guerrero Bautista, Pablo Pérez Cañadas, María de Andrés Bautista, Andrés García Márquez María Sergia García Simón María José Morales Lara
- **P143. Prescripción inadecuada de Nutriciones Parenterales de corta duración, 88**
Lorena Rentero Redondo, Celia García Molina, Abel Trujillano Ruiz, Carmen Caballero Requejo, Carles Iniesta Navalón, Carmen Sanchez Alvarez
- **P144. Relación de la uricemia con parámetros nutricionales y clínicos en pacientes adultos con nutrición parenteral, 88**
Sara Ortonobes Roig, Belén López García, Javier Mateu-de Antonio
- **P145. Elaboración de una guía de cribado de malnutrición y de valoración nutricional, 89**
Catalina Medarde Caballero, Cristina Fernández López, Susana Belda Rustarazo, Socorro Leyva Martínez, María Luisa Fernández Soto, José Cabeza Barrera

VOL. 29. SUPLEMENTO 2. MAYO 2014

**NUTRICIÓN CLÍNICA UPDATE:
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS**
Dirección: Julia Álvarez Hernández

- **Editorial, 1**
Julia Álvarez Hernández (Directora del Curso)
- **Aspectos metabólico-nutricionales en las enfermedades neurológicas, 3**
Mercè Planas Vilà

- **Papel del equipo nutricional en el abordaje de la disfagia, 13**
Pilar García Peris, Cristina Velasco y Laura Frías Soriano
- **Soporte nutricional en el paciente neurocrítico, 22**
Carmen Sánchez Álvarez, Martín Vigil Velis, Ernest Barraza Aguirre, Julia María Hernández Serrano y Fátima Martínez-Lozano Aranaga
- **Enfermedades neurológicas en pediatría y su transición al experto en nutrición de adultos, ¿cómo hacerlo?, 32**
José Manuel Moreno Villares
- **Manejo nutricional en las enfermedades neurológicas crónicas, 38**
Irene Bretón Lesmes, Rosa Burgos Peláez, C. Cuerda, M. Cambor, C. Velasco, I. Higuera y P. García-Peris
- **Efecto del tratamiento farmacológico en el estado nutricional del paciente neurológico, 47**
Guadalupe Piñeiro Corrales, Cristina Vázquez López y Miriam Álvarez Payero
- **Soporte nutricional del paciente con ictus, 57**
Rosa Burgos Peláez, Hego Seguro Gurrutxaga e Irene Bretón Lesmes

VOL. 29. SUPLEMENTO 3. MAYO 2014
**VÍAS DE ACCESO Y CUIDADOS
AL ALTA EN PACIENTES ADULTOS
CON NUTRICIÓN ENTERAL**
Coordinadora: Cristina Cuerda

- **Introducción y justificación, 3**
Cristina Cuerda
- **Nutrición enteral: indicaciones, sondas y materiales, 5**
Laura Frías y Cristina Cuerda
- **Formas de administración de la nutrición enteral, 21**
Lorena Arribas y Gloria Creus
- **Cuidados de las vías de acceso en nutrición enteral en adultos, 24**
Juana Parejo y Carmen Urzola
- **Criterios de cuidados al alta hospitalaria, 28**
Rosana Ashbaugh
- **Complicaciones de la nutrición enteral, 34**
Cleofé Pérez-Portabella

FIN DEL VOLUMEN 29